

**СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З РОЗРОБКИ ПРОТОКОЛІВ
ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ПО СПЕЦІАЛЬНОСТІ
„ДИТЯЧА ГЕМАТОЛОГІЯ”**

- 1 Донська С.Б. - головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з питань „Дитяча гематологія”, к.м.н., доцент, завідувача Центром дитячої онкогематології і ТКМ УДСЛ „ОХМАТДИТ”, голова
- 2 Дроздова В.Д. - к.м.н., старший науковий співробітник, керівник відділу гематології дитячого віку Інституту гематології і трансфузіології АМН України
- 3 Бруслова Е.М. - д.м.н., завідувача відділом дитячої гематології УНЦРМ АМН України
- 4 Рижак О.А. - завідувачий відділенням трансплантації кісткового мозку Центру дитячої онкогематології і ТКМ УДСЛ „ОХМАТДИТ”
- 5 Стецюк І.В. - завідувачий відділенням інтенсивної хіміотерапії Центру дитячої онкогематології і ТКМ УДСЛ „ОХМАТДИТ”
- 6 Кубаля Н.О. - завідувача відділенням онкогематології Центру дитячої онкогематології і ТКМ УДСЛ „ОХМАТДИТ”
- 7 Усаченко В.П. - завідувачий гематологічним відділенням Кримської Республіканської дитячої лікарні
- 8 Вільчевська К.В. - завідувача відділенням дитячої гематології Інституту невідкладної та відновлювальної хірургії ім. Гусака АМН України
- 9 Шаніна В.Л. - завідувача гематологічним відділенням Одеської обласної дитячої клінічної лікарні
- 10 Караманешт Є.Є. - завідувачий відділенням трансплантації кісткового мозку Київського міського Центру трансплантації кісткового мозку

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
від 20.07.2005 № 364

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З НЕХОДЖКІНСЬКИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ
ЛІМФОМАМИ**

Шифри МКХ-10: С 82, С 83, С84, С 85

Неходжкінські злоякісні лімфоми – це група захворювань, які відносяться до первинно локалізованих злоякісних пухлин лімфатичної системи. Середня частота цих захворювань становить 0,8-1,0 на 100 000 дітей у віці 0-14 років. Найчастішими первинними локалізаціями є лімфатичні вузли ший, кишковик і ретроперитонеальна зона, межистиння і кільце Вальдеєра. Інші часті місця маніфестації – це кістки, центральна нервова система (далі ЦНС), епідуральний простір, яечка, яєчники, шкіра, м'які тканини.

Існує декілька класифікацій, відповідно з якими неходжкінські злоякісні лімфоми (далі НХЛ) поділяються за своїм походженням з В- чи Т-клітин, а також відрізняються у відповідності до ступеню диференціації на лімфоми низького і високого ступеню злоякісності (Кільська, REAL, ВОЗ-класифікації).

Крім того, за гістологічними ознаками НХЛ поділяються на дифузні (найбільш часті у дітей), фолікулярні та нодулярні (лімфоми „дорослого” типу).

З клінічних міркувань різні види дифузних лімфом дитячого віку крім того поділяються на „лімфобластні” та „нелімфобластні”, оскільки вони значно розрізняються за чутливістю до хіміопрепаратів і потребують внаслідок цього різних типів протокольного лікування.

Найбільш частим симптомом є безболісне збільшення лімфатичних вузлів; при абдомінальній локалізації з'являються болі у череві, може розвинутих кишкова непрохідність; при медіастинальній локалізації відмічається кашель, у провинених стадіях – стридор, синдром верхньої пологової вени (далі ВПВ); для ЦНС ураження характерні симптоми ураження черепно-мозкових нервів, головний біль. Найчастішим симптомом загального характеру є підвищення температури тіла. У продвинених стадіях захворювання може відмічатись збільшення розмірів печінки та селезінки. Симптомами, що вимагають невідкладної допомоги можуть стати синдром ВПВ, трахеокомпресія, тампонада перикарду і плеврит при лімфомі межистиння, олігоанурія з небезпечною гіперкаліємією при інфільтрації нирок, спинальні прояви при епідуральній лімфомі та амавроз при лімфомі передньої камери ока.

Діагноз неходжкінської лімфоми вимагає **обов'язкового морфологічного дослідження** уражених лімфатичних вузлів або інших

уражених тканин. При появі у різних порожнинах тіла ексудатів (асцит, плеврит, перикардит), або при значному ураженні кісткового мозку (до 20% і більше патологічних клітин) діагноз може бути встановлений *цитологічно* (з обов'язковою верифікацією цитологічного варіанту лімфомних клітин за ФАБ-класифікацією) шляхом здійснення морфо-цитохімічних, імуноцитологічних, а також цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень. За відсутності таких умов необхідно здійснити хірургічну біопсію ураженого лімфовузла/тканини з наступним їх гістологічним дослідженням (**цитологічне дослідження шляхом пункційної біопсії не є за таких умов достатнім**). У пацієнтів з великою пухлиною межистиння і наявністю дихальних розладів або синдрому ВПВ інвазивні маніпуляції у хворого протипоказані до стабілізації стану після курсу лікування преднізолоном (інколи разом з циклофосфамідом).

Після підтвердження діагнозу лімфоми обов'язковим є **терапевтичне стадіювання патологічного процесу**. Стадіювання передбачає обстеження тіла хворого (особливо усіх груп лімфатичних вузлів), вивчення неврологічного статусу, яєчок, здійснення загального аналізу крові, дослідження кісткового мозку (декілька пункційних біопсій і, а деяких випадках трепанобіопсія), дослідження ліквору. Базисними крім того є:

- Комп'ютерна томографія (та/або МРТ) уражених зон (обов'язково з внутрішньовенним контрастуванням);
- сонографія черева, шиї та інших зон периферичних вузлів, яєчок;
- рентгенографія грудної клітини в двох проекціях;
- сцинтиграфія скелету;
- лактатдегідрогеназа (далі ЛДГ) сироватки крові.

Перед початком лікування показане визначення електролітів сироватки, креатініну і сечовини, білірубіну та трансаміназ, коагулологічних показників і імуноглобулінів крові, серологічного статусу у відношенні цитопатогенних вірусів, а також вірусів гепатитів А, В, С і ВІЛ. Обов'язкові електрокардіографія (далі ЕКГ), фонокардіографія з визначенням скорочувальної функції шлуночків серця, електроенцефалографія (далі ЕЕГ).

Лікування

Неходжкінські лімфоми дитячого віку є передусім дуже чутливими до хіміопрепаратів, тому **поліхіміотерапія є ультимативним видом їх лікування**. Навіть для обмежених за локалізацією НХЛ без системної поліхіміотерапії (далі ПХТ) виживання хворих можливе лише у 20-30% випадків.

Лікування дітей з лімфобластною неходжкінською лімфомою повинно здійснюватись за схемою лікування гострого лімфобластного лейкозу, тобто у відповідності до Протоколу лікування гострої лімфобластної лейкемії (далі ГЛЛ) (див. додаток). Для пацієнтів з обмеженими стадіями захворювання (I і II) обсяг хіміотерапії обмежується виконанням

Протоколу I і M-фази, після чого проводиться підтримуюче лікування; для пацієнтів з продвиненими стадіями (III і IV) Протоколу лікування ГЛЛ виконується у повному обсязі (див. додаток).

Лікування дітей з В-клітинними лімфомами та зі спорідненим з ними В-„зрілоклітинним” гострим лімфобластним лейкозом передбачає повторні короткі курси поліхіміотерапії з включенням середньо/високодозованого метотрексату і високодозового цитозару (див. додаток до протоколу). Критеріями для визначення обсягу поліхіміотерапії – загальної кількості блоків – є стадія захворювання і резектабельність пухлинної маси. По закінченні блокової терапії підтримуюча терапія не проводиться.

Хворим з крупноклітинними лімфомами проводиться блокова терапія у обсязі, що відповідає стадії захворювання (див. додаток).

Обов'язковим елементом лікування дітей з неходжкінськими лімфомами є профілактика або (у випадку ініціального ураження) лікування ЦНС-захворювання шляхом інтратекральних введень цитостатичних препаратів.

У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень під час проведення протокольної хіміотерапії, який обумовлений не тільки глибиною мієлосупресії, так і значним пригніченням імунітету, велике значення мають елементи супроводжуючого лікування.

Хворим з первинно-резистентними процесами, а також в рецидиві захворювання показане проведення аlogenної або аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

**Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям**

Р.О. Моїсєнко

Додаток
до Протоколу лікування дітей з НХЛ
затверджено наказом МОЗ України
від 20.07.2005 № 364

Схема лікування лімфобластних лімфом
Терапевтична група

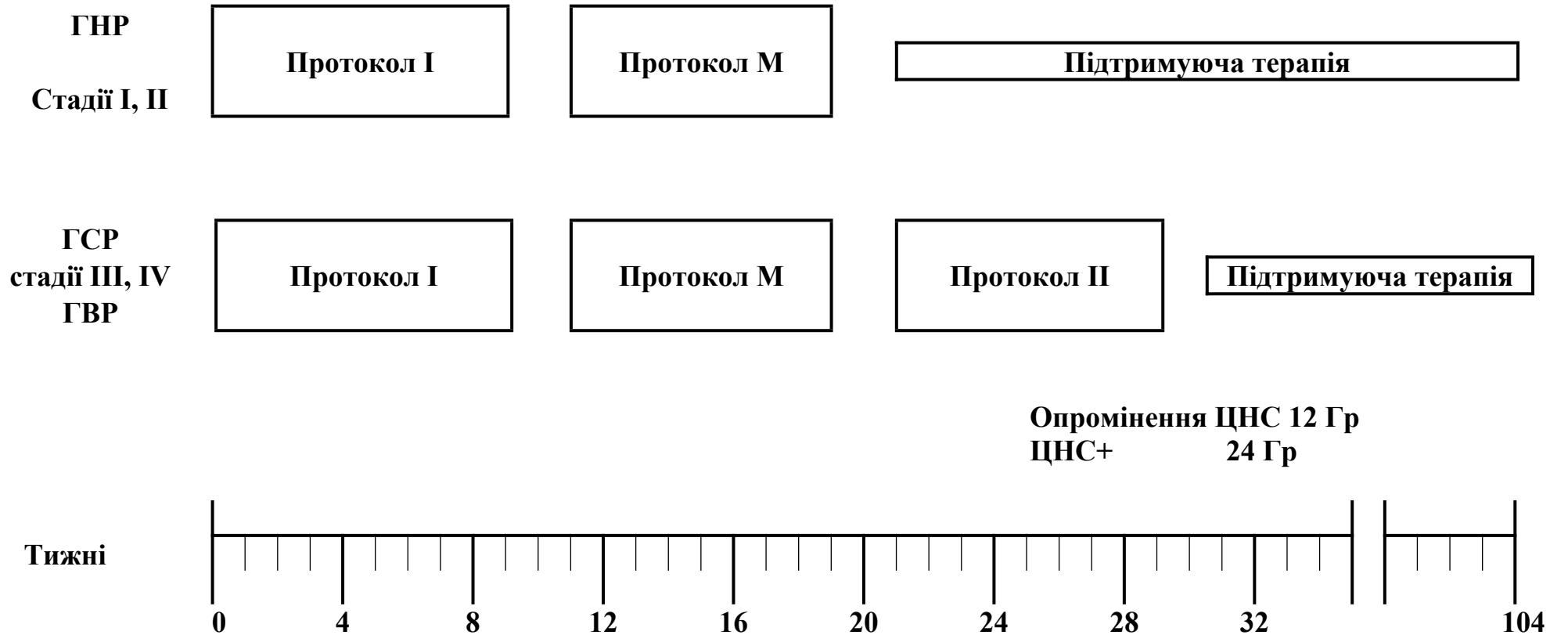


Схема лікування нелімфоblastних (В-зрілоклітинні) лімфом Терапевтична група

Загальний план терапії в залежності від групи ризику

Група ризику

R1

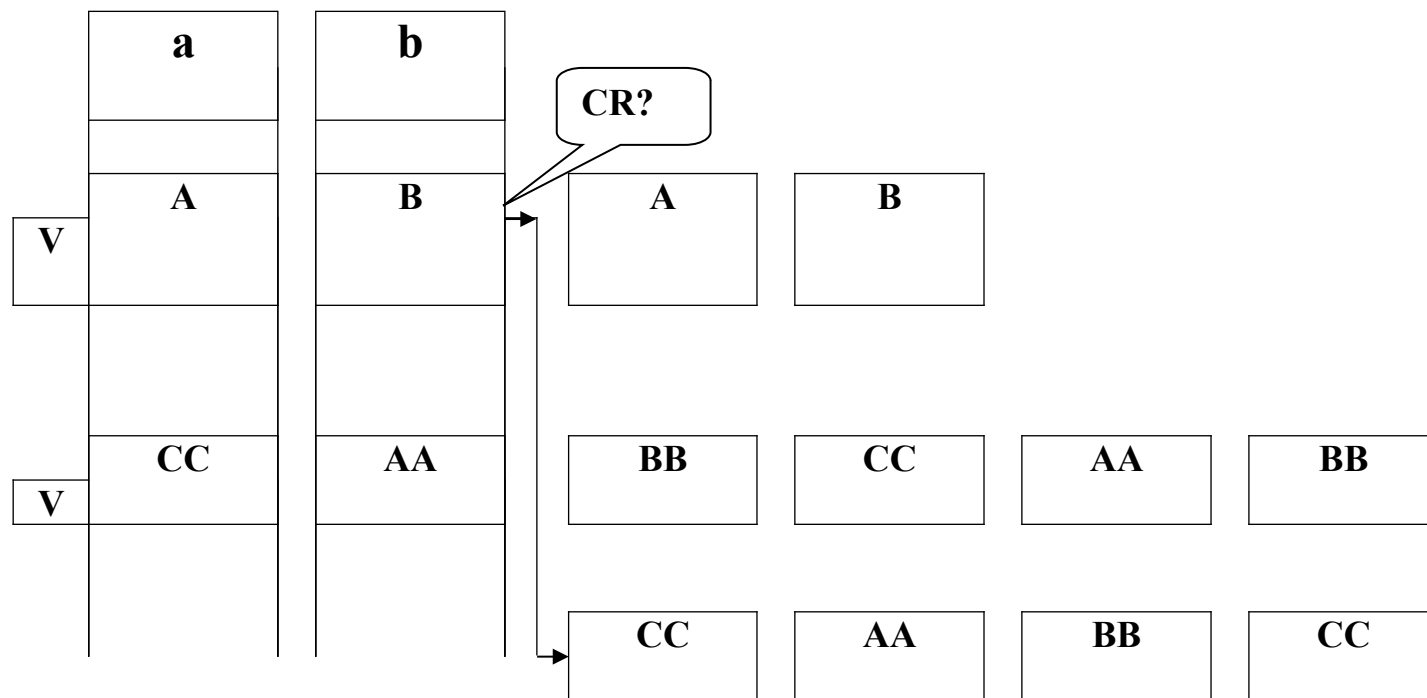
- Резекція в повному обсязі

R2

- Неповна резекція, стадія I, II
- Стадія III (дивися критерії для R2)
- ЦНС – негатив

R3

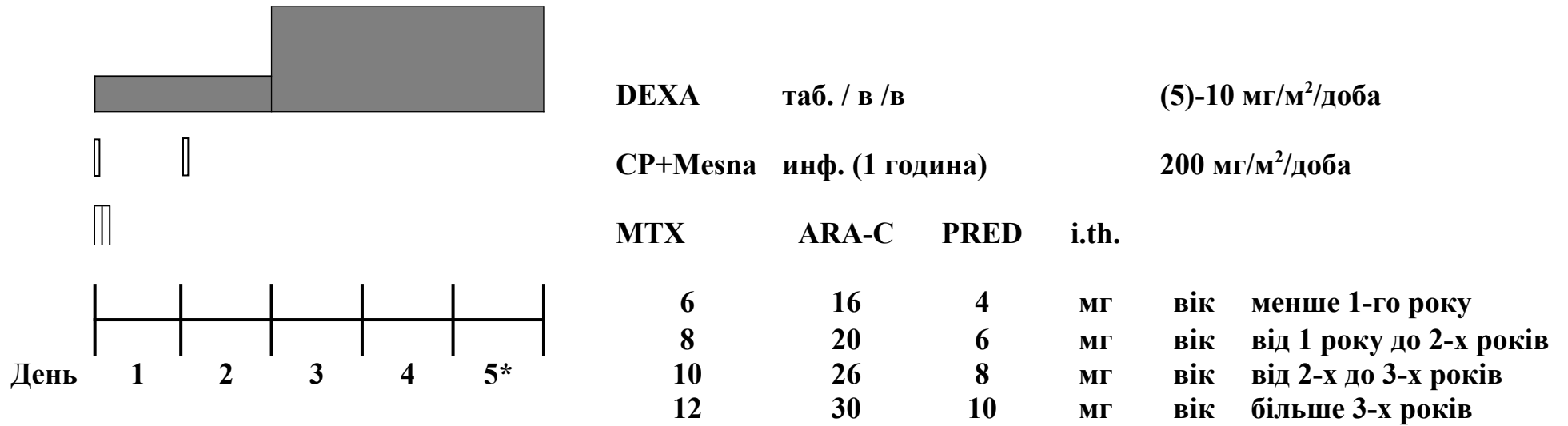
- В-ГЛЛ
- Неповна резекція, стадія III (крім віднесених до R2)
- Стадія IV
- ЦНС – позитив*



* При ураженні ЦНС терапія проводиться блоками CCz-AAz-BBz-CCz-AAz-BBz

v – циторедуктивна фаза

**Схема лікування (фор фази) для нелімфобластних лімфом
(Терапевтичні групи)**



* КМП на 5-й день при В-ГЛЛ

Блок А

					DEXA	таб./в/в	10 мг/м²/доба		
					VP-16	Инф. 2 години	100 мг/м²/доба		
					ARA-C	Инф. 1 година	150 мг/м² (через 12 годин)		
					IMD-MTX	Инф. 24 години	0,5 г/м²		
					Leukovrin	В/в	12 мг/м² (48, 54 г.)		
					IFO	Инф. 1 година	800 мг/м²/доба		
					MTX	ARA-C	PRED	i. th.	
					6	16	4	МГ	
					8	20	6	МГ	
					10	26	8	МГ	
					12	30	10	МГ	

Блок В

					DEXA	таб./в/в	10 мг/м²/доба		
					DOX	Инф. 1 година	25 мг/м²		
					IMD-MTX	Инф. 24 години	0,5 г/м²		
					Leukovorin	В/в	12 мг/м² (48, 54 ч.)		
					СРМ+MESNA	Инф. 1 година	200 мг/м²		
					MTX	ARA-C	PRED	i. th.	
					6	16	4	МГ	
					8	20	6	МГ	
					10	26	8	МГ	
					12	30	10	МГ	

Блок ВВ

					DEXA	таб./в/в	10 мг/м²/доба		
					VCR	В/в	1,5 мг/м² (макс. 2 мг)		
					DOX	Інф. 1 година	25 мг/м²		
					MHD-MTX (HD-MTX)	Інф. 24 години	1 г/м²		
					Leukovrin	В/в	15 мг/м² (42, 48 г.)		
					CPM+MESN	Інф. 1 година	200 мг/м²/доба		
					A				
					MTX	ARA-C	PRED	i. th.	
					6	16	4	мг	
1	2	3	4	5	8	20	6	мг	
					10	26	8	мг	
					12	30	10	мг	

При можливості контролювати рівень Метотрексату у сироватці крові блок може виконуватись з дозою MTX 5 г/м² інфузією за 24 години, при цьому проводиться лише два ендолюмбальні введення (на 2-гу та 5-ту добу), доза інтратекальних медикаментів не змінюється.

Блок ВВz

						DEXA	таб./в/в	20 мг/м²/доба		
					VCR	В/в	1,5 мг/м² (макс. 2 мг)			
					DOX	Інф. 1 година	25 мг/м²			
					MHD-MTX (HD-MTX)	Інф. 24 години	1 г/м²			
					Leukovrin	В/в	15 мг/м² (42, 48 г.)			
					IFO	Інф. 1 година	200 мг/м²/доба			
					CPM+MESNA	ARA-C	PRED	i. th.		
					6	16	4	мг		
1	2	3	4	5	8	20	6	мг		
					10	26	8	мг		
					12	30	10	мг		

При можливості контролювати рівень Метотрексату у сироватці крові бажано виконувати блок з дозою MTX 5 г/м² інфузією за 24 години, при цьому проводиться лише два ендолюмбальні введення препаратів (на 2-гу і 5-ту добу) без зміни дози медикаментів.

Блок СС

					DEXA	таб./в/в	20 мг/м ² /доба	
					VDS	В/в	3 мг/м ² (макс. 5 мг)	
					HD-ARA-C	Інф. 3 години	2 г/м ² (через 12 годин.)	
					VP-16	Інф. 2 години	100 мг/м ² (через 12 г.)	
					MTX	ARA-C	PRED	i. th.
					6	16	4	мг Вік до 1 року
1	2	3	4	5	8	20	6	мг Вік від 1 року до 2-х років
					10	26	8	мг Вік від 2-х до 3-х років
					12	30	10	мг Вік старше 3-х років

Блок ССz

								DEXA	таб./в/в	20 мг/м ² /доба	
								VDS	В/в	3 мг/м ² (макс. 5 мг)	
								HD-ARA-C	Інф. 3 години	2 г/м ² (через 12 годин.)	
								VP-16	Інф. 2 години	100 мг/м ² (через 12 г.)	
								MTX	ARA-C	PRED	i. th.
								6	16	4	мг Вік до 1 року
1	2	3	4	5	6	7	8	8	20	6	мг Вік від 1 року до 2-х років
								10	26	8	мг Вік від 2-х до 3-х років
								12	30	10	мг Вік старше 3-х років

Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям

Моїсєнко

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
від 20.07.2005 № 364

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ
(хвороба Ходжкіна)**

Шифр МКХ-10 : С 81

ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (або хвороба Ходжкіна) відноситься до групи злоякісних лімфом і вражає переважно лімфатичну систему, але може також вражати нелімфатичні органи і тканини. Специфічними для захворювання вважаються одноподібні пухлинні клітини Ходжкіна і багатоядерні клітини Березовського-Ріда-Штернберга, які визначаються у гістологічних препаратах уражених тканин.

За гістологічною класифікацією на основі вмісту різних клітин у специфічній гранульомі виділяють чотири основних типи лімфогранулематозу:

- збагачений лімфоцитами варіант (нодулярний або дифузний);
- варіант нодулярного склерозу (1 та 2 типу за ступенем злоякісності);
- варіант змішаної клітинності;
- збіднений на лімфоцити (варіант лімфоцитарної деплеції).

За класифікацією REAL лімфогранулематоз у варіанті лімфоцитарної переваги має назву „збагаченого лімфоцитами класичного типу хвороби Ходжкіна”.

Розрізняють також чотири стадії захворювання за класифікацією Ann Arbor, які у свою чергу поділяються на категорії А і В в залежності від відсутності (А) або наявності (В) під час встановлення діагнозу симптомів загальної інтоксикації (втрата ваги тіла на $\geq 10\%$ на протязі останніх 6 місяців та/або поява чи персистенція лихоманки понад 38°C та/або підвищена пітливість у нічні години).

Провідними симптомами є безболісне збільшення лімфатичних вузлів (найчастіше шийної та медиастинальної груп), які формують конгломерати/пакети, що може спричинити порушення функцій сумісних органів (трахеї, бронхів або судин), можуть збільшуватись печінка і селезінка. Ураженні екстранодальних структур може проявлятися у вигляді пухлини, випоту, болю, а також порушенням функцій внутрішніх органів.

Абсолютно необхідним заходом діагностики захворювання є здійснення біопсії ураженого лімфатичного вузла (перевага надається ексцизійній біопсії лімфовузла, яка надає можливість вивчити його архітектоніку) **Пункційна біопсія не є достатньою для встановлення діагнозу лімфогранулематозу.** Так само вивчення цитологічних препаратів, отриманих під час пункції кісткового мозку або іншого нелімфоїдного органу не є достатнім для

визначення їх ураження (для встановлення IV стадії захворювання внаслідок ураження кісткового мозку **абсолютно необхідним є здійснення трепанобіопсії**). У випадках масивної медиастинальної пухлини та при небезпеці загрозливих для життя дихальних розладів біопсія проводиться під місцевою анестезією або після попереднього лікування кортикостероїдами. Уражені тканини досліджуються цитологічно (відбитки), гістологічно, імуногістохімічно та, в сумнівних випадках (для диференційної діагностики з неходжкінськими лімфомами), молекулярно-генетичними методами. **Обов'язковим є підтвердження гістологічного діагнозу референтною лабораторією.**

Терапевтичне стадіювання передбачає наступний обсяг необхідних клінічних і лабораторних обстежень:

- ретельна документація усіх визначених пальпаторно уражених лімфатичних вузлів (включно з їх розмірами), розмірів печінки і селезінки, обстеження носоглотки (кільця Вальдейєра);
- УЗД органів черевної порожнини та периферичних груп лімфовузлів;
- рентгенівське дослідження органів грудної клітини у двох проекціях;
- комп'ютерна томографія грудної клітини (обов'язково з технікою дослідження легенів та м'яких тканин);
- комп'ютерна або магніторезонансна томографія усіх клінічно або сонографічно зареєстрованих як уражені регіонів (для планування променевої терапії та оцінки відповіді на лікування);
- загальний аналіз крові, коагулограма, аланінамінотрансфераза (далі АЛТ), аспартатамінотрансфераза (далі АСТ), гамма-ГТ, лужна фосфатаза (далі ЛФ), лактатдегідрогеназа (далі ЛДГ), креатинін сироватки крові; серологічне дослідження вірусів (вірус Епштейн-Бар (далі ЕБВ), цитомегаловірус (далі ЦМВ), герпесу простого, варіцелли, ВІЛ), токсоплазмозу, кандід, аспергілли, електрокардіографія (далі ЕКГ), сонокардіографія.

Тільки у деяких випадках додатково потрібні:

- комп'ютерна томографія (далі КТ) або ядроно магнітно-резонансна томографія (далі ЯМРТ) черевної порожнини (при сумнівних результатах УЗД);
- Сцинтиграфія скелету (при підозрі на ураження кісток);
- КТ або ЯМРТ-дослідження підозрілих на наявність ураження регіонів.

Починаючи від II B-стадії обов'язково здійснюються 1-2 трепанобіопсії кісткового мозку.

При підозрі на ураження скелету може проводитись біопсія одного з вогнищ. При неможливості точного визначення стадії за даними ультразвукове дослідження (далі УЗД) або КТ органів черевної порожнини може виконуватись лапаротомічна/лапароскопічна біопсія підозрілих лімфовузлів, тканини селезінки та печінки. Показана біопсія збільшених периферичних

лімфовузлів, якщо це необхідно для стадіювання процесу або планування променевої терапії.

Лікування лімфогранулематозу включає комбінацію поліхіміотерапії з опроміненням ініціально уражених регіонів. Найбільш ефективними для дітей та одночасно найменш небезпечними з точки зору віддалених наслідків є схеми OEPA/ OPRA і COPP (Протоколи DAL-HD-90 та GPOH-HD-95), необхідна кількість яких обумовлена стадією захворювання і врахуванням ступеню ураження нелімфоїдних органів (див. додаток). В залежності від кількості циклів поліхіміотерапії в свою чергу планується кумулятивна доза опромінення уражених хворобою регіонів. Не проводиться опромінення ініціально уражених легенів та печінки.

Рішення про обсяг променевої терапії (зони та дози опромінення) повинно прийматись відразу після встановлення діагнозу і визначення стадії захворювання сумісно лікарем – гематолом дитячим (онкологом дитячим) і лікарем-радіотерапевтом

Для підлітків від 15 років більш ефективним є лікування у відповідності до Протоколів терапії дорослих хворих за схемами ABVD і BEACOPP у різних комбінаціях (у відповідності до Протоколів GHSG-LP HD та HD 10-12), при цьому найбільш ефективним для лікування продвинених стадій є використання схеми BEACOPP-“підсиленого” (див. додаток). Враховуючи існуючий ризик зниження фертильності після виконання 8 блоків хіміотерапії за схемою BEACOPP, пацієнтам до початку лікування можуть бути запропоновані заходи з консервації гамет. Оскільки загальний обсяг хіміотерапії при даному типі лікувального протоколу значно перевищує хіміотерапевтичне навантаження, передбачене Протоколом DAL-HD-90 і -95, опроміненні здійснюється тільки в зонах, в яких не відбулася нормалізація розмірів лімфатичних вузлів або присутні інші прояви лімфогранулематозного ураження по закінченні блоків полі хіміотерапії (за винятком ураження кісток, зона якого опромінюється у будь-якому разі).

Супроводжуюче лікування передбачає мінімізацію можливих інфекційних ускладнень, викликаних як розвитком клінічно значущої нейтропенії, так і значним ступенем імуносупресії, яка зберігається на протязі до 6 місяців від закінчення лікування, а при опроміненні селезінки – більш ніж 1-1,5 роки після його проведення. Обов'язковим є застосування орального ко-тримоксазолу, протигрибкових препаратів, бактеріальної деконтамінації (при загрозі нейтропенії), профілактичне вживання ацикловіру при зниженні абсолютного рівня лімфоцитів (<300/мкл), ретельне дотримання правил гігієни ротової порожнини, інших слизових.

Оцінка відповіді на лікування здійснюється, крім пальпації, шляхом повторних рентгенографічних, сонографічних, КТ і ЯМРТ-досліджень первинно уражених хворобою регіонів після кожних 1-2 циклів ПХТ. Ремісія

констатується після нормалізації розміру ініціально збільшених груп лімфатичних вузлів, печінки, селезінки.

Моніторинг первинно уражених зон здійснюється кожні три місяці на протязі перших двох років після закінчення лікування, кожні 6 місяців на 3-му і 4-му році, а потім – при виникненні підозри на рецидив захворювання.

При підозрі на рецидив лімфогранулематозу його діагноз **обов'язково мусить бути підтвердженим гістологічно**, тобто повинна бути здійснена біопсія підозрілої на специфічне ураження тканини/органу.

Лікування рецидиву та первинно-резистентних форм лімфогранулематозу здійснюється шляхом використання сальвадж-поліхіміотерапії та опромінення уражених зон (у випадку прогностично сприятливого рецидиву) або шляхом інтенсивної сальваджної поліхіміотерапії з метою досягнення ремісії з наступним здійсненням аутотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (далі ТСГК), яка показана в усіх інших випадках.

Ранні рецидиви (на протязі року по закінченні ініціального лікування) а також усі рецидиви що виникли в первинно опромінених зонах потребують ТСГК як інтенсифікації лікування.

У випадку наявності абсолютних протипоказань для здійснення мегадозової хіміотерапії з ауто-ТСГК та при рецидиві після ауто-ТСГК показаним є проведення алогенної ТСГК або паліативне лікування.

**Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям**

Р.О. Моїсєнко

Додаток
до Протоколу лікування
дітей з лімфогранулематозом
(хвороба Ходжкіна), затвердженого
наказом МОЗ України
від 20.07.2005 № 364

Дози і тип введення препаратів в циклі ОРРА

	Дні	Дози
Доксорубіцин	1, 15	40 мг/м ² в/в інфузією за 2 години
Вінкристин	1, 8, 15	1,5 мг/м ² в ін'єкцію (максимальна одноразова доза 2 мг)
Прокарбазин	1 до 15	100 мг/м ² р.о. за 2-3 прийоми
Преднізолон	1 до 15	60 мг/м ² р.о. за 3 прийоми

Дози і тип введення препаратів в циклі ОЕРА

	Дні	Дози
Доксорубіцин	1, 15	40 мг/м ² в/в інфузією за 2 години
Вінкристин	1, 8, 15	1,5 мг/м ² в ін'єкцію (максимальна одноразова доза 2 мг)
Етопозид	з 3 до 6	125 мг/м ² в/в за 120 хвилин
Преднізолон	з 1 до 15	60 мг/м ² р.о. за 3 прийоми

Дози і тип введення препаратів в циклі СОРР

	Дні	Дози
Циклофосфамід*	1, 8	500 мг/м ² в/в за 30 – 60 хвилин
Вінкристин	1, 8	1,5 мг/м ² в/в ін'єкцією (максимальна одноразова доза 2 мг)
Прокарбазин	1 до 15	100 мг/м ² р.о. за 2-3 прийоми
Преднізолон	1 до 15	40 мг/м ² р.о. за 3 прийоми

* Разом вводиться 200 мг/м² MESNA (Уромітексан) у 0, 4, 8, годин по відношенню до початку інфузії Циклофосфаміду.

Схема блоку BEACOPP

Циклофосфамід	650 mg/m ²	в/в	день	1
Уромітексан	650 mg/m ²	в/в 0,4,8 год.	день	1
Доксорубіцин	25 mg/m ²	в/в	день	1
VP-16	100 mg/m ²	в/в	день	1 – 3
Прокарбазин	100 mg/m ²	per os	день	1 – 7
Преднізолон	40 mg/m ²	per os	день	1 – 14
Вінкристин	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	в/в	день	8
Блеоміцин	10 mg/m ²	в/в	день	8
Повторюється з 22 дня				

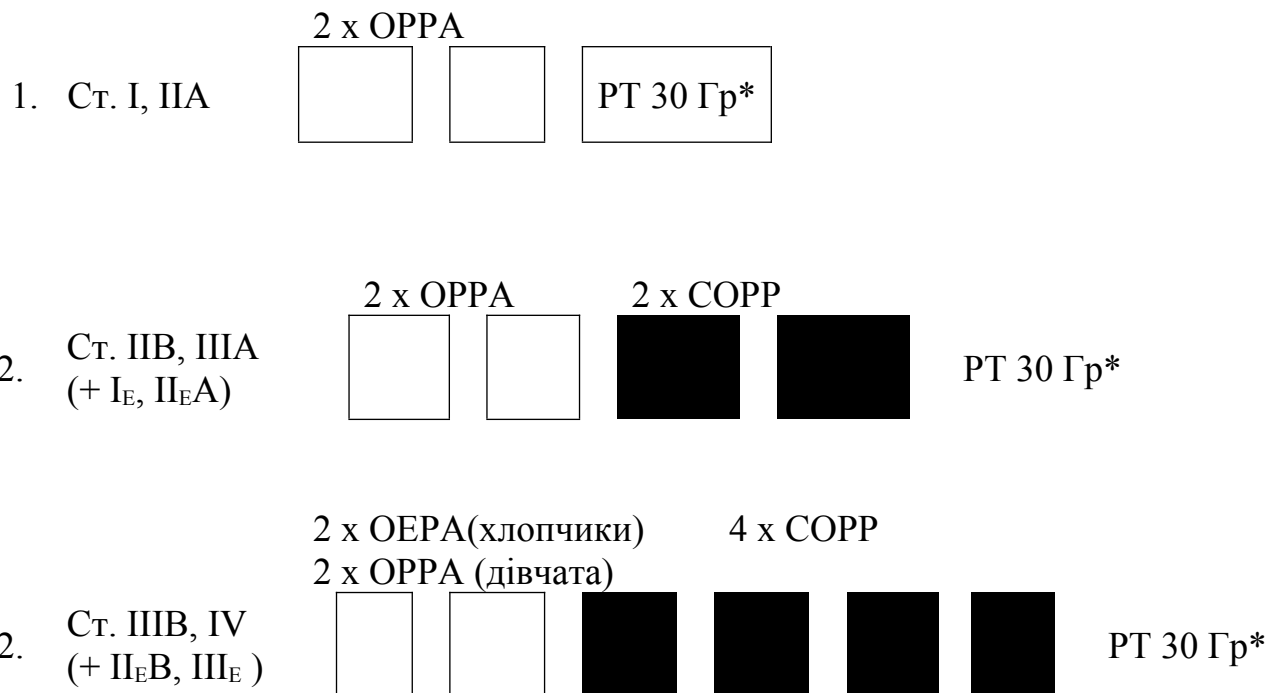
Схема блоку BEACOPP + Г-КСФ (“підсилений”)

Циклофосфамід	1250	mg/m ²	в/в	день	1
Уромітексан	1250	mg/m ²	в/в 0,4,8 год.	день	1
Доксорубіцин		35 mg/m ²	в/в	день	1
VP-16	200	mg/m ²	в/в	день	1 – 3
Прокарбазин	100	mg/m ²	per os	день	1 – 7
Преднізолон		40 mg/m ²	per os	день	1 – 14
Вінкристин	1,4	mg/m ² (max 2 mg)	в/в	день	8
Блеоміцин		10 mg/m ²	в/в	день	8
Г - КСФ					
m < 75 кг		300 mkg			
m > 75 кг		480 mkg	sub cut.	с дня	8
Повторюється з 22 дня					

Ризик-фактори:

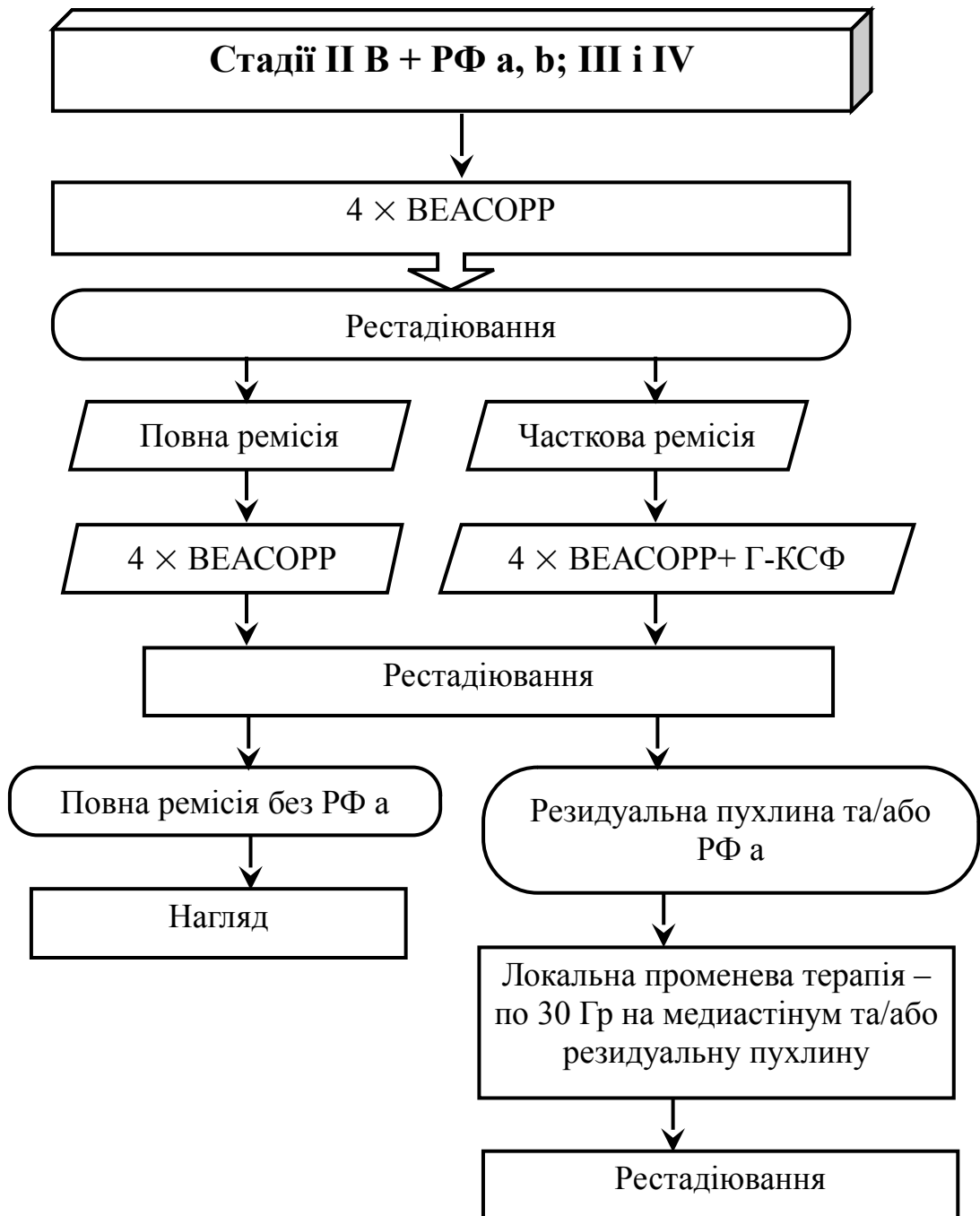
- a – велика (bulky) медиастинальна пухлина (>1/3 максимального поперечного діаметру грудної клітини)**
- b – ураження екстралімфатичних зон**
- c – ШОЕ \geq 50 мм/год для „А”-стадій та \geq 30 мм/год для „В”-стадій**
- d - 3 або більше уражених лімфатичних зон (не плутати з „лімфатичними регіонами” за класифікацією “Ann Arbor”!)**

Схема лікування ЛГМ у дітей у відповідності до стадії захворювання (0 – 15 років)

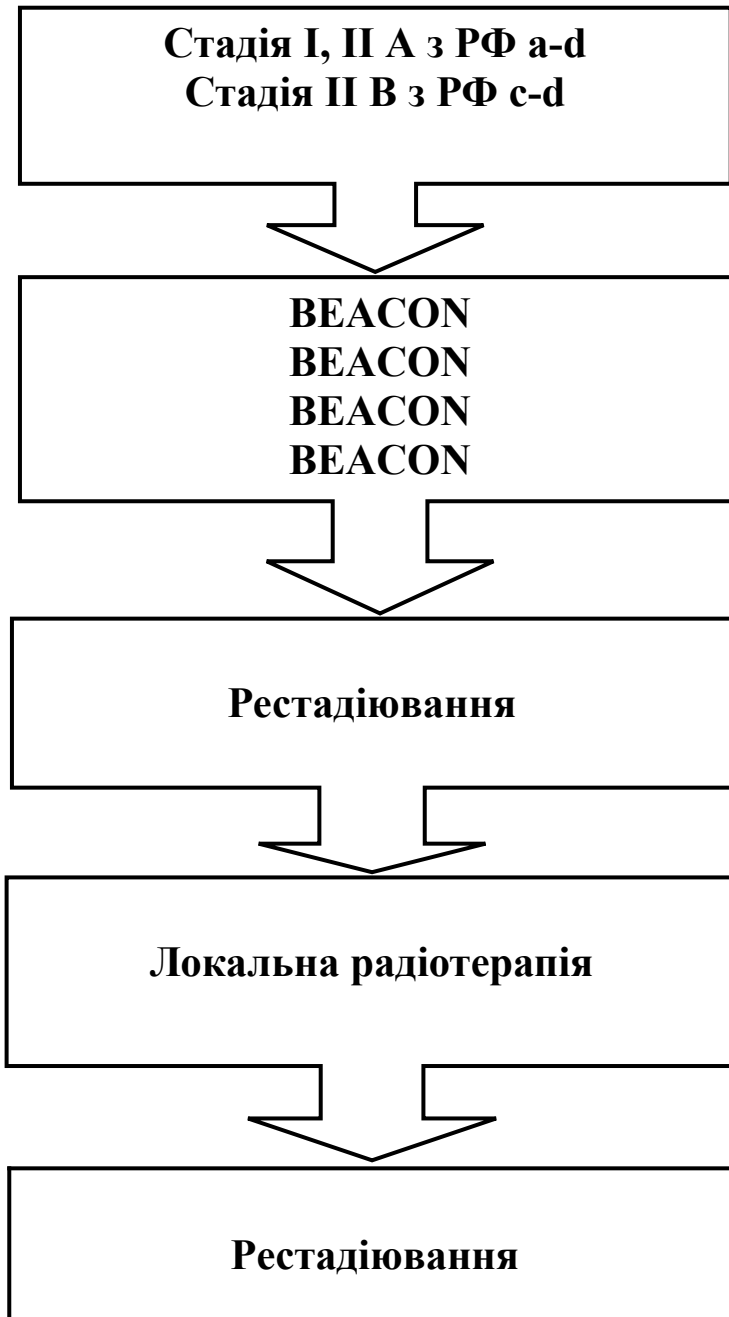


*** При значній резидуальній пухлині доза опромінення підвищується до 35 Гр.**

**Схема лікування хворих з продвиненими
стадіями захворювання (15 – 18 років)
(HD 12)**



**Схема лікування хворих з неподвиненими стадіями захворювання (15 – 18 років)
(HD 11)**



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
від 20.07.2005 № 364

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ МІЄЛОЇДНИМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

Шифри МКХ-10: С 92.0, С 93.0, С 94.0

Гострі мієлоїдні лейкози відносяться до досить поширених у дитячому віці онкологічних захворювань: частота їх в середньому становить 0,7 випадки на 100 000 дитячого населення на рік. Поняття „гострих мієлолейкозів” об'єднує групу захворювань, які за ВООЗ-класифікацією (сучасна модернізована ФАБ-класифікаційна система) розділяються на 8 варіантів:

- *M0 (гострий недиференційований мієлоїдний лейкоз);*
- *M1 (гострий мієлобластний лейкоз без ознак диференціювання);*
- *M2 (гострий мієлобластний лейкоз з ознаками диференціювання);*
- *M3 (гострий промієлоцитарний лейкоз);*
- *M4 (гострий мієломонаоцитарний лейкоз);*
- *M5 (гострий монобластний лейкоз);*
- *M6 (гострий еритроцитарний лейкоз);*
- *M7 (гострий мегакаріоцитарний лейкоз).*

В основі цих захворювань лежить неконтрольоване розмноження малігнізованих (лейкемічних) клітин-попередників мієлоїдного ряду у кістковому мозку з наступним їх розповсюдженням гематогенним шляхом. Найбільш характерною ознакою гострих мієлолейкозів є недостатність кістковомозкового кровотворення внаслідок витіснення нормальних кровотворних клітин малігнізованими, що проявляється розвитком анемії, тромбоцитопенії та нейропенії з відповідною клінічною симптоматикою. Проліферативний синдром є характерним лише для деяких варіантів захворювання (монобластний лейкоз, мієломонабластний лейкоз) і проявляється частіше у вигляді гепато/спленомегалії, ніж збільшенні лімфатичних вузлів, оскільки малігнізовані лейкемічні клітини мають тропність не до лімфатичної, а до ретикулоендотеліальної системи. З цим також пов'язані також такі характерні для гострих мієлолейкозів ознаки, як інфільтрація нирок, шкіри, ясен, тощо. Ургентні ситуації під час діагностики гострих мієлолейкозів можуть бути найчастіше пов'язані з неконтрольованими кровотечами та/або крововиливами у життєво важливі органи, а також з тяжкими інфекціями (сепсис з загрозою або навіть реалізацією сепсис-шоку).

Обов'язковими діагностичними заходами є пункція кісткового мозку з наступними цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічними і цитогенетичним/молекулярно-генетичними дослідженнями лейкемічних (бластних) клітин (паралельно морфологічні дослідження також проводяться на

бластних клітинах периферичної крові). Абсолютно необхідною є також здійснення діагностичної люмбальної пункції з вивченням ліквору на присутність лейкомічних клітин (бажано здійснення морфологічного дослідження клітин ліквору у цитоцентрифугаті, може проводитись також їх імуноцитологічний або цито/молекулярно-генетичний аналіз). Достатнім для діагнозу гострого мієлоїдного лейкозу є визначення у пункт аті кісткового мозку більше 20% лейкомічних клітин. Враховуючи складності у визначенні природи клітин, які мають морфологію „незрілих”, а також велику різноманітність морфологічних ознак лейкомічних клітин при різних варіантах гострих мієлолейкозів обов'язковим є проведення референції діагностичних морфологічних матеріалів у лабораторії, яка має значний досвід встановлення діагнозів гострих лейкозів. Прогностичне значення має визначення варіанту захворювання на основі морфо-цитохімічних даних і імуноцитологічних характеристик (*варіанти M0 і M7 визначаються тільки на основі імуноцитологічного аналізу бластних клітин*), наявність прогностично сприятливих чи, навпаки, несприятливих цитогенетичних аномалій, а також оцінка відповіді на терапію за швидкістю редукції бластних клітин в кістковому мозку при виконанні інтенсивного індукційного лікування.

Лікування гострих мієлоїдних лейкозів є дуже складною лікувальною технологією, оскільки пов'язане з використанням інтенсивних програм поліхіміотерапії та необхідністю постійної профілактики і лікування викликаних як хворобою, так і терапією, небезпечних для життя хворого ускладнень (рівень летальності під час виконання протокольної хіміотерапії гострих лейкозів може становити 10%). Тому повноцінне куративне лікування хворих на гострий лейкоз повинно проводитись найбільш досвідченим медичним персоналом і тільки у відділеннях, які мають відповідну інфраструктуру (при цих умовах рівень безпідйомного виживання хворих може сягати 50 і більше %).

За основу запропонованого лікувального протоколу прийнята остання версія німецького протоколу Групи ВФМ, в якій використовуються тільки елементи терапії, які вже довели свою максимальну ефективність у межах цієї терапевтичної стратегії і складається з одного (двох для пацієнтів групи високого ризику) індукційного курсів (AIE, HAM) консолідації ремісії двома блоками (AI, hAM), а також інтенсифікації (HD-AraC/VP-16, HAM). Особливості (зменшення загальної інтенсивності Протоколу і застосування цисретіноївої кислоти і індукційному періоді) має лікування хворих на гострий промієлоцитарний лейкоз (варіант M3), а також пацієнти з синдромом Дауна (виключення 2-ї індукції HAM з обсягу терапії, редукція дози Ідарубіцину, виключення краніального опромінення).

Терапія супроводу при виконанні інтенсивної фази хіміотерапевтичного протоколу є дуже масивною і передбачає тотальну деконтамінацію кишковика, постійні трансфузії тромбоконтрату і еритроцитарної маси, профілактичне та лікувальне застосування антибіотиків широкого спектру дії, антимикотичних препаратів, противірусних медикаментів, гепатопротекторів, кардіотропних

ліків і ферментів, при необхідності – проведення часткового або тотального парентерального харчування.

По закінченні інтенсивної фази поліхіміотерапії передбачається проведення опромінення головного мозку з чотирма інтратекральними введеннями Цитарабіну і підтримуюча терапія 6-тіогуаніном щоденно з чотириденними блоками цитарабіну щомісяця.

Пацієнтам групи високого ризику, які мають несприятливі цитогенетичні аномалії (моносомія (5), моносомія (7), інверсія (3), комплексні аномалії) та/або не досягли ремісії по закінченні 1-ї індукції пропонується виконання аlogenної (при наявності HLA-сумісного донора) або аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин у першій ремісії захворювання.

Хворим, які не досягли ремісії по закінченні 2-ї індукції, показаний перехід на сальваджну хіміотерапію з наступним виконанням процедури аlogenної (при наявності донора) або аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

Лікування рецидивів гострих мієлоїдних лейкозів:

- при ранньому рецидиві (менш ніж 1 рік після встановлення діалізу захворювання) показана протирецидивна терапія за схемою FLAG (Ida-FLAG, Mito-FLAG) або режими на базі використання низькодозового Цитарабіну з наступною аlogenною трансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин, (в окремих випадках може також розглядатися аутологічна трансплантація);

- при пізньому рецидиві (1 рік та більше, з моменту встановлення діалізу захворювання) після здійснення протирецидивної терапії за однією з модифікацій схеми FLAG(або на базі використання низькодозового цитарабіну) та при наявності HLA-сумісного сімейного донора показане проведення аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, при відсутності сімейного донора після досягнення другої ремісії показане проведення аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

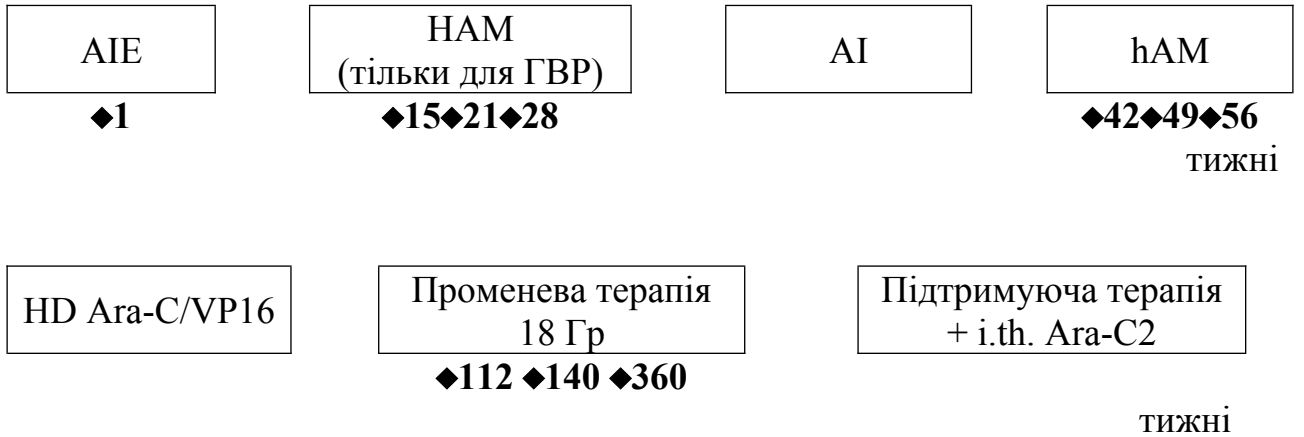
**Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям**

Р.О. Моїсєнко

Додаток
до протоколу лікування дітей
з гострими мієлоїдними лейкозами

**Схема лікування дітей з гострими мієлоїдними лейкозами крім
гострого промієлоцитарного лейкозу)**

У дітей з хворобою Дауна проводиться редуція обсягу терапії



Блок консолідації АІ

						Ara-C 500 мг/м ² /добу 96-год. інфузією
				I	I	IDR 7 мг/м ² /добу 60-хв. Інфузією (дітям з хворобою Дауна – 5 мг)
					LP•	i.th. Ara-C доза залежить від віку
1	2	3	4	5	6	
◆ КМП					Дні	

Блок консолідації hAM

	II	II	II			HD Ara-C 1 г/м ² /12 г. 3-годинною інфузією
			I	I		MITOX 10 мг/м ² /добу 30-хв. інфузією
					LP•	Ara-C i.th доза залежить від віку
1	2	3	4	5	6	
◆ КМП					Дні	

Інтенсифікація НАЕ

	II	II	II			Ara-C 3 г/м ² /12 год. 3-год. інфузією
		I	I	I	I	VP-16 125 мг/м ² /добу 1-год.інфузією
					LP•	i.th.Ara-C доза залежить від віку
1	2	3	4	5	6	
◆ КМП					Дні	

У дітей до 2 років проводиться редукція дози Цитарабіну

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
від 20.07.2005 № 364

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГІСТІОЦИТОЗОМ КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА
(ГКЛ)**

Шифр МКХ-10: D.76.0

Гістіоцитоз з клітин Лангерганса (далі ГКЛ) відноситься до проліферативних захворювань, які викликані клональним накопиченням дендритних клітин Лангерганса, що мають походження з промоноцитів кісткового мозку і відносяться до антиген-презентуючих клітин у механізмі клітинного імунітету. При цьому клітини Лангерганса разом з лімфоцитами, еозінофілами та іншими гістіоцитами утворюють у різноманітних органах і системах типові інфільтрати.

Хвороба має різноманітну клінічну картину і прогноз у залежності від ступеню зацікавленості окремих тканинних систем: шкіри, кісток, лімфатичних вузлів, слизових оболонок, кісткового мозку, легенів, тощо.

За клінічною класифікацією ураження однієї тканинної системи вважається локалізованим, а двох чи більше – мультисистемним захворюванням.

Хворі з *локалізованими формами* (особливо ураженням шкіри або лімфатичного вузла) мають хороший прогноз і потребують мінімального лікування (стероїдні мазі при ураженні шкіри), або тільки наглядаються з розрахунку на високий рівень спонтанних одужань (ураження лімфатичних вузлів).

Діти з *мультисистемним ураженням* або з *мультифокальним ураженням кісткової системи* навпроти, мають при відсутності адекватного лікування поганий прогноз (особливо у віці до 2 років), у зв'язку з чим повинні отримувати системну протокольну поліхіміотерапію.

У відповідності до критеріїв, розроблених міжнародним “Гістіцитарним товариством” для ГКЛ *визначеним* вважається діагноз, який є підтвердженим гістологічно і при цьому імуноцитологічно або імуногістохімічно продемонстровано наявність антигену CD1a на поверхні субстратних клітин, або в них при електронній мікроскопії знайдені гранули Бірбека. *Приблизним* є діагноз, при якому у субстратних клітинах імуноцитологічним методом визначено протеїн S-100, або один з наступних маркерів: аденозинтрифосфатаза (далі АТФ-аза), альфа-Д-маннозидаза, антиген до лектину арахісу. Патоморфологічний діагноз ГКЛ потребує обов'язкової референції у відповідній лабораторії.

Встановлення клінічного діагнозу з визначенням форми захворювання потребує :

- повного клінічного обстеження з оцінкою найбільш вірогідних місць можливого ураження (шкіра, слизові, кісткова система, лімфатичні вузли, печінка, селезінка, легені);
- пункційної та трепанобіопсії кісткового мозку при підтвердженні мультисистемного захворювання;
- визначення можливих функціональних порушень з боку “органів ризику”, до яких відносяться:
 - ~ кістковий мозок;
 - ~ селезінка;
 - ~ печінка;
 - ~ легені.

Клінічними критеріями ураження “органів ризику” вважаються:

- для кісткового мозку
 - ~ Нь < 100 г/л (< 90 г/л для дітей молодшого віку) при виключенні діагнозу ЗДА
 - ~ лейкоцитів < 4 000/ мкл
 - ~ тромбоцитів < 100 000/мкл;
 - для селезінки
 - ~ збільшення на \geq 2 см від реберного краю (підтвержене УЗД)
 - для печінки
 - ~ збільшення на \geq 3 см від реберного краю (підтвержене УЗД)
- та/або
- ~ дисфункція печінки (гіпербілірубінемія, гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, підвищення гама глюкуроніл трансфераза (далі гамма-ГТ), лужної фосфатази, трансаміназ, асцит, набряки)
- та/або
- ~ гістопатологічне підтвердження ураження;
- для легенів
 - ~ типові зміни на КТ високої чутливості
- та/або
- ~ гістопатологічне підтвердження ураження.

“Ризикованими для ураження ЦНС” вважаються вогнища у зоні орбітальних, темпоральних, сфеноїдальних, зігоматичних, етмоїдальних кісток, у області верхньої щелепи, синусів або передньої краніальної ямки з інтракраніальним м’якотканним компонентом (продемонстрованим за допомогою МРТ), але не ураження склепіння черепа.

Лікування хворих на ГКЛ.

При стратифікації пацієнтів за принципами Протоколу “LCH-III” пацієнтами групи підвищеного ризику (далі ПР) є хворі з ураженням одного чи більше “органів ризику”. Лікування хворих цієї групи (див. додаток)

складається з ініціального курсу поліхіміотерапії комбінацією Преднізолону та Вінбластину (використання 3-х компонентної схеми з Метотрексатом у середньо-високій дозі (500 мг/м²) є експериментальною гілкою Протоколу і повинно виконуватись тільки у відділеннях- членах Студії). У залежності від відповіді на ініціальний 6-тижневий курс лікування призначаються відозмінений повторний курс (див. додаток) або підтримуюча терапія (див. додаток) тими ж препаратами.

Хворі з групи низького ризику (далі НР) з мультисистемним захворюванням але без ураження “органів ризику” отримують такий самий ініціальний курс терапії з наступним переходом на підтримуюче лікування (див. додаток).

При мультифокальному ураженні кісток і локалізованими ураженнями спеціального характеру (“ризикованими для ураження ЦНС” вогнищами або ураження хребців з інтраспинальним м’якотканинним компонентом) призначається така ж сама ініціальна терапія з наступним переходом до скороченого курсу підтримуючого лікування (див. додаток).

Відповідь на лікування (оцінюються після 6-го та 12-го тижнів терапії) оцінюються за ступенем ураження усіх ініціально задіяних у процесі органів/систем та з урахуванням можливого виникнення нових вогнищ як:

- ВАЗ (відсутність активного захворювання)
- АЗ-краще (регресія хвороби)
- АЗ-проміжне (регресія деяких але поява нових ознак хвороби або незмінне захворювання)
- АЗ-гірше (прогресія захворювання).

При відсутності ефекту на повторні курси хіміотерапії або у випадку прогресії захворювання чи при повторних його рецидивах розглядається проведення сальвадж-терапії курсами імуносупресивних препаратів (циклоспорин А) або можливість здійснення процедури аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

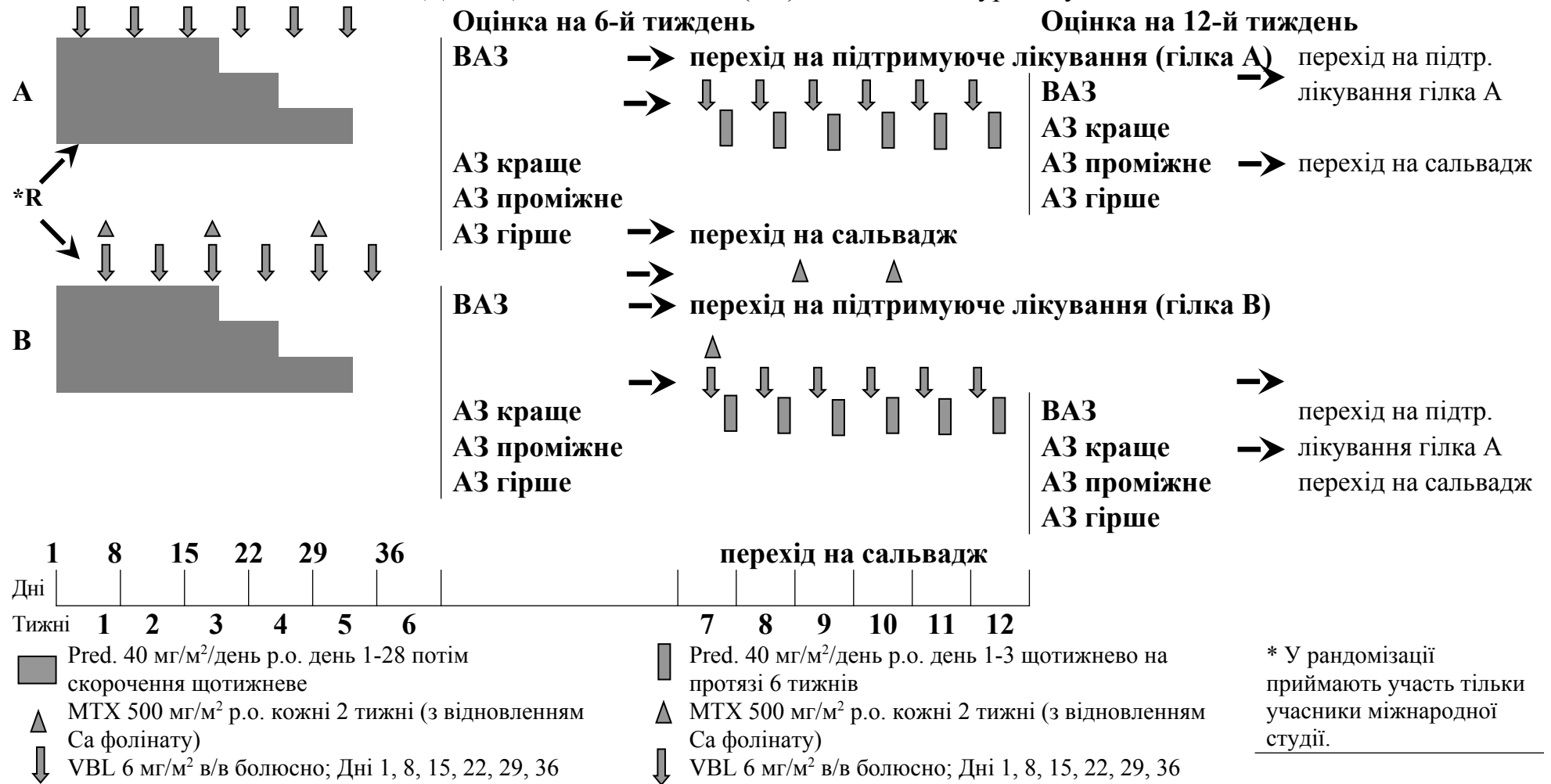
Нагляд за пацієнтами після завершення протокольного лікування передбачає моніторинг первинних та можливих вторинних вогнищ ураження ГКЛ органів і тканинних систем.

Особлива увага приділяється наслідкам ураження зони гіпофізу (недостатність соматотропного гормону) та інших участків ЦНС.

**Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям**

Р.О. Моїсєнко

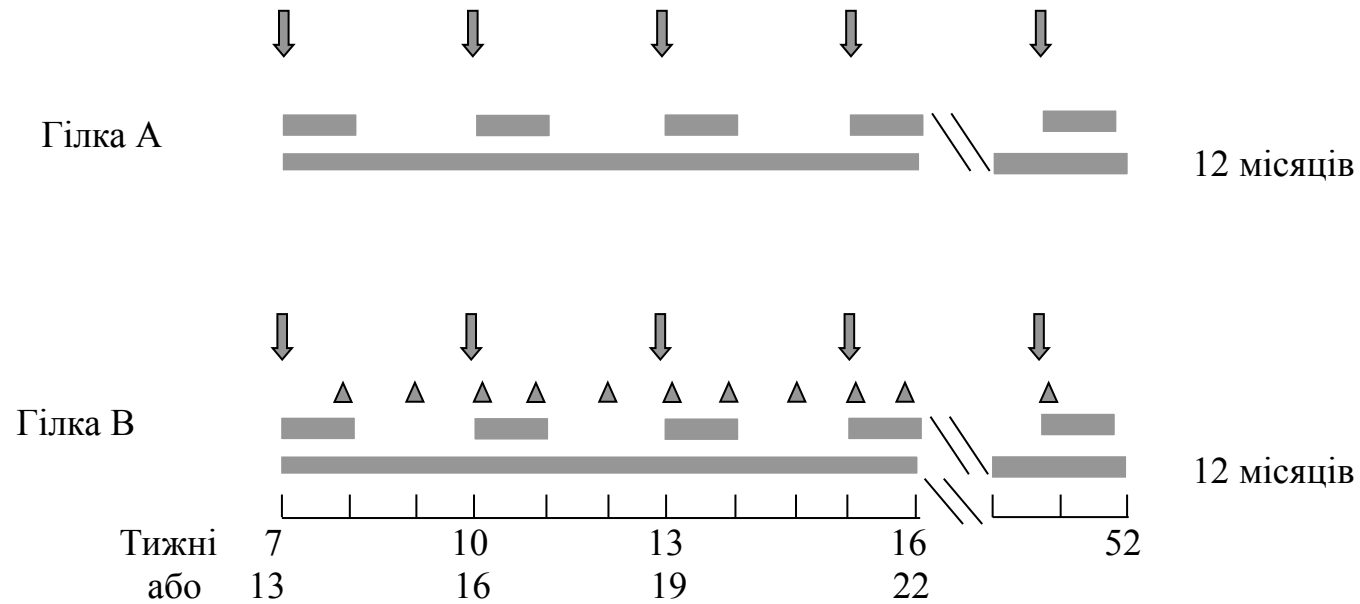
**ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГІСТІОЦИТОЗОМ КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА (ГКЛ)
LCH-III – ГІСТІОЦИТОЗ З КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА – ЛІКУВАЛЬНИЙ ПЛАН ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ГРУПИ
ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ (ПР). Ініціальний курс лікування**



* У рандомізації
приймають участь тільки
учасники міжнародної
студії.

LSH-III – ГІСТІОЦИТОЗ З КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА – ЛІКУВАЛЬНИЙ ПЛАН ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ГРУПИ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ (ГПР)

Підтримуюче лікування



■ Pred. 40 мг/м²/день р.о. дні 1-5 тижня (7, 10, 13, 16, 19...52)

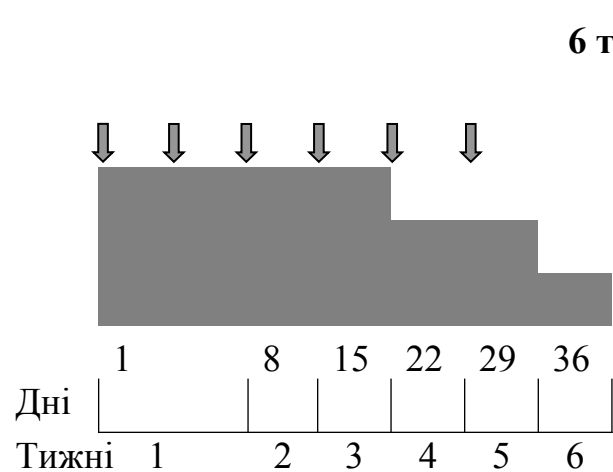
↓ VBL 6 мг/м²/день в/в болюсно кожні три тижні



▲ MTX 20 мг/м² р.о. день 7-й щотижнево

■ 6-MP 50 мг/м²/день р.о. до 12 місяців

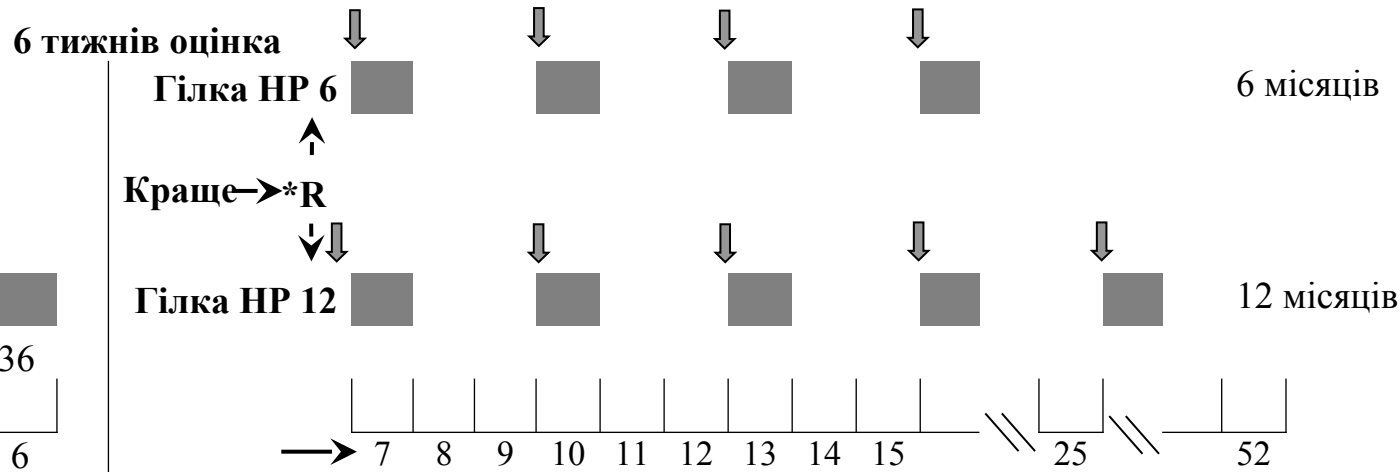
LSH-III – ГІСТІОЦИТОЗ З КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА – ЛІКУВАЛЬНИЙ ПЛАН ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ГРУПИ НИЗЬКОГО РИЗИКУ (НР)



Ініціальний курс лікування 1.



 PDN 40 мг/м²/день р.о. Дні 1-28
 VBL 6 мг/м² в/в болюсно Дні 1, 8, 15, 22, 29, 36

Підтримуюче лікування

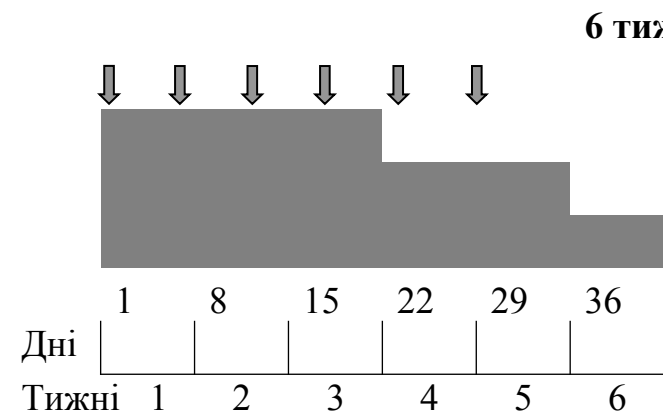


 PDN 40 мг/м²/день р.о. Дні 1-5 кожні три тижні до 6 або до 12 місяців
 VBL 6 мг/м² в/в болюсно День 1 кожних трьох тижнів до 6 або до 12 місяців
 * У рандомізації приймають участь тільки учасники міжнародної студії.

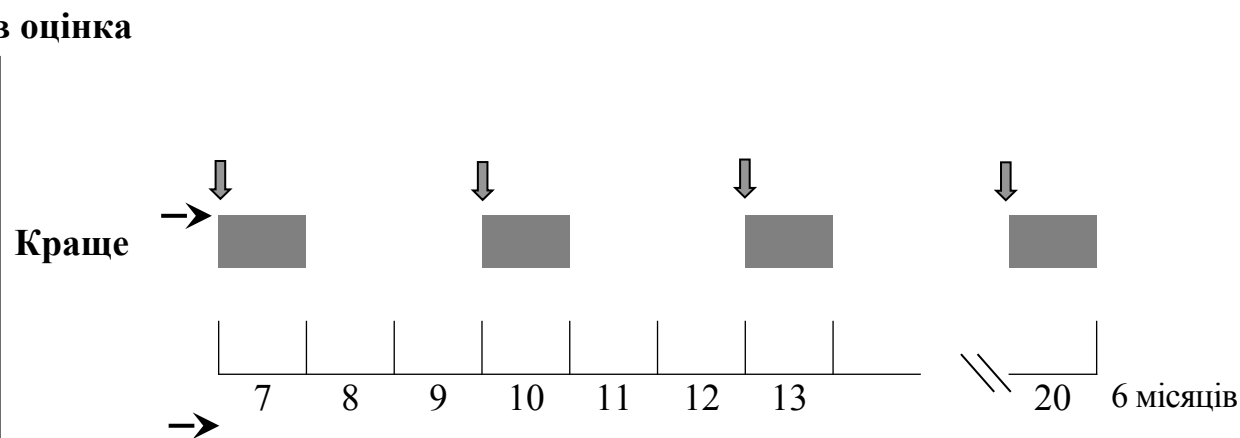
LCH-III – ГІСТІОЦИТОЗ З КЛІТИН ЛАНГЕРГАНСА– ЛІКУВАЛЬНИЙ ПЛАН ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ КІСТОК АБО З УРАЖЕННЯМ “СПЕЦІАЛЬНИХ МІСЦЬ”

Ініціальний курс лікування

Підтримуюче лікування



█ PDN 40 мг/м²/день р.о. Дні 1-28 з наступною редуцією щотижня
 ↓ VBL 6 мг/м² в/в болюсно Дні 1, 8, 15, 22, 29, 36



█ PDN 40 мг/м²/день р.о. Дні 1-5 тижнів 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25
 ↓ VBL 6 мг/м² в/в болюсно кожні три тижні



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
від 20.07.2005 № 364

ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З НАБУТОЮ АПЛАСТИЧНОЮ АНЕМІЄЮ

Шифри МКХ-10: D 61.1, D 61.2, D 61.3

Апластична анемія – це захворювання, провідною клінічною рисою якого є периферична панцитопенія, що супроводжується зниженням клітинності кісткового мозку без ознак його аномальної інфільтрації або підвищення кількості ретикуліну.

Апластична анемія (далі АА) може бути вродженою (анемія Фанконі або вроджений дискератоз) або набутою. Частота останньої становить 1-2 випадки на рік на 1 млн дитячого населення. Етіологічними чинниками можуть бути деякі медикаменти, токсичні фактори зовнішнього середовища або віруси гепатитів А,В,С, вірус Епштейн-Барр, цитомегаловірус.

Клінічні прояви набутої апластичної анемії пов'язані з характером і ступенем цитопенії; найчастіше першими ознаками є геморагічний синдром з ураженням шкіри та слизових, анемія і, рідше, інфекції. При цьому характерною є відсутність (поза інфекційними процесами) будь-яких ознак лімфаденопатії або гепато/спленомегалії.

Аналіз периферичної крові демонструє панцитопенію зі збереженням рівню лімфоцитів; характерним є одночасне зниження рівню гемоглобіну (<100 г/л), нейтрофілів (<1500/мкл) і тромбоцитів (<50000/мкл), однак на ранніх стадіях може відмічатись ізольована цитопенія (особливо тромбоцитопенія); кількість ретикулоцитів зменшена, можлива поява макроцитозу, анізопойкілоцитозу і токсичної грануляції нейтрофілів. Для підтвердження діагнозу абсолютно необхідним є вивчення аспірату і трепанобіоптату кісткового мозку, типовим є загальне зниження їх клітинності та ознаки жирового заміщення при відсутності проявів дисплазії мієлопоезу (за винятком досить частих рис дизеритропоезу) і підвищення ретикулінової строми.

Для диференціальної діагностики з вродженою апластичною анемією Фанконі показане цитогенетичне вивчення лімфоцитів периферичної крові на спонтанну або індукційовану ламкість хромосом і на наявність характерних хромосомних аберацій. Корисним також є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини для визначення гепато/спленомегалії або дістопії чи анатомічних аномалій нирок.

Здійснення цитогенетичного дослідження кістковомозкових клітин дозволяє провести диференціальну діагностику між набутою апластичною анемією і мієлодиспластичним синдромом, оскільки його жирове заміщення само по собі не виключає діагноз останнього: наявність цитогенетичних

аномалій, особливо моносомії 7, свідчить на користь мієлодиспластичний синдром (далі МДС).

За ступенями тяжкості набута апластична анемія розподіляється на:
-тяжку (Camitta et al, 1976)

~ загальна клітинність кісткового мозку 25-50% при <30% резидуальних гемопоетичних клітин

~ присутні дві з трьох наступних ознак

1/ нейтрофілів < 500/мкл

2/ тромбоцитів < 20 000/мкл

3/ ретикулоцитів < 20 000/мкл

-надтяжку (Vasigalupo et al, 1988)

усі однаки тяжкої АА, але рівень нейтрофілів < 200/мкл

Усі інші пацієнти, які не відповідають критеріям «тяжкої» або «дуже тяжкої» набутої апластичної анемії відносяться до «нетяжкої» форми захворювання.

Лікування набутої апластичної анемії повинно призначатись у залежності від ступеню тяжкості процесу і тільки після здійснення повного обсягу діагностичних процедур і референції препаратів кісткового мозку в центрі, який має можливості для підтвердження/встановлення діагнозу відповідно стандартним критеріям. Однак, в той же час, специфічне патогенетичне лікування повинно розпочинатись якомога раніше, оскільки раннє спонтанне відновлення гемопоезу відбувається дуже рідко, а, навпаки, подальше прогресування захворювання може спричинити підвищення ризику тяжких і небезпечних для життя ускладень.

При тяжкій/дуже тяжкій формі АА пацієнти, які мають HLA-ідентичного сімейного донора повинні отримати трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин, що дає їм 75-90% шансів на повне одужання.

При відсутності сімейного HLA-сумісного донора хворим призначається курс імуносупресивної терапії комбінацією антиtimoцитарного глобуліна (далі АТГ) і циклоспоріна А: АТГ вводиться подовженими інфузіями на протязі 5 днів (доза залежить від типу препарату), циклоспорин А призначається орально у дозі 5 мг/кг на добу з метою підтримання його концентрації у сироватці крові на рівні 100-150 мкг/л до отримання стабільного клінічного ефекту (який розвивається не раніше 3 місяців від початку лікування), але не менше 6 місяців з наступним повільним зниженням дози в залежності від ступеню відновлення показників гемопоезу. Для профілактики тяжких побічних реакцій на АТГ (анафілаксія, сироваткова хвороба) призначаються кортикостероїдні препарати (метілпреднізолон або

преднізолон) в дозі 1 мг/кг/добу строком на 14 днів з наступною поступовою відміною. Поза цим лікування АА кортикостероїдами не показане. Для прискорення регенерації нейтрофілів може призначатись гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (далі Г-КСФ) у дозі 5-10 мкг/кг на добу строком на 28-42 дні, однак не рекомендується вживати Г-КСФ у зв'язку з високим ризиком геморагічних ускладнень. Призначення еритропоетину не є показаним при лікуванні АА зважаючи на високий рівень ендogenous еритропоетина у більшості пацієнтів і підвищеного ризику утворення антитіл, що може спричинити ще більше зниження рівню еритроцитів.

Враховуючи рівень ускладнень при терапії антимоцитарний глобулін (далі АТГ) і ступінь імуносупресії пацієнтів, який супроводжується значним ризиком системних бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій, імуносупресивна терапія з курсом АТГ повинна проводитись тільки у окремих спеціалізованих відділеннях України, які мають відповідну інфраструктуру і достатній досвід її виконання. Під час її здійснення пацієнти потребують ізоляції, дотримання особливо суворих правил гігієни, збідненої на мікроби дієти, профілактичного застосування антибіотиків, антимікотичних і противірусних препаратів.

При нетяжкій формі АА пацієнтам, які залежать від трансфузій, показане проведення курсу імуносупресивного лікування комбінацією АТГ і циклоспорину А або тільки циклоспорином А. Незалежні від трансфузій хворі наглядаються лікарем та отримують симптоматичне лікування до повного відновлення гемопоезу або до розвитку клінічних/гематологічних показань для призначення відповідного патогенетичного лікування.

ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ІМУНОСУПРЕСИВНУ ТЕРАПІЮ

1. Повна гематологічна ремісія:
 - Гемоглобін > 110 г/л,
 - Тромбоцити > 150000 /мкл.,
 - Нейтрофіли > 1500 /мкл.,
2. Часткова гематологічна ремісія:
 - Гемоглобін 90 – 110 г/л,
 - Тромбоцити 30 000 – 100 000 /мкл
3. Мінімальна гематологічна відповідь:
 - Гемоглобін 80 - 90 г/л,
 - Тромбоцити 10 000 – 20 000/мкл.,

При відсутності потреби у трансфузоріях, або не менше ніж двократне її зменшення порівняно з індивідуальною

Клінічний ефект повинен бути підтвердженим хоча б двома аналізами крові на протязі щонайменше 4 тижнів (у відсутності Г-КСФ).

При відсутності відповіді або при рецидиві захворювання у пацієнтів з тяжкою АА призначається повторний курс імуносупресивної терапії (не раніше 3 місяців від попереднього), для якого краще використовувати інший тип АТГ для запобігання тяжким алергічним реакціям. При відсутності ефекту від повторного курсу імуносупресивної терапії може розглядатись можливість здійснення трансплантації кісткового мозку від HLA-сумісного несімейного донора, або HLA – частково сумісного родинного донора.

Після здійснення курсу імуносупресивної терапії АТГ і циклоспорином А хворі підлягають довгостроковому моніторингу для виключення можливого рецидиву або віддаленого розвитку клонального захворювання (пароксизмальна нічна гемоглобінурія, МДС або гострий мієлоїдний лейкоз (далі ГМЛ)). При відповідних змінах в аналізі периферичної крові проводиться дослідження кісткового мозку з цитогенетичним та імуноцитологічним аналізом.

**Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям**

Р.О. Моїсеєнко

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я
України
від 20.07.2005 № 364

ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ЛІМФОБЛАСТНИМ ЛЕЙКОЗОМ
Шифр МКХ-10: С 91.0

Гострий лімфобластний лейкоз є найбільш поширеною пухлиною дитячого віку; він реєструється з частотою 3-5/100 000 дітей і становить у них близько 30% усіх онкологічних захворювань. Найчастіше це захворювання розвивається у дітей 3-5 років (захворюваність на ГЛЛ у цій віковій групі у 10 разів переважає захворюваність у інших вікових групах).

В основі його лежить неконтрольоване розмноження малігнізованих (лейкемічних) клітин –попередників лімфоїдного ряду у кістковому мозку з наступним їх розповсюдженням гематогенним і лімфогенним шляхом. Найхарактернішою ознакою цієї хвороби є недостатність кістковомозкового кровотворення, яка проявляється розвитком анемії, тромбоцитопенії та нейтропенії з відповідними клінічними симптомами. Крім того у більшості дітей відмічається проліферативний синдром у вигляді гепато/спленомегалії та генералізованого збільшення лімфатичних вузлів (для Т-клітинних форм захворювання характерне також збільшення у розмірах виличкової залози). У багатьох хворих у дебюті захворювання відмічається значний остеопороз, який інколи призводить до спонтанних переломів кісток.

Ургентної допомоги під час встановлення діагнозу можуть потребувати хворі на Т-клітинний лейкоз внаслідок розвитку синдрому ВПВ або трахеокомпресії. При великій пухлинній масі клінічну проблему навіть до початку специфічного лікування може становити синдром клітинного лізису з наступним розвитком гіперурикемії та ниркової недостатності.

Обов'язковими діагностичними заходами є пункція кісткового мозку з наступним цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічним і цитогенетичним/молекулярно-генетичним дослідженням лейкемічних (бластних) клітин (паралельно морфологічні дослідження проводяться також на бластних клітинах периферичної крові). В момент встановлення діагнозу абсолютно необхідною є люмбальна пункція для вивчення кількості клітин у лікворі (бажано здійснювати морфологічне дослідження клітин ліквору у цитоцентрифугаті). Достатнім для діагнозу гострого лімфобластного лейкозу є наявність 25 і більше відсотків бластних клітин у пунктаті кісткового мозку.

Крім базисного клінічного обстеження, при якому визначаються ознаки геморагічного синдрому, інфекцій, порушень з боку внутрішніх органів, неврологічний статус і (у хлопчиків) ураженість ячок (пальпація, сонографія, при підозрі на ураження – секторальна біопсія), проводиться УЗД органів черевної порожнини, рентгенологічне дослідження органів грудної клітини та можливих (за клінічними симптомами) місць скелетних уражень. Необхідними

є ЕКГ, сонокардіографія з визначенням скорочувальної здатності міокарду, ЕЕГ. В деяких випадках за клінічними показаннями проводять КТ чи ЯМРТ голови, грудної клітини та черевної порожнини, сцинтиграфію скелету.

Перед початком лікування обов'язковими є загально клінічний аналіз крові, визначення показників функції печінки та нирок, коагулологічні тести, дослідження на інфекції (віруси гепатитів В, С та інших, ЦМВ, віруси герпесу; бактеріологічні обстеження).

Лікування ГЛЛ (неВ-зрілоклітинні варіанти гострого лімфобластного лейкозу – морфологічні варіанти L1 і L2) проводиться шляхом здійснення протокольної поліхіміотерапії, обсяг якої залежить від групи ризику за даним захворюванням, яка визначається у хворого у відповідності до прогностичних факторів. Важливими для прогнозу факторами є вік хворого, об'єм пухлинної маси (за початковим рівнем лейкоцитів крові), наявність прогностично несприятливих цитогенетичних аномалій t(9;22) і t(4;11) та їх молекулярно-генетичних еквівалентів, а також обов'язково оцінюється характер відповіді на ініціальне лікування (кліренс лейкемічних клітин з периферичної крові та кісткового мозку на перших етапах виконання протокольної хіміотерапії). За комбінацією цих факторів розрізняють три основні прогностичні групи – низького, середнього і високого ризику.

Лікувальний протокол складається з Індукції - Протокол I та I', консолідації - Протокол M або mM (останній у 2 варіантах в залежності від дози метотрексату (далі МТХ) 1 г/м² або 2 г/м²) та реіндукції - Протокол II і Протокол III (за основу лікувального протоколу прийняті оригінальний протокол ALL-BFM-2000, ALL IC-BFM-2002 і модифікація оригінального протоколу ALL-BFM-95 у залежності від досвіду і можливостей кожного зі спеціалізованих гематологічних стаціонарів), при цьому (*NB!*) використання Протоколу M з дозою Метотрексату 5 г/м² можливе тільки при наявності відповідного лабораторного обладнання для динамічного контролю його рівню у сироватці крові.

Лікування пацієнтів (див. додаток) групи високого ризику передбачає виконання інтенсивних елементів (блоків) хіміотерапії у якості консолідації/реіндукції ремісії (блоки HR1, HR2 і HR3 – загалом 3 або 6 блоків у залежності від варіанту протокольної схеми), що є можливим тільки для стаціонарів, які мають відповідну інфраструктуру і досвід подібної терапії. Обов'язковим елементом лікувального протоколу є підтримуюча терапія з застосуванням оральних цитостатиків. З моменту початку лікування і до закінчення інтенсивної фази терапії хворі отримують профілактичні (або лікувальні у випадку ініціального ураження ЦНС) інтратекальні введення хіміопрепаратів. Загальний період хіміотерапії першої лінії становить при неВ-зрілоклітинному лімфобластному лейкозі 2 роки з моменту її початку.

Деяким групам пацієнтів (при Т-клітинному лейкозі, при нейролейкемії, а також при використанні 1 г МТХ у Протоколі M) проводиться профілактичне/терапевтичне опромінення головного мозку у дозах 12-24 Гр у залежності від наявності ознак первинного специфічного нейроураження, групи ризику і обсягу вже застосованої профілактичної терапії ЦНС.

Контроль відповіді на лікування здійснюється шляхом регулярних пункцій кісткового мозку, вивчення картини ліквору в динаміці, оцінки клінічних проявів. При ліквідації усіх проявів проліферативного синдрому, відсутності лейкомічних клітин у лікворі та при наявності < 5% бластних клітин у пунктаті кісткового мозку констатується ремісія захворювання. Якість ремісії можна контролювати шляхом вивчення мінімальної резидуальної хвороби молекулярно-генетичним або імуноцитологічним методами.

У пацієнтів з вкрай несприятливим прогнозом (наявність несприятливих хромосомних аномалій, комбінація ряду прогностично загрозливих факторів і погана відповідь на стандартний обсяг хіміотерапії) показано проведення аlogenної трансплантації у першій ремісії захворювання: абсолютно показаною є аlogenна трансплантація кісткового мозку при наявності несприятливих хромосомних аномалій t(9;22) і t(4;11), а також при комбінації декількох несприятливих факторів, включаючи Т-клітинний фенотип, погану відповідь на ініціальну преднізолонову профазу, і, безумовно, при відсутності повної гематологічної ремісії після завершення I фази Протоколу I.

Лікування рецидиву гострого лімфобластного лейкозу (неВ-зрілоклітинного) здійснюється у залежності від прогностичних характеристик рецидиву (час його виникнення, імунофенотип, локалізація) і може включати тільки поліхіміотерапевтичний протокол, або його комбінацію з ауто- чи аллотрансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин у другій ремісії захворювання (основою лікування є сучасний протирецидивний протокол Rez-ALL-BFM-2003). Компонентами хіміотерапевтичного протоколу є блоки F1, F2, R1 і R2, а також Протокол II-Ida. Радикальне лікування рецидиву гострого лімфобластного лейкозу може проводитись тільки у центрах, що мають відповідну інфраструктуру і досвід виконання високодозової інтенсивної хіміотерапії онкогематологічних захворювань.

Лікування В-зрілоклітинного гострого лімфобластного лейкозу (морфологічний варіант L3) проводиться ідентично лікуванню IV стадії неходжкінської В-зрілоклітинної лімфоми (див. Принципи лікування злякисних неходжкінських лімфом дитячого віку).

**Начальник управління організації
медичної допомоги дітям і матерям**

Р.О. Моїсеєнко

Додаток до
протоколу лікування дітей з
гострим лімфобласним лейкозом

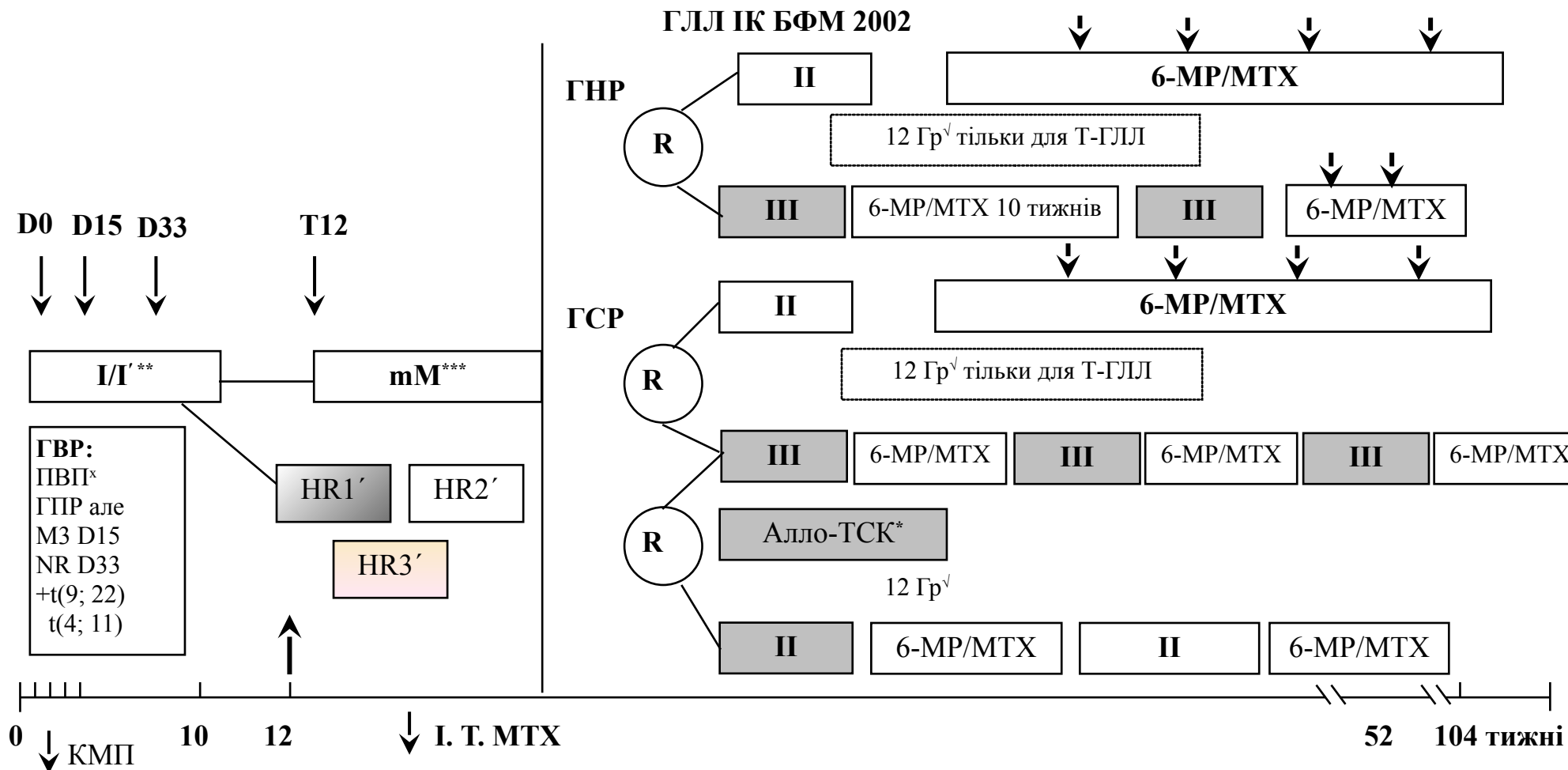
**Загальний лікувальний план для дітей з гострими лімфобластними
лейкозами**

ГРН ГСП	Протокол I	Протокол M	Протокол II	Підтримуюча терапія
ГВР	Протокол I	HR - блоки	Протокол II	Підтримуюча терапія

**Опромінення ЦНС 12 Гр
Цнс + 24 Гр**

У залежності від типу Протоколу, який використовується, застосовуються mM (з MTX в дозі 1 чи 2 г/м²) або M-протокол, Протокол III (№2 або №3) замість Протоколу II, проводиться або ні профілактичне опромінення головного мозку.

Експериментальні гілки терапії можуть використовувати у межах рандомізації тільки центри, які офіційно беруть участь у міжнародному дослідницькому Протоколі „ALL IC BFM 2002”!



* Окремі показання

** Протокол I'(DNR 30 mg/m² × 2 тільки для пацієнтів ГСР з В-лінійним ГЛЛ)

*** В-лінійний ГЛЛ: MTX 2 g/m² / 24 год. Т-ГЛЛ: MTX 5 g/m² / 24 год.

[√] ЦНС-статус 1/2: проф. РТ = 12 Gr ЦНС-статус 3: лікув. РТ = 12 – 18 Gr (у залежності від віку)

У відділеннях, які використовують оригінальний протокол ALL-BFM-2000, пацієнти усіх груп ризику отримують 5 г MTX на м2 24-годинною інфузією.

Протокол М Консолідаційна терапія ГНР/ГСР для Т-клітинної ГЛЛ

6-MP p.o. (56 днів) 25 мг/м²/день

(ввечері, на пустий шлунок без молока)

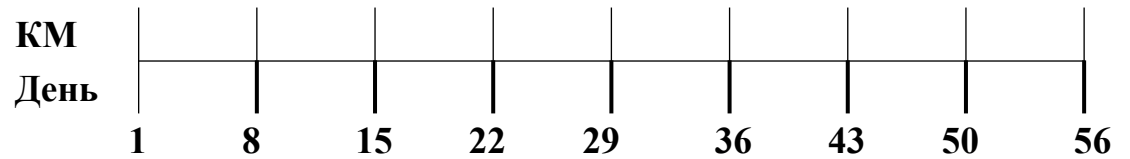


MTX інф (24 год.) 10% за (год.)
5,000 мг/м² 90% за 23,5 год

LCV-Rescue 15 мг/м² в.в. на: +42, +48, +54 год. |||

MTX ↓ і. т. ↓ ↓ ↓
Дози адаптовані за віком

< 1 р	6 мг
= < 2 р	8 мг
= > 2 < 3 р	10 мг
= > 3 р	12 мг



Протокол mM Консолідаційна терапія ГНР/ГСР для Т-клітинної ГЛЛ

6-MP p.o. (56 днів) 25 мг/м²/день

(ввечері, на пустий шлунок без молока)



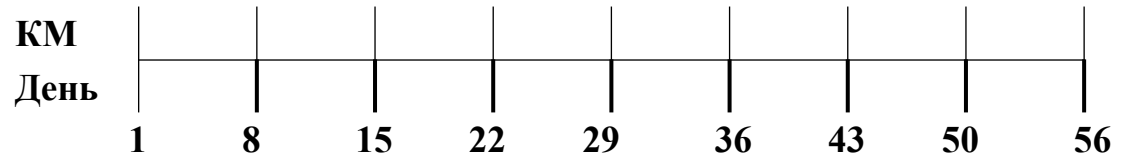
MTX інт. (24 год.) 10% за год.
 2,000 мг/м² 90% за 23,5 год

LCV-Rescue 15 мг/м² в.в. на: +42, +48, +54 год.

MTX і. т.

Дози адаптовані за віком

- < 1 р 6 мг
- < 2 р 8 мг
- ⇒ 2 < 3 р 10 мг
- ⇒ 3 р 12 мг



Протокол І

Індукційна терапія: ГНР-Т, ГСР та ГВР ГЛЛ

PRED р.о./в.в.

60 мг/м²/день

VCR в.в.



1.5 мг/м²/день

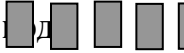
(макс.: 2 мг)

DNR інф. (1 год.)



3 мг/м²/день

L-ASP інф. (1 год.)
(E.coli-MEDAC/KYOWA)



500 МО/м²/день

СРМ інф. (1 год.)

1,000 мг/м²/день

(+MESNA: 400 мг/м² в.в. x3: 0, +4, +8 годин)



ARA-C в.в.

75 мг/м²/день



6-MP р.о. (28 днів)

60 мг/м²/день



MTX ІТ



Дози адаптовані за віком:

<1р 1р 2р ≥3р КМ†

MTX ІТ (мг)

6 8 10 12 День



* Якщо ЦНС – позитив, або ЦНС – негатив та є бласти у лікворі, або травматична ЛП: додатковий MTX і.т. на Д 18/27

КМ†:

обов'язково на Д 1, 15, 33

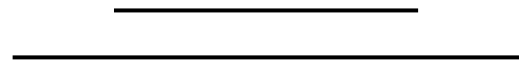
вибірково на Д 8

обов'язково на Д 52 (тільки для ГВР та NR на Д33)

Протокол Г'
Індукційна терапія: ГНР-ГЛЛ з В-попередників

PRED р.о./в.в.

60 мг/м²/день



VCR в.в.




15 мг/м²/день
(макс.: 2 мг)

DNR інф. (1 год.)



30 мг/м²/день

L-ASP інф. (1 год.)  **500 МО/м²/день**
(E.coli-MEDAC/KYOWA)

CPM інф. (1 год.)

1,000 м³/м²/день



(+MESNA: 400 мг/м² в.в. x3: 0, +4, +8 годин)

ARA-C в.в.

75 мг/м²/день 

6-MP р.о. (28 днів)

60 мг/м²/день



MTX IT

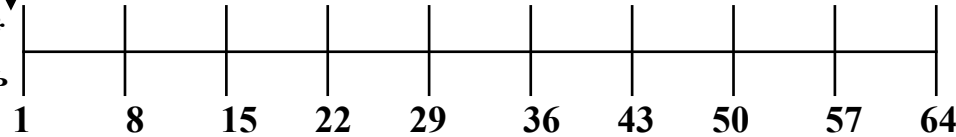


Дози адаптовані за віком:

<1р 1р 2р ≥3р КМ†

MTX IT (мг)

6 8 10 12 День



* Якщо ЦНС – позитив, або ЦНС – негатив та є бласти у лікворі, або травматична ЛП: додатковий MTX і.т. на Д 18/27

КМ†: обов'язково на Д 1, 15, 33
 вибірково на Д 8

Протокол II
Індукційна терапія: ГНР-1/ ГСР-1/ ГВР-2

DEXA р.о./в.в. 10 мг/м²/день

VCR в. 1,5 мг/м²/день
(макс.: 2 мг)

DOX ф. (1 год.) 30 мг/м²/день

L-SI инф. (1 год.) 10,000 МО/м²/день
(E.coli-MEDAC/KYOWA)

CPM ф. (1 год.) 1,000 мг/м²/день
(+MESNA: 400 мг/м² в.в. x3: 0, +4, +8 годин)

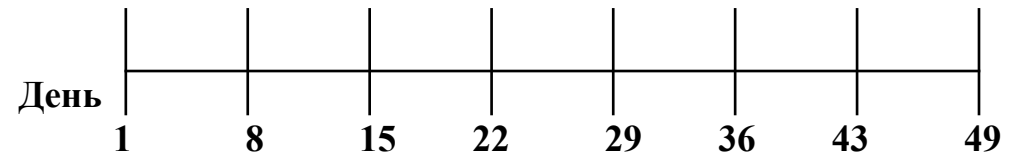
APR-A-C в.в. 75 мг/м²/день

6-TG р.о. (28 днів) 60 мг/м²/день

(MTX)*

Дози адаптовані за віком: <1р 1р 2р ≥3р

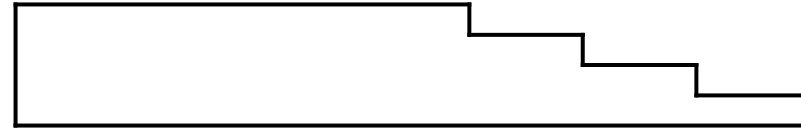
MTX IT (мг) 6 8 10 12



* Якщо ЦНС – позитив: додатковий MTX і.т. на Д 1, Д 18

Протокол III
Індукційна терапія: ГНР-2/ ГСР-2/ ГВР-1

DEXA р.о./в.в. **10 мг/м²/день**



(повна доза 14 днів, потім поступова відміна)

VCR в.в. **1,5 мг/м²/день**
 (макс. доза: 2,0 мг)

DOX інф. (1 год.) **30 мг/м²/день**

L-AS інф. (1 год.) **10,000 МО/м²/день**
 (E.coli-NATIVE)

CPM інф. (1 год.) **500 м²/день**
 (+MESNA: 400 мг/м² в.в. x3: 0, +4, +8 годин)

ARA-C в.в. **75 мг/м²/день** |||| ||||

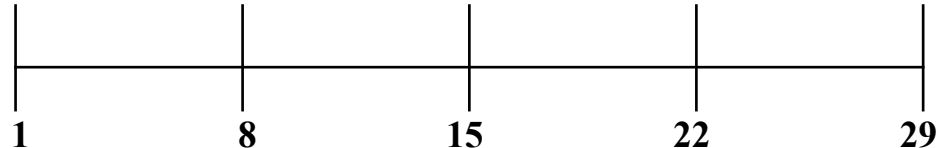
TG р.о. (14 днів) **60 мг/м²/день**



MTX іт. ↓ ↓ ↓ ↓ *

Дози адаптовані за віком: <1р 1р 2р ≥3р

MTX іт (мг) **6 8 10 12** День

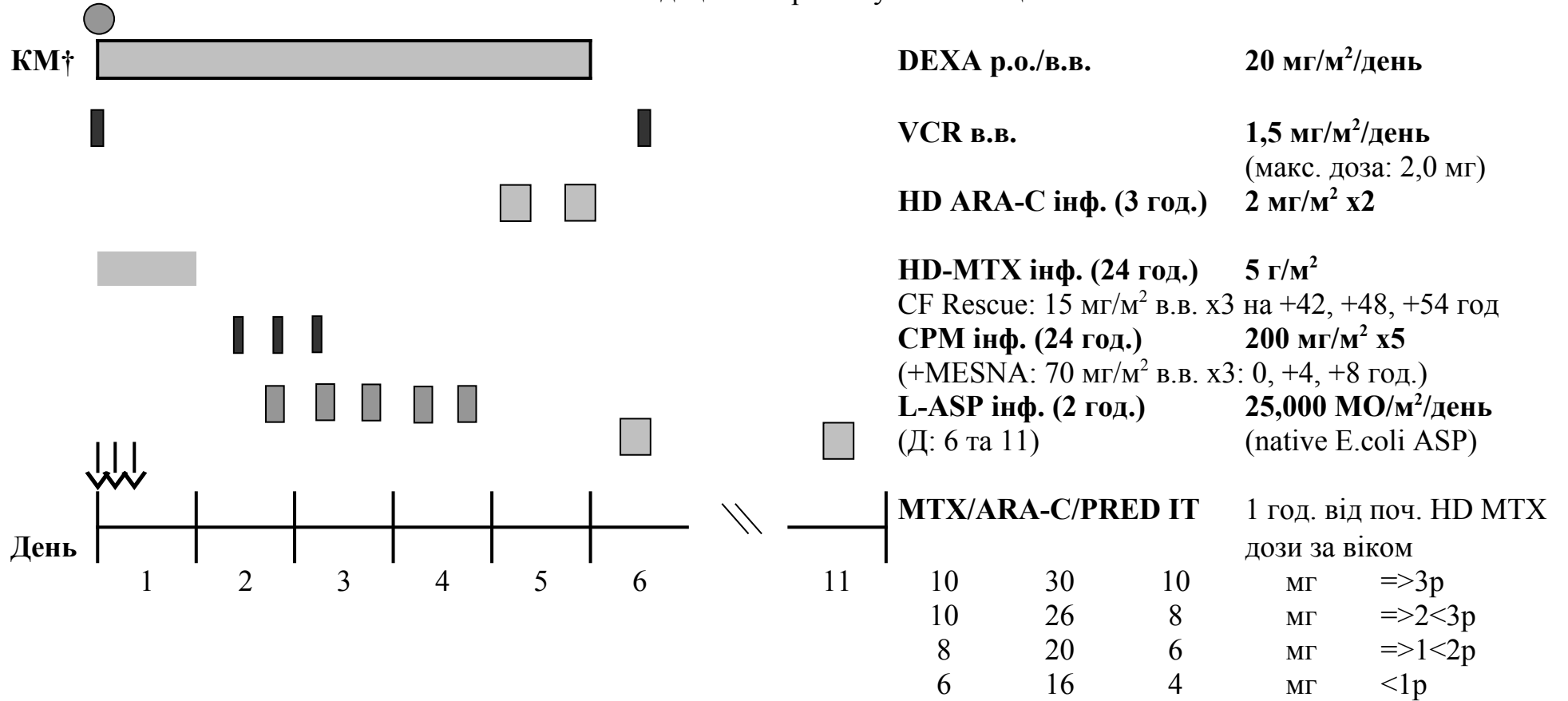


* Якщо ЦНС – позитив: додатковий MTX іт. на Д 1

а
ді
о
т
е
р

Блок HR-1'

Консолідаційна терапія: усі ГВР пацієнти

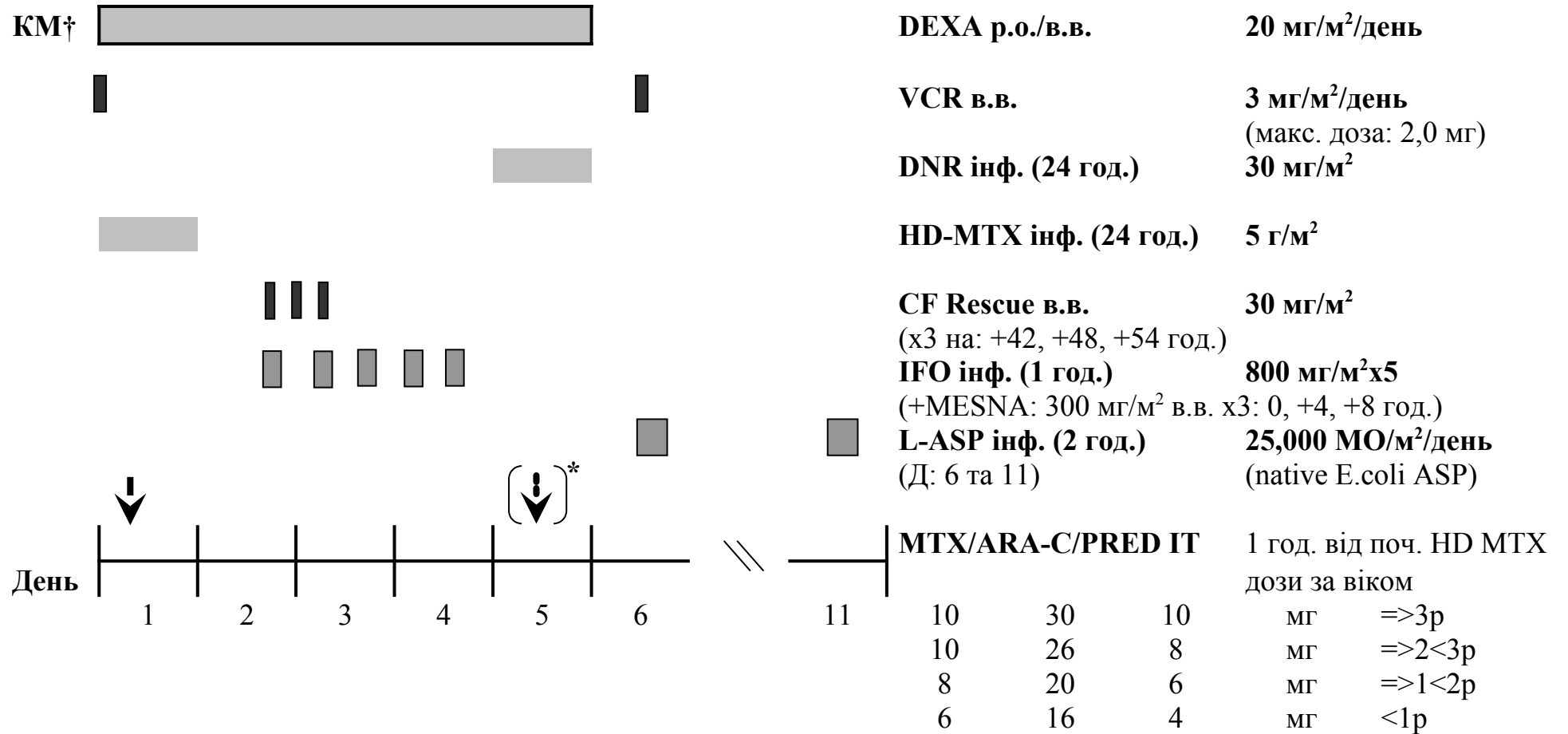


DEXA p.o./v.v.	20 мг/м²/день
VCR v.v.	1,5 мг/м²/день (макс. доза: 2,0 мг)
HD ARA-C інф. (3 год.)	2 мг/м² x2
HD-MTX інф. (24 год.)	5 г/м²
CF Rescue: 15 мг/м² в.в. x3	на +42, +48, +54 год
CPM інф. (24 год.)	200 мг/м² x5
(+MESNA: 70 мг/м² в.в. x3: 0, +4, +8 год.)	
L-ASP інф. (2 год.)	25,000 МО/м²/день (native E.coli ASP)
(Д: 6 та 11)	
MTX/ARA-C/PRED IT	1 год. від поч. HD MTX дози за віком
	10 30 10 мг =>3p
	10 26 8 мг =>2<3p
	8 20 6 мг =>1<2p
	6 16 4 мг <1p

КМ†: тільки у консолідації якщо NR Д 52 індукції

Блок HR-2'

Консолідаційна терапія: усі ГВР пацієнти

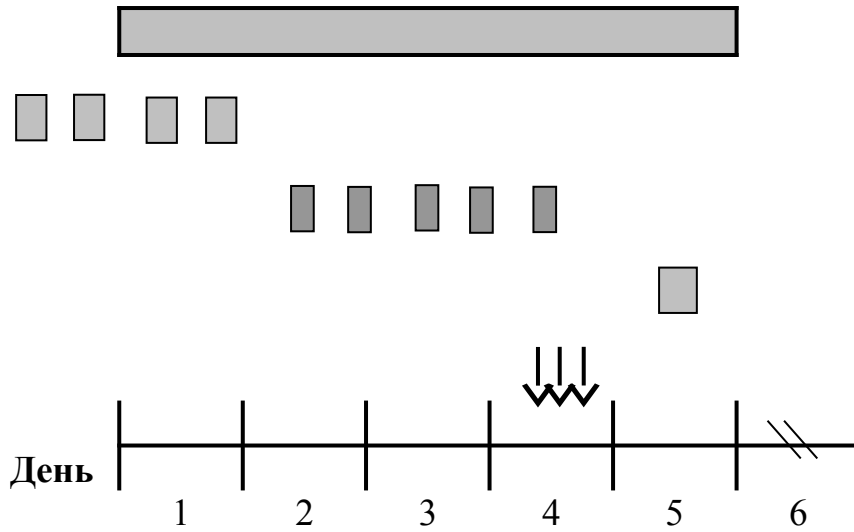


* тільки у ЦНС – позитивних пацієнтів

КМ†: тільки на першому HR-2' якщо відсутня ПР після HR-1'

Блок HR-1'

Консолідаційна терапія: усі ГВР пацієнти



DEXA р.о./в.в.

20 мг/м²/день

HD ARA-C інф. (3 год.)

2,000 мг/м² x4

(кожні 12 год.)

VP-16 інф. (1 год.)

100 мг/м² x5

(кожні 12 год.)

L-ASP інф. (2 год.)

25,000 Од./м²

(Д: 6 та 11)

(native E.coli ASP)

MTX/ARA-C/PRED IT

11	10	30	10
	10	26	8
	8	20	6
	6	16	4

دوزي за віком

мг	=>3p
мг	=>2<3p
мг	=>1<2p
мг	<1p

