

НАРЕДБА № /

**за приемане на фармако-терапевтично ръководство
по детска клинична хематология и онкология**

Член единствен. С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство по детска клинична хематология и онкология, съгласно приложението.

Преходни и заключителни разпоредби

§1. Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

§2. Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

§3. Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

§4. Наредбата е приета с Решение № на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

Фармако-терапевтично ръководство по детска клинична хематология и онкология

В последните десетилетия детската клинична хематология и онкология се оформя като една от най-стабилно развиващите се медицински специалности. Обединявайки широк диапазон от доброкачествени и злокачествени заболявания на кръвотворната система, както и разнообразни по своята същност, често единствено срещани в детска възраст солидни тумори, тази специалност и дейностите по нея, изискват специфично отношение и внимание. Отделянето на грижите и конкретните лечебни подходи при децата със злокачествени заболявания, процес с начало от 70-те години на миналия век, е основано на теоретични постановки за биологична специфичност на лекувания контингент, но получава най-голяма подкрепа с постигането на изключително добри и стабилни лечебни резултати при исторически нелечими злокачествени заболявания. Така, при острата лимфобластна левкемия, най-честото малигнено заболяване у деца и в миналото с напълно фатална прогноза, през последните години трайната преживяемост е над 80%. Подобни, впечатляващи резултати се регистрират и при други „детски“ злокачествени болести, като нефробластом, хепатобластом и др. Макар и с по-бавен темп, се наблюдава покачване и стабилизиране на показателите и при други нозологични единици, като невробластом, остра миелоидна левкемия, ЦНС тумори, особено с разширяването на комплексното лечение, включително и с приложението на трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Описаните тенденции в последните години са отправната точка и в организацията на работа в България. Обособени са три детски онкохематологични центрове в София, Пловдив и Варна, в които основно е концентрирана диагностиката, химиотерапията и проследяването на пациентите.

Отделно от специфичната цитостатична лечебна стратегия, ефектът на съвременното лечение на злокачествените заболявания не по-малко е зависим от комплексните грижи за пациента, което предполага специализирани центрове (налични в България), но и готовност, достъпност и понякога спешна необходимост от различни, включително животоспасяващи допълнителни терапевтични подходи. Както е добре известно, злокачествените заболявания при децата са остро и агресивно протичащи, което налага съответно, по-интензивно и с високи дози лечение, с всички произхождащи от това рискове от усложнения. В настоящото ръководство са подбрани най-често използвани и утвърдени към момента международни протоколи за лечение. Преимуществено са използвани лекарствени продукти, разрешени за употреба в България, но в терапевтичните схеми са включени и неразрешени за употреба, поради натрупан доказателствен материал за ефективност при строго определени индикации. Цитирани са международни научни сдружения и работни групи като: SIOP (International Society of Paediatric Oncology), I-BFM SG и др.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

I. ОСТРА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ (ALL)

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Острата лимфобластна левкемия (ОЛЛ) е злокачествено заболяване, което се дължи на клонална пролиферация на лимфоидни прекурсори и нарушено съзряване

ОЛЛ представлява:

33% от всички неоплазми в детската възраст или 45 нови случая за година на 1 милион деца; пиковата възраст е 2-5 години; засяга малко повече момчета, отколкото момичета.

За цялата детска възраст разпределението по отношение на левкемиите е следното:

75% от остра лимфобластна левкемия (ALL)

20% от остра миелоидна левкемия (AML)

5% недиференцирана остра и хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)

Етиология

Етиологията на ALL не е известна, но се обсъждат следните възможности:

- Генетични фактори

Придобити и наследствени генетични фактори играят есенциална роля за развитието на това заболяване. Сибилите заболяват 2-4 пъти по-често от очакваното. Рискът идентичен близък да заболее от левкемия е 20%.

Повишена е честотата при някои вродени заболявания:

Тризомия 21

Монозомия 7

Неврофиброматоза Тип 1 (Болест на Von Recklinghausen)

Анемия на Fanconi

Синдром на Bloom

Синдром на Kostmann

Синдром на Poland

Конгенитална агамаглобулинемия (Тип Bruton)

Атаксия телеангиектазия

Синдром на Wiskott-Aldrich

Синдроми и вродени мутации на СЕВР-Alpha и др.

- Йонизираща радиация, химични агенти и лекарствени продукти
- Вирусни инфекции (Human T-leukemia virus (HTLV), EBV, HIV);
- Имунodefицитни състояния;
- Социално-икономически фактори;
- Фактори на околната среда;

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Начална диагноза

2.1.1. Диагноза и биологична характеристика на ОЛЛ

2.1.1.1. Цитоморфология

Първоначалната диагноза ОЛЛ се поставя на базата на цитологично изследване на костен мозък, периферна кръв и цереброспинална течност. Натривките се оцветяват по Романовски-Гимза. Описанието на миелограмата и класифицирането по FAB се прави върху 500 ядрени клетки. Диагноза ОЛЛ може да се постави при наличието на \geq от 25% ядрени клетки с вид на лимфобласти в костния мозък.

Цитохимия - конвенционалната цитохимия не се използва рутинно, но при неясни случаи е възможно да се включи в диагностичния панел.

2.1.1.2. Флоуцитометрия - имунофенотипизацията чрез флоуцитометрия има съществено значение за поставяне на диагнозата, избора на схема за лечение и проследяване на терапевтичния отговор (т.нар. минимална резидуална болест).

2.1.1.3. Цитогенетика - в рутинната диагностика се използва т.нар. конвенционалната цитогенетика с изготвяне на кариограма чрез G-banding; откриват се бройни и структурни промени.

2.1.1.4. Молекулярна генетика - използва се RT-PCR (обратна транскриптаза - полимеразно верижна реакция) за конкретни фузионни гени, между които задължителни са: BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1, E2A-PBX1.

2.2. Диагноза на екстремедуларното засягане - подробна анамнеза; физикален статус с описание на размера и мястото на засегнатите лимфни възли, размери на черен дроб, слезка, тестиси; рентгенография на гръден кош, лумбален отдел на гръбначен стълб, по показания - КАТ и ЯМР; ехография на шия, медиастиnum, корем, тестиси; в случай на доказано или подозируемо ЦНС-засягане - КАТ или ЯМР на глава; Ехокардиография и ЕКГ; неврологичен статус; фундоскопия; в зависимост от конкретния случай са възможни допълнителни изследвания

2.3. Диагноза на ЦНС - ангажиране - ЦНС-ангажиране се доказва чрез ликворна диагностика и /или на базата на клиничната картина и образни изследвания. Лумбална пункция за оценка на ЦНС-статуса е задължителна част при поставяне на диагнозата на ОЛЛ. Взетият ликвор се изследва биохимично, правят се препарати на цитоспин за морфологична диагноза при налична клетъчна инфилтрация.

2.4. Статуса на кръвосисирване - изследване на глобалните коагулационни тестове (протромбиново време, активирано парциално тромбoplastиново време), фибриноген, Д-димери, протеин С, протеин S, антитромбин III са задължителни преди започване на индукционната терапия;

3. Диагноза в хода на терапията - в съвременните терапевтични протоколи оценката на терапевтичния отговор в хода на лечението е от съществено значение за определяне на прогностичната група на конкретния пациент, съответно вида и тежестта на последващата терапия. Оценява се стероиден отговор въз основа на броя на левкемичните клетки в периферна кръв в края на кортикостероидната префаза, процентът левкемични клетки в костен мозък по време и в края на индукционното лечение.

4. Диагноза на рецидив - отвърждение на клинични и лабораторни данни с основните методи като при първична диагноза.

5. Диференциална диагноза на ОЛЛ

5.1. Левкемоидна реакция:

Бактериална инфекция, остра хемолiza, грануломатозна болест като Туберкулоза, Саркоидоза, Хистоплазмоза, или метастазиращ тумор;

Левкоцитоза $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или незрели гранулоцити в периферната кръв;

Среща се често при новородени (Тризомия 21);

5.2. Лимфоцитоза:

А) Пертусис;

Б) Инфекциозна мононуклеоза и други вирусни заболявания;

В) При малки деца – физиологична лимфоцитоза (до 85% от диф. броене);

5.3. Апластична анемия:

Панцитопения с хипопластичен костен мозък;

5.4. Иmunна тромбоцитопения:

А) Няма анемия;

Б) Нормална морфология на левкоцитите;

5.5. Инфилтрация на костния мозък (КМ) от солиден тумор:

А) Невробластом - рядката форма на „циркулиращ невробластом“ може да е трудна е ДД аспект (определяне на катехоламини в урина и неврон-специфична енолаза в серум са от полза);

Б) Неходжкинов лимфом – (при $<25\%$ бласти в КМ – левкемизиращ лимфом);

В) Рабдомиосарко и Ретинобластом – левкемоидоподобна инфилтрация.

5.6. Субсепсис алергика и ювенилен ревматоиден артрит:

Дебютните симптоми са подобни; От диф. броене и миелограма – б.о;

6. ЛЕЧЕНИЕ НА ОЛЛ

6.1. Основни принципи

6.1.1. Лечението на ОЛЛ се осъществява по международно утвърден протокол за детската възраст - BFM - ALL IC.

6.1.2. Продължителността на лечението е 2 години.

Лечението на ОЛЛ включва 4 компонента: **индукция**, чиято цел е постигане на ремисия, **консолидация**, **поддържаща терапия** и **ЦНС профилактика**. *Консолидацията следва*

постиганатата ремисия. *Поддържащата* терапия включва лекарствени комбинации, които сравнени с индукцията и консолидацията са редуцирани по продължителност и/или доза.

6.1.3. Терапията се стратифицира по строго определени критерии в три рискови групи, както следва:

SR (стандартен риск)

MR (среден риск)

HR (висок риск)

Докато лечението при SR и MR е много близко по съдържание и се различава в продължителност и дози на еднотипни лекарствени продукти, при HR лечението е подчертано интензивно и с високи дози и предполага дори планиране и осъществяване на трансплантация на стволови клетки.

Индукция:

SR (стандартен риск)

Протокол I - първа фаза (I'A):

Prednisone/Prednisolon покачващи дози до 60 mg/m² p.os или i.v. от ден 1-7

Prednisone 60 mg/m² p.os или i.v. от ден 8-28, с намаляваща доза и спиране в следващите 9 дни.

Vincristine 1,5mg/m² i.v (до максимална доза 2 mg) на ден 8, 15, 22, 29

Daunorubicin 30 mg/m² i.v. на ден 8, 15,

L- Asparaginase 10000 IU/m² i.v. на ден 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Methotrexate 12 mg (съобразно възрастта) i.th. на ден 1, 12, 29

MR (среден риск) и HR (висок риск)

Протокол I - първа фаза (IA):

Prednisone/Prednisolon покачващи дози до 60 mg/m² p.os или i.v. от ден 1-7

Prednisone 60 mg/m² p.os или i.v. от ден 8-28, с намаляваща доза и спиране в следващите 9 дни.

Vincristine 1,5mg/m² i.v (до максимална доза 2 mg) на ден 8, 15, 22, 29

Daunorubicin 30 mg/m² i.v. на ден 8, 15, 22, 29

L- Asparaginase 10000 IU/m² i.v. на ден 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Methotrexate 12 mg (съобразно възрастта) i.th. на ден 1, 15, 29

Ранна Интензификация: от ден 36

Протокол I - втора фаза (I B) :

Cyclophosphamide 1000 mg/m² I.V. на ден 36, 64

MESNA – 400 mg/m² - 3x

Cytarabine 75 mg/m² i.v. на ден 38-41, 45-48, 52-55, 59-62

Mercaptopurine 60 mg/m² p.o. на ден 36-64

Methotrexate i.th. (съобразно възрастта) на ден 45, 59

Протокол I - втора фаза (I B –Интензифициран) :

CYCLOPHOSPHAMIDE PI (1 h) 1.000 mg/m²/ на ден 36 и 64

MESNA – 400 mg/m² - 3x

CYTARABINE IV 75 mg/m² на ден 37-40, 43-46, 65-68, 71-74

Mercaptopurine p.o. 60 mg/m² на ден 36-49 и 64-77

METHOTREXATE i.th. на ден 37, 44, 51, 58

VINCRIStINE IV 1.5 mg/m² на ден 50, 57, 78, 85

ASPARAGINASE IV 5.000 U/m² на ден 50, 52, 54, 57,59, 61

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Консолидация :

Протокол M (4 блока през интервал от 2 седмици)

Mercaptopurine 25 mg/m² p.o. на ден 1-56

Methotrexate 5000 mg/m² i.v. (24-часова инфузия) на ден 8, 22, 36, 50

Methotrexate 12 mg (съобразно възрастта) i.th. на ден 8, 22, 36, 50

Calcium folinate съобразно серумното ниво на Methotrexate

Протокол mM (4 блока)

Mercaptopurine 25 mg/m² p.o. на ден 1-56

Methotrexate 2000 mg/m² i.v. (24-часова инфузия) на ден 8, 22, 36, 50

Methotrexate 12 mg (съобразно възрастта) i.th. на ден 8, 22, 36, 50

Calcium folinate съобразно серумното ниво на Methotrexate

HR(Висок риск)

Последователност на прилагането: HR1,HR2, HR3, HR1, HR2, HR3

HR1 – блок

Dexamethasone po/iv 20 mg/m² Ден1-5

Vincristine iv 1.5 mg/m² Ден 1 и 6

HD-Methotrexate i.v (24 часа) 5000 mg/m²/ Ден 1

Calcium folinate - iv 15 mg/m² x3 (час 42, 48, 54)

Cyclophosphamide i.v (1h) 200 mg/m²/ дневно през 12 часа 5 апликации от Ден 2

(MESNA 70 mg/m² iv x 3 at 0; 4; 8 h) - уропротекция при СРМ

HD-Cytarabine i.v (3 часа) 2000 mg/m² x 2 на Ден 5

L-Asparaginase i.v (2 часа) 25000 U/m² на Ден 6 и 11

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Methotrexate / Cytarabine / Prednisone, IT 12/30/10 mg(дозата е възрастово обусловена)

HR2-блок

Dexamethasone po/iv 20 mg/m² Ден1-5

Vindesine iv 3 mg/m²? Ден 1 и 6

HD- Methotrexate i.v (24 часа) 5000 mg/m²/ Ден 1

Calcium folinate - iv 15 mg/m² x3 (час 42, 48, 54)

Ifosfamide i.v (1h) 800 mg/m²/ дневно през 12 часа 5 апликации от Ден 2

(MESNA - 300 mg/m² iv x 3 на 0; 4; 8 h)- уропротекция при IFO

Daunorubicin i.v (24 часа) 30 mg/m² на Ден 5

L- Asparaginase i.v (2 часа) 25000 U/m² на Ден 6 и 11

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Methotrexate / Cytarabine /Prednisone? IT 12/30/10 mg(дозата е възрастово обусловена)

HR3-блок

Dexamethasone po/iv 20 mg/m² Ден1-5

HD- Cytarabine E i.v (3 часа) 2000 mg/m² x4 Ден1-2

Etoposide i.v (1h) 100 mg/m² x5 Ден 3-5

L- Asparaginase i.v (2 часа) 25000 U/m² на Ден 6 и 11

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Methotrexate / Cytarabine /Prednisone? IT 12/30/10 mg(дозата е възрастово обусловена)

Протокол II - Реиндукция

Dexamethasonemethasone 10 mg/m² p.o. или i.v. ден 1-21

Vincristine 1.5 mg/m² i.v. (до макс. доза 2 mg) на ден 8, 15, 22, 29

Epirubicin 30 mg/m² i.v. на ден 8, 15, 22, 29

Asparaginase 10 000 IU/m² i.v. на ден 8, 11, 15, 18

(PEG – asparaginase – в случай на тежка алергична реакция към L - Asparaginase; в случай на тежка алергична реакция към PEG – asparaginase - Erwinia asparaginase.)

Cyclophosphamide 1000 mg/m² i.v. на ден 36

MESNA – 400 mg/m² – 3x

Cytarabine 75 mg/m² i.v. на ден 38-41,45-48

Thioguanine 60 mg/m² p.o. на ден 36-49

Methotrexate 12 mg i.th. на ден 38, 45 `(Дозите се адаптират за деца под 3 годишна възраст).

След Високодозовият Methotrexate задължително се прилага Фолиева киселина на 42 час от началото на инфузията в доза 30mg/m² (или 15mg/m²), на 48 и 54 час, респективно (15mg/m²) или съобразно серумно ниво на Methotrexate (по таблица, когато в конкретен случай се назначава високи дози на Фолиева к-на).

ЦНС профилактика и лечение

- Броят на интратекалните апликации са отбелязани в съответния терапевтичен протокол.
- Профилактична краниална радиотерапия
- Терапевтична краниална радиотерапия- всички ЦНС позитивни пациенти получават терапевтична краниална радиотерапия

Поддържаща терапия - до 2 години от началото на терапията

Methotrexate p.os 20mg/m² -1 x седмично

Mercaptopurine 50 mg/m² – всеки ден

+/- Vincristine iv 1.5 mg/m² – 1x на 28 дни

II. ОСТРА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ - РЕЦИДИВЕН ПРОТОКОЛ – ALL-IC-REL-2016

1. СТАНДАРТЕН РИСК

SI BLOCK – 4 седмици

Dexamethason – 20 mg/m²/d – седмица 1; седмица 3

Vincristine -1,5 mg/m² – 1x/седмично – 3x

Methotrexate – 1g/m² – i.v. 36 h

Cytarabine -2x3 g/m²/d – 2 дни

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x/2 седм. - 2x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

SC1 BLOCK – 4 седмици

Dexamethasone – 6 mg/m²/d – 2 седмици, следва в намаляващи дози

Vincristine – 1,5 mg/m² – 1x/седм. – 4x

Idarubicin – 6 mg/m² – 1x/седм. – 4x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x/2 седм. - 2x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

SC2 BLOCK – 4 седмици

Cyclophosphamide 1000 mg/m² i.v. – 1x

MESNA – 400 mg/m² – 3x

Cytarabine 75 mg/m² i.v. на ден 3-6 ден (1-ва и 2-ра седмица)

Thioguanine 60 mg/m² p.o. на ден 1-14 ден

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

SC3, SC5, SC7 BLOCKS – 3-ти,5-ти и 7-ми цикъл (всеки по 3 седмици)

Dexamethasone – 20 mg/m²/d – 1 седм.

Mercaptopurine -100 mg/m²/d – 5d

Vincristine – 1,5 mg/m² – 2x

Methotrexate – 1g/m² – 1x

Cytarabine – 2x2 g/m²/d -1x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

SC4, SC6 BLOCKS - 4-ти,6-ти цикъл (всеки по 3 седмици)

Dexamethasone – 20 mg/m²/d – 1 седм.

Vindesine – 3 mg/m² – 1x

Thioguanine – 100 mg/m²/d

Methotrexate – 1g/m² – 1x

Ifosfamide – 400 mg/m²/d – 5x

MESNA – 400 mg/m² – 5x

Etoposide – 3 mg/m²/d – 1x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

Поддържаща терапия - до 2 години от началото на терапията

Methotrexate p.os 20mg/m² -1 x седмично

Mercaptopurine 50 mg/m² – всеки ден

+/- Vincristine iv 1.5 mg/m² – 1x на 28 дни

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта) 1x/месечно

2. ВИСОК РИСК

HI BLOCK – 4 седмици

Dexamethason – 20 mg/m²/d – седмица 1; седмица 3

Vincristine -1,5 mg/m² – 1x/седмично – 4 x

Metoxantrone – 10 mg/m²/d – 2x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x/2 седм. - 2x

Metotrexate – i.th. (в зависимост от възрастта) – 2x

HC1 BLOCK – 3 седмици

Dexamethasone – 10 mg/m² – седмица 1

Vincristine – 1,5 mg/m² – 2x

Cytarabine – 2 g/m²-2x

Methotrexate – 1 g/m² -1x

Cyclophosphamide – 200 mg/m² – 5x

MESNA - 200 mg/m² – 5x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

HC2 BLOCK – 3 седмици

Dexamethasone – 10 mg/m² – седмица 1

Cytarabine – 2 g/m²- 4x

Etoposide – 100 mg/m² – 5x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

HC3 BLOCK – 3 седмици

Dexamethasone – 10 mg/m² – седмица 1

Vincristine – 1,5 mg/m² – 2x

Daunorubicin – 30 mg/m² – 1x

Methotrexate – 1 g/m² -1x

Ifosfamide – 800 mg/m²/d – 5x

MESNA – 800 mg/m² – 5x

PEG-Asparaginase – 1000U/m² - 1x

Methotrexate + Cytarabine + Prednisolone – i.th. (в зависимост от възрастта)

3. Лекарствени продукти, които са важни за ограничена група пациенти, неподдаващи се на стандартна терапия и условия за предписването им

Лечението на Ph+ t (9;22) BCR-ABL позитивна левкемия – генетична мутация в левкемичните бласти, свързана с лоша прогноза. Терапевтичната схема се провежда чрез допълнително прибавяне на тирозин-киназен инхибитор – *Imatinib* в доза mg/m^2 в рамките на протоколи *IB* – 28 дни, *HR1* – 7-20 ден, *HR2* - 7-20 ден, *HR3* - 7-20 ден, *II* – 28 дни.

Най-съществената група лекарствени продукти за лечението ѝ са тирозин-киназните инхибитори, които значително промениха прогнозата на заболяването през последните години. Те се разделят на три генерации: *Imatinib* (1-ва генерация), като дозата варира от 300 до $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ в зависимост от фазата и отговора към лечението; *Dasatinib*, *Nilotinib*(), *Bosutinib*(2-ра генерация), *Ponatinib*(3-та генерация). Последният е показан при силно резистентната T315I мутация.

В лечението на В-клетъчна левкемия CD 20 (+) поз. намира място приложението на моноклоналното антитяло *Rituximab* в доза $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ преди началото на всеки цитостатичен курс. Цитостатичните схеми при този тип левкемия са еквивалентни на схемите за лечение на CD 20 (+) Неходжкинови лимфоми (виж там).

4. Трансплантация на хемопоеични стволови клетки

5. Втора линия терапия при ОЛЛ “Salvage therapy”:

FLAG

Fludarabine $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ на ден 1-5

Cytarabine $2000 \text{ mg}/\text{m}^2$ на ден 1-5

G-CSF $300 \mu\text{g}$ s.c до възстановяване на периферните хематологични показатели

Други лечебни комбинации

Clofarabine $52 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v на ден 1-5

В някои схеми в комбинация с Cyclophosphamid и Etoposide

Повтаря се на всеки 2-6 седмици.

Nelarabine – $1500 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v. – ден 1, 3 и 5; повтаря се на всеки 21 дни (показан при Т-клетъчни ОЛЛ)

6. Имунотерапия:

6.1. Blinatumomab – Показан е като монотерапия за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година или повече, с В – прекурсорна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома, положителна за CD 19, която е рефрактерна или рецидивирала след получаване на поне две предходни лечения или е рецидивирала след получаване на предходна алогенна трансплантация на

хемопоеични стволови клетки. Принадлежи към клас би-специфични моноклонални антители (BiTEs)

6.2. Inotuzomab ozogamicin - показан като монотерапия за лечение на рецидив или рефрактерност на CD22 положителна ОЛЛ при възрастни. Принадлежи към клас ADC (antibody-drug conjugate)

6.3. В лечението на В-клетъчна левкемия CD 20 (+) поз. намира място приложението на моноклоналното анти тяло *Rituximab* в доза 375 мг/м² преди началото на всеки цитостатичен курс. Цитостатичните схеми при този тип левкемия са еквивалентни на схемите за лечение на CD 20 (+) Неходжкинови лимфоми (виж там).

7. Допълнително лечение на НЛР от терапията

Терапия на тумор-лизис-синдром (ТЛС) и хиперлевкоцитоза

Дължи се на спонтанно или предизвикано от цитостатици разпадане на туморни клетки. Клинико-лабораторната констелация включва хиперурикемия, хиперфосфатемия, хипокалциемия.

Среща се при тумори с висок пролиферационен потенциал.

Терапия: Стриктно следене и регулиране на водния баланс – ако на 4 часа отделеното е <60% от приетото, диурезата се форсира с Furosemid (0,5–1,0 mg/kg i. v.); Следене на рН на урината – между 6, 5 и 7;

Не се вливат калий-съдържащи и калций-съдържащи разтвори (освен при хипокалциемична прететания – поз. Chvostek и Trousseau симптоми);

Поставяне на венозен катетър – когато е възможно ЦВК;

Хиперхидратация (3–5 l/m²);

Алкализация на урината – 1-2 ммол/кг разтвор на Натриевбикарбонат 8,4%;

Allopurinol (400 mg/m² или 10–20 mg/kg per os oder i. v. На 3–4 приема; макс. доза: 400 mg);

Индикации за хемодиализа при обсъждане с нефролог.

Дехидратацията, отклоненията в чернодробната и бъбречната функция, анемията, кървенето, както и инфекциите трябва да бъдат коригирани/лекувани в продължение на цялата терапия.

Анемия - трансфузии на еритроцитна маса;

Кървене (поради тромбоцитопения в следствие на миелосупресия или коагулопатия) - Трансфузия на тромбоцитна маса, субституция с прясно замразена плазма (ПЗП);

Инфекции (причинени от отслабения хуморален и клетъчен имунитет) - при фебрилитет и неутропения (ANC <0,5 10⁹/l) се налагат:

А) Широкоспектърна антибиотична терапия. Чести са опортюнистичните и Гр. (-) инфекции (*Pseudomonas*, *Coli spp.*, *Pneumocystis carini*); След изолиране на причинителя – насочена терапия според антибиограмата;

Б) Вирусни инфекции – антивирална терапия, апликация I.V. на имуноглобулини;

В) Антимикотична терапия – по възможност според вида на изолирания микроорганизъм;

Г) Терапия с G-CSF и GM-CSF - Всички пациенти на терапия с високорискови блокове (BP-блок) получават профилактично G-CSF от ден 7 от началото на всеки BP-блок. Всички останали пациенти

получават G-CSF, GM-CSF по преценка на лекуващия лекар при състояние на терапевтично индуцирана неутропения извън рамките на ВР-блокове. Терапията продължава докато гранулоцитния брой премине 5000/мм³.

G-CSF се прилага в доза от 5 µg/kg/доза подкожно или бавно венозно.

Профилактика на хеморагичен цистит с MESNA - НЛР при терапия с Cyclophosphamide и Ifosphamide (в протокол IB, HR1, 2, 3, II) е хеморагичният цистит. Профилактиката му се осъществява чрез апликация на MESNA в доза 400 mg/m², IV, x3 на: час 0, +4 и +8 h от началото на вливането на Cyclophosphamide или Ifosphamide; Алтернативна дозировка е еквивалентна доза MESNA на дозата на Cyclophosphamide или Ifosphamide, аплицирани успоредно на инфузията с алкилантите.

Rescue-терапия с калциев фолинат - Консолидиращата терапия при всички терапевтични рискови групи включва апликация на високо дозиран метотрексат (ВД-МТК). Предотвратяване на токсичните му ефекти се постига чрез мониторинг на плазменото му ниво, спрямо което се адаптира дозата на калциевия фолинат.

Терапия на гадене и повръщане - еметогенният потенциал на химиотерапевтиците се свързва с дразнене на тригер зоната в продълговатия мозък и др. При онкологични пациенти се срещат а) антиципаторно повръщане – преди апликация на цитостатик (психогенно) б) остро – в рамките на 24 часа от апликация на цитостатик; в) отложено – 24 часа след приложение на цитостатици.

Антиеметични лекарствени продукти:

А) 5-НТ3 рецепторни антагонисти

Ondansetron – Телесна повърхност: до 0.3 m²: 1 mg 3 пъти/дневно; Телесна повърхност 0.3–0.6 m²: 2 mg 3 пъти/дневно; Телесна повърхност 0.6–1 m²: 3 mg 3 пъти/дневно; Телесна повърхност от и над 1 m²: 4–8 mg 3 пъти/дневно;

IV: 0.15 mg/kg/доза на всеки 8 часа;

PO: дозиране, основано на възрастта;

Под 4 год – използва се доза спрямо тел. повърхност; Дете 4–11 год: 4 mg преди химиотерапия и в последствие по 4 mg 3 пъти/дневно;

Алтернатива: еднократна доза от 12 mg преди химиотерапия;

Дете над 11 год и възрастни: 8 mg преди химиотерапия и по 8 mg/ 3 пъти дневно;

Алтернатива: еднократна доза от 24 mg преди химиотерапия.

Granisetron - <25 кг по 40мкг/кг I.V.; >25 кг 1мг I.V. до 3 мг

Tropisetron – 0,2 мг/кг (максимална доза 5 мг)

Б) Глюкокортикостероиди

Dexamethasone – 8 мг/m² болус преди началото на терапията, в последствие по 16 мг/ m², разпределени на 2 до 4 дози; I.V.

Methylprednisolone – Орално или I.V. 0.5–1 mg/kg/доза преди ХТ и на всеки 4 по 1-2 мг/кг/доза.

В) Бензодиазепини

Lorazepam - Деца: 0.02–0.05 mg/kg/доза всеки 6–8 часа (max 2 mg/доза)

Възрастни: 1–2 mg/доза всеки 6 часа;

Г) Допаминови антагонисти

Metoclopramide - Орално или I.V.; При остро повръщане 1–2 mg/kg/доза всеки 2–6 часа за 2–5 дни.

Максимална еднократна доза 50 mg

Отложено повръщане: 0.5 mg/kg/доза или 30 mg I.V. всеки 4–6 часа за 3–5 дни.

III. ОСТРА МИЕЛОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ (AML)

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Понятието “Остра миелоидна левкемия” обхваща хетерогенна група заболявания, произхождащи от прекурсорни клетки на миелоидната, моноцитарната, еритроидната и мегакариоцитната линия. Представлява около 15-20% от всички детски левкемии или приблизително 7 новозаболенели деца на един милион деца годишно. Равномерно разпределение през различните възрастови периоди; леко повишена честота под две годишна възраст и през юношеството. Двата пола са еднакво засегнати. Леко превалиране се наблюдава при представителите на кавказката (бялата) раса.

Етиология

Тя не е напълно изяснена, подобно на повечето онкологични болести, но както при острата лимфобластна левкемия, са налице предразполагащи фактори.

Клинична картина и диагноза

В допълнение към общите симптоми на левкемиите, за AML са особено характерни подчертана склонност към инфекции, хеморагична диатеза вследствие на тромбоцитопения и/или коагулопатия, левкостаза при хиперлевкоцитоза, тумор лизис синдром.

За поставяне на диагнозата се осъществява широк спектър изследвания, от които най-голямо значение има костно-мозъчната пункция. От нея се предоставя материал за морфология, имунофенотипизация, цитогенетика, молекулярна генетика, цитохимия.

2. Диференциална диагноза на ОМЛ

- Остра лимфобластна левкемия.
- Инфекциозна мононуклеоза (Жлезна треска на Pfeiffer).
- Ювенилен ревматоиден артрит.
- Апластична анемия.
- Придобита неутропения.
- Мегалобластни анемии.
- Автоимунни цитопении.
- Левкемоидни реакции.

- Транзиторен миелопролиферативен синдром при деца с тризомия 21.
- Миелодисплазийни синдроми.
- Миелопролиферативни синдроми.
-

3. Класификация

Острата миелоидна левкемия се класифицира по морфологични, имунофенотипни, цитогенетични, цитохимични, и др. критерии.

FAV-класификацията отчита морфологичните особености на левкемичните клетки:

M0. Незряла миелобластна.

M1. Миелобластна без диференциация.

M2. Миелобластна с диференциация.

M3. Промиелоцитна.

M4. Миеломоноцитарна.

M5. Моноцитна.

M6. Еритробластна.

M7. Мегакариобластна.

Имунофенотипното изследване има значително по-големи възможности в сравнение с морфологията за разграничаване от остра лимфобластна левкемия, което е решаващо за определяне на правилното лечение. Посредством флоуцитометрия се определят клъстерите (групите) на диференциация (CD). Те са антигенни маркери, които са специфични за отделните клетъчни типове.

Цитогенетичното и молекулярно-генетичното изследване, по различна технология, изясняват промените в генома на парабластите, най-често транслокации, които имат диагностична и прогностична значимост. От огромния брой известни хромозомни аберации, по-съществени са: t(8;21); t(15;17); t(9;11); inv(16) и мн. др.

Измежду различните цитохимични методи най-често се използва оцветяването за доказване на миелопероксидаза, която е положителна при повечето остри миелобластни левкемии и отрицателна при ALL.

4. Лечение на Острата миелобластна левкемия (AML)

Подобно на острата лимфобластна левкемия, терапията е адаптирана съгласно с рисковата група. Тя се определя въз основа на определени критерии при поставянето на диагнозата и в хода на проследяването в зависимост от отговора на лечението.

Лечението се осъществява по определен протокол, възприет в съответния Център, например AML-BFM 04.

4.1. Индукция (вкл. курсове AIE и HAM):

AIE

Cytarabine 100 mg/m² i.v. (континуална инфузия) на ден 1+2 и

100 mg/m² 2 x дневно i.v. (30 мин. Инфузия) на ден 3-8

Idarubicin 12 mg/m² i.v. (4 часова инфузия) на ден 3-5

Etoposide 150 mg/m²i.v. (1 часова инфузия) на ден 6-8

HAM

Cytarabine 3000 mg/m² 2 x дневно i.v. (3 часова инфузия) на ден 1-3

Mitoxantrone: 10 mg/m² i.v. на ден 4-5

4.2. Консолидация:

Prednisone 40 mg/m² p.o. на ден 1-28

Thioguanine 60 mg/m² p.o.на ден 1-43

Vincristine 1.5 mg/m² i.v. (max 2 mg) на ден 1, 8, 15, 22

Idarubicin 7 mg/m² i.v. на ден 1, 8, 15, 22

Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. на ден 29, 43 с протекция на Mesna

Cytarabine 75 mg/m² i.v. на ден 3-6, 10-13, 17-20, 24-27, 31-34, 38-41

Cytarabine 20-40 mg (възрастово зависима доза) i.th на ден 1, 15, 29, 43

AI

Cytarabine 500 mg/m² i.v. (cont inf) d 1-4

Idarubicin 7 mg/m² i.v. d 3+5

Cytarabine (възрастово зависима доза) i.th. на ден 0+6

haM

Cytarabine 1000 mg/m² b.i.d. i.v. на ден 1-3

Mitoxantrone 10 mg/m² i.v на ден 4-5

Cytarabine (възрастово зависима доза) i.th. на ден 6+15

4.3. Интензификация (HAE)

Cytarabine 3000 mg/m² b.i.d. i.v. (3 часова инфузия) за три дни

Etoposide 125 mg/m² i.v. (1 часова инфузия) на ден 2-5

Заедно със ЦНС-лъчетерапия (18 Gy е стандартната доза за деца >3 години).

4.4. Поддържаща терапия:

Thioguanine 40 mg/m² p.o. дневно

Cytarabine 40 mg/m² s.c. на ден 1-4 на всеки 4 седмици.

Обща продължителност 12 месеца .

ЦНС профилактика с Cytarabine i.th. (възрастово зависима доза) всеки два месеца.

При нелекувани преди това пациенти над 15 год. възраст, с CD33-положителна остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (с изключение на остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ), към основната цитостатична терапия с антрациклин и цитозин арабинозид се прилага и таргетно лечение с Gemtuzumab ozogamicin.

Рецидивът влошава прогнозата и се лекува с агресивна терапия. Прилагат се схема FLAG (Fludarabine, Cytarabine, Растежен фактор); Clofarabine. При високорисковата и рецедивиралата АМЛ ключова роля има миелоаблативната химиотерапия с последваща алогенната трансплантация на стволови клетки.

IV. ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (СМЛ)

Хроничната миелоидна левкемия съставлява 2 до 5% от детските левкемии. Тя се подразделя на ювенилна и адултна форма.

Адултната е почти винаги с доказана хромозомна („Филадельфия положителна“) или молекулярно-генетична аномалия (най-често t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1). В еволютивен и клиничен аспект се различават три фази: хронична, акцелерационна и бластна криза.

Основна група лекарствени продукти за контрола и лечението на ХМЛ са групата на тирозин-киназните инхибитори (ТКИ). Разделят се на три генерации лекарствени продукти:

- 1-ва генерация - Imatinib
- 2-ра генерация - Dasatinib, Nilotinib,
- 3-та генерация - Bosutinib, Ponatinib

V. МАЛИГНЕНИ ЛИМФОМИ

1. БОЛЕСТ НА ХОДЖКИН

Малигнените лимфоми представляват 13 % от всички злокачествени заболявания в детска възраст, като от тях 40% са Ходжкинови. Те имат следните специфични епидемиологични характеристики:

- много редки са при малки деца и практически не се срещат под 3-годишна възраст;
- имат бимодално възрастово разпределение като ранният пик на заболяемост е около 20 годишна възраст, а късният около 50 години.
- съотношението момчета/момичета зависи от възрастта - при деца под 5 години е 5:3, докато в групата 15-19 години съотношението е 8:10.

Диагнозата се поставя чрез имунохистологично доказване на CD30 положителни Ходжкинови или Рийд-Щернбергови клетки. Според СЗО основните типове на заболяването са два – класически и нодуларен, с лимфоцитно преобладаване. Почти 90% от пациентите са с хистологичен резултат за класически ХЛ, като са възможни четири подварианта – нодуларна склероза, с лимфоцитно преобладаване, с лимфоцитно изчерпване и със смесен целуларитет. 10% от пациентите са с хистологичен резултат за ХЛ с лимфоцитно преобладаване.

При диагнозата пациентите се стадират в рискови групи, в зависимост от разпространението на заболяването и наличието на биологична и/или клинична активност. Клинична активност (В – симптоми) има при наличие на някой от следните симптоми: необясним персистиращ фебрилитет над 38° или необяснима загуба на повече от 10% телесна маса в последните шест месеца преди диагнозата, и нощни изпотявания. Биологична активност има при наличие на следните отклонения в лабораторните показатели: ускорена СУЕ, относителна или абсолютна лимфопения, хиперфибриногенемия, хипосидеремия, повишени стойности на LDH.

За стадиране на заболяването се използва т. нар. An Arbor (Cotswolds) класификация:

Стадий I. Засягане на една група лимфни структури (вкл. далак, тимус, Валдайеров пръстен и др.).

Стадий II. Засягане на две или повече лимфни области от едната страна на диафрагмата.

Стадий III. Засягане на лимфни области или структури от двете страни на диафрагмата.

1. Със или без засягане на лимфните възли в хилуса на слезката, целиачните или портални лимфни възли

2. Със засягане на парааортални, илиачни и мезентериални лимфни възли

Стадий IV. Засягане на екстранодални области, които се отбелязват с E.

A – без B - симптоми

B – с B - симптоми

X – обемна туморна маса (Bulky тип) - медиастинален диаметър равен или по-голям от една трета от гръдния диаметър или наличие на лимфен конгломерат по-голям от 10 см.

E – засягане на единична екстранодална област по съседство или разположена проксимално от известна нодална група.

Няма обособена система за прогностична стратификация за пациентите в детска възраст, но на базата на множество проучвания, те се разделят на 2 или 3 рискови групи. Могат да бъдат използвани някои от стратифициращите схеми за възрастни пациенти, например на German Multicenter Study/Euronet.

Класификация според German Multicenter Study/Euronet

Нисък риск	Среден риск	Висок риск
IA/B, IIA	IIIB; IIIA, E, IIIB	IIIB,E; IIIA/B,E; IIIB; IVA/B

ХЛ е едно от най-успешно лекуваните злокачествени заболявания в детска възраст. Използват се химио- и лъчетерапия или комбинация от двете. До 1970 г. лъчетерапията е била главен терапевтичен метод вкл. и при деца. Оттогава до днес постепенно се увеличава значимостта на комбинираната химиотерапия като главен терапевтичен метод, поради сериозните далечни усложнения, свързани с лъчетерапията. Най-модерните подходи се фокусират върху намаляването на късните последици от терапията със едновременно постигане на добра преживяемост само с риск-адаптирана или съобразена с терапевтичния отговор комбинирана химиотерапия.

За пациентите с рецидив или резистентност/недостатъчен отговор/прогресия при първа линия терапия, се преминава към втора линия, съгласно лечебен протокол, който се продължава с миелоаблативна химиотерапия с автоложна трансплантация на хемопоеични клетки и имунотерапия.

1.1. Първа линия химиотерапия

EuroNet-PHL-C1-2012

Всички рискови групи (Т1, Т2 и Т3) 2хОЕРА ,

След оценка на ранен терапевтичен отговор с PET scan и в зависимост от резултата:

- Т2 групата – 2хСОРДАС
- Т3- 4хСОРДАС.

ОЕРА

Vincristine	1,5 mg/m ²	I.v.	Ден 1, 8 и 15
Etoposide	125 mg/m ² /d	i.v.	Ден 1 - 5
Prednisolone	60 mg/m ² /d	p.o.	Ден 1- 15
Epirubicin	40 mg/m ²	I.v.	Ден 1, 15

СОРДАС

Cyclophosphamide	500 mg/m ²	i.v.	Ден 1 + 8 с протекция на Mesna
Vincristine	1.5mg/m ² (максимална доза 2 mg)	i.v.	Ден 1 + 8
Dacarbazine	250 mg/m ² /d	i.v.	Ден 1 - 3
Prednisone	40 mg/m ²	p.o.	Ден 1 - 15

1.2. Втора линия химиотерапия (Salvage – терапия)

Прилага се при първично резистентни на лечението пациенти или след рецидив.

Според посочения протокол се прилагат, в зависимост от рисковата група: за RG1 и RG3 – 2хIEP-ABVD, като за RG3 с последва от автоложна трансплантация на хемопоеични клетки и миелоаблативна химиотерапия по схема BEAM, а за G1 от лъчетерапия. За RG2 – 1хIEP-ABVD, преоценка на рисковата група, в зависимост от отговора и се продължава както е предвидено според новата рискова група.

ABVD

Epirubicin	25 mg/m ²	i.v:	Ден 1 и 14
Bleomycin	5-10 mg/m ²	i.v;	Ден 1 и 14
Vinblastine	6 mg/m ²	I.V.	Ден 1 и 14
Dacarbazine	375 mg/m ²	i.v.	Ден 1 и 14

IEP

Ifosfamide	20000 mg/m ² /d	I.v.	Ден 1 – 5 (уропротекция с Mesna)
Prednisone/Prednisolon	100 mg/m ²	p.o.	в 3 дози Ден 1-5
Etoposide	125 mg/m ² /d	I.v.	Ден 1-5

Към продължение на тази линия терапия се включва и миелоаблативната химиотерапия с автоложна трасплантация на ПХСК, като важно условие за прилагането и е проявен позитивен

отговор на химиотерапия („химиочувствителност“). Най-често прилагани кондициониращи режими са:

BEAM

Carmustine	300 mg/m ²	I.v.	Ден -6
Etoposide	200 mg/m ² /2dI.v.		Ден от -5 до -2
Cytarabine	200 mg/m ² /2dI.v.		Ден от -5 до -2
Melphalan	140 mg/m ²	I.v.	Ден -1

LACE

Lomustine	200 mg/m ²	I.v.	Ден -7
Etoposide	1000 mg/m ²	I.v.	Ден -7
Cytarabine	2000 mg/m ² /2d	I.v.	Ден от -6 до -5

Cyclophosphamide 1800 mg/m² I.v. Ден от - 4 до -2(уропротекция с Mesna)

В последните години като **трета линия терапия**, все повече и при деца, се прилага **таргетна терапия** (с анти CD30 антитела - Brentuximab vedotin, или Checkpoint inhibitor – PD-1 - Nivolumab и Pembrolizumab) или аlogenна трансплантация на хемопоеични клетки след химиотерапия с редуциран интензитет.

Brentuximab 1,8mg/kg i.v. На всеки 3 седмици

Или:

Brentuximab 1,8mg/kg i.v. На всеки 3 седмици
Bendamustine 90mg/kg i.v. На всеки 3 седмици

Или

Nivolumab 3mg/kg i.v. На всеки 2 седмици

2. НЕХОЧКИНОВИ ЛИМФОМИ

Обхващат близо 7% от злокачествените заболявания при деца и младежи до 20-годишна възраст. Съотношението момчета:момичета е 3:1. Подобно на ХЛ и Неходжкиновите лимфоми много рядко се диагностицират в ранната детска възраст, особено под 3 години. След 4-годишна възраст честотата им нараства. Субтиповете се определят от произхода на лимфома – от В- или Т-прекурсорни клетки, лимфобластен лимфом и зрял В-, Т- или НК-клетъчен НХЛ. Четири са основните хистологични субтипове на НХЛ:

- Лимфом на Бъркит или Бъркитоподобен вариант
- Дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом
- Прекурсорен Т- и В-клетъчен лимфобластен лимфом
- Анапластичен едроклетъчен лимфом⁶⁻⁹

2.1. Класификация (Murphy)

I Стадий – единичен тумор или ограничена област лимфни възли, без корем и медиастинум
II Стадий – два или повече тумора или пакети лимфни възли от едната страна на диафрагмата, или първичен коремен тумор (напълно резециран) със или без регионално лимфно ангажиране.
III Стадий – тумори или лимфно ангажиране от двете страни на диафрагмата, както и първичен интраторакален тумор, агресивен абдоминален, параспинален или епидурален тумор.
IV Стадий – костномозъчно или ЦНС ангажиране, независимо от другите места на разпространение.

2.2. Хистологична класификация (СЗО/преработена REAL) и биологични характеристики

2.2.1. Бъркитов или Бъркитоподобен тип лимфом/левкемия (дребноклетъчен лимфом)

Около 30% от НХЛ при деца (2.5/1 000 000 случая), съотношение момчета/момичета – 3.9/1.1. Най-честа първична локализация - абдоминални и шийни лимфни възли. Малигнените клетки показват зрял В-клетъчен фенотип. Характерна хормозомна транслокация е $t(8;14)$ и по-рядко $t(8;22)$ или $t(2;8)$. Бъркитовият и Бъркитоподобният лимфом имат сходно агресивно клинично поведение.

- **Дифузни В- едроклетъчни лимфоми**

Това е неоплазма от зрели В-лимфоцити, която представлява около 10 - 20% от НХЛ при децата. Появява се по-често през втората декада на живота. По-често е локализирана и по-рядко инфилтрира костния мозък и ЦНС. В около 20% е налице първична медиастинална локализация, което е по-типично за по-големите деца и е свързано с по-лоша прогноза. Има отличителни хромозомни аберации.

- **Прекурсорен Т- или В - лимфобластен лимфом**

Представяват приблизително 20% от НХЛ при децата, като 75% имат Т-клетъчен фенотип, а останалите такъв на прекурсори на В-клетки. Хромозомните аномалии не са добре отдиференцирани. 75% от пациентите се представят с туморна маса в предния медиастинум. Плевралните и перикардни изливи са чести. Често има и засягане на кости, костен мозък, ЦНС, кожа, черва, Валдайеров пръстен, тестиси и др.

- **Анапластичен едроклетъчен лимфом**

Представява около 10% от НХЛ при децата. Преобладаващият имунофенотип е на зрял Т-лимфоцит и според класификацията на СЗО е „Периферен Т-клетъчен лимфом“. Всички са позитивни за CD 30 и повече от 90% имат хромозомно разместване на гена на ALK. Анти-ALK имунохистохимичното оцветяване е много специфично за този тип. Клинично този лимфом има широк спектър на прояви, включително ангажиране на лимфни възли и множество екстранодални лезии, особено кожа, кости, по-рядко ГИТ, бял дроб, плевра и мускули. Необичайно е засягането на ЦНС и костния мозък.

2.2.2. Лимфопролиферативна болест асоциирана с имунен дефицит при деца

Честота на това състояние е 100 пъти по-голяма при имунокомпрометирани деца сравнено с общата популация. Причината за имунния дефицит може да бъде вроден дефект, ХИВ или ятрогенно (след трансплантация), Епщайн-Бар вирус и др. При тези НХЛ обикновено се наблюдава фенотип на зрели В-клетки и едроклетъчна морфология. Трябва да се разграничават този вид НХЛ и т. нар. посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания (ПЛЗ).

2.2.3. Редки НХЛ при деца

Незрели В-клетъчни лимфоми като малкоклетъчен лимфом, MALT лимфом, и фоликуларен лимфом рядко се срещат при децата. Други изключително редки типове НХЛ при деца са първичният ЦНС лимфом и периферният Т-клетъчен лимфом.

Флоуцитометричен анализ на клетъчните популации е стандарта при субтипизирането на лимфома. Цитологичен анализ е необходим при неясни случаи. Костномозъчната биопсия е задължителна за установяване на ангажиране на КМ от лимфома. Находка от над 25% бласти се третира като остра левкемия, а при по-нисък процент като IV стадий на НХЛ.

Диференциална диагноза

Състоянията които трябва да се имат предвид в ДД на НХЛ са следните: лимфаденит, остра лимфобластна левкемия, болест на Ходжкин, мононуклеоза, фелиноза, туберкулоза, невробластом, рабдомиосарком, саркоидоза, токсоплазмоза и др.

2.3. Лечение

В много голяма степен повишаването на преживяемостта на децата с НХЛ се дължи на използването на комбинации от познати и нови цитостатични агенти.

2.3.1. Лекарствена терапия от първа линия

Форма на НХЛ	Схема на лечение
Бъркитов или Бъркитоподобен тип или едроклетъчен лимфом (напълно резециран)	NHL-BFM-95: по рамото за В-клетъчни лимфоми, брой на курсовете - според рисковата група
Бъркитов или Бъркитоподобен тип или едроклетъчен лимфом (нерезециран, I и II стадий)	NHL-BFM-95: по рамото за В-клетъчни лимфоми, брой на курсовете - според рисковата група
Лимфобластен лимфом	NHL-BFM-95: по рамото за Т-клетъчен

	лимфом/левкемия - индукционна, консолидационна, интензификационна и поддържаща терапия, 2 години продължителност на терапията
Анапластичен едроклетъчен лимфом	NHL-BFM-90: Префаза + 3 цикъла химиотерапия (само при пълна резекция). Префаза + 6 цикъла химиотерапия (при непълна резекция)

2.3.2. Лечение на първично резистентни или след рецидив на НХЛ при деца (втора линия терапия)

а) Бъркитов и дифузен В-едроклетъчен лимфом

- DECAL: Dexamethasonemethasone, Etoposide, Cisplatin и L-asparaginase
- ICE: Ifosfamide, Carboplatina и Etoposide + Rituximab при В-клетъчен лимфом
- Алогенна или автоложна костномозъчна трансплантация

б) Лимфобластен лимфом

- DECAL: Dexamethasonemethasone, Etoposide, Cisplatin и L-asparaginase
- ICE: Ifosfamide, Carboplatina и Etoposide
- Алогенна костномозъчна трансплантация

в) Анапластичен едроклетъчен лимфом

- DECAL: Dexamethasonemethasone, Etoposide, Cisplatin и L-asparaginase
- ICE: Ifosfamide, Carboplatina и Etoposide
- Vinblastine
- Алогенна или автоложна костномозъчна трансплантация

Протокол NHL-BFM 90/95

Протокол за Т-клетъчен NHL

Индукционен Протокол I (1-9 седмица)

Prednisone	60 mg/m ²	p.o.	Ден 1-28, след което се редуцира Vincristine
	1.5 mg/m ² (макс. доза 2 mg)	i.v.	Ден 8,15,22,29
Daunorubicin	30 mg/m ²	i.v.	Ден 8,15,22
Asparaginase	10000 IU/m ²	i.v.	Ден 12,15, 18,21,24,27,30 ,33
Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	i.v.	Ден 36,64
Протекция с Mesna			
Cytarabine	75 mg/m ²	i.v.	Ден 38-41,45-48, 52-55, 59-62
Mercaptopurine	60 mg/m ²	p.o.	Ден 36-63
Methotrexate	12 mg*	i.th.	Ден 1,15, 29,45,59

Консолидационен протокол М (11-19 седмица)

Мерcaptopurine	25 mg/m ²	p.o.	Ден 1-56
Methotrexate	5000 mg/m ²	i.v. (24 часова инфузия)	Ден 8,22,36,50
Methotrexate	12 mg*	i.th.	Ден 8,22,36, 50

Индукционен Протокол II (само за III и IV ст. седмица 22-28)

Dexamethasone	10 mg/m ²	p.o.	Ден 1-21 след това се редуцира за 3x 3 дни
Vincristine	1.5mg/m ² (max 2 mg)	i.v.	Ден 8,15, 22,29
Epirubicin	30 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 8,15, 22, 29
Asparaginase	10000 IU/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 8,11,15,18
Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 36
с уропротекция с MESNA			
Cytarabine	75 mg/m ²	i.v.	Ден 38-41,45-48,
Thioguanine	60 mg/m ²	p.o.	Ден 36-49
Methotrexate	12 mg*	i.th.	Ден 38;45

Поддържаща терапия (I ст. + II ст: 21- 104 седмица ; III+ IVст: 30-104 седмица)

Протокол за В-клетъчен NHL-BFM 90/95

Терапевтични курсове

Префаза (V):

Prednisone	30 mg/m ²	p.o./i.v.	Ден 1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 1-5 с уропротекция с Mesna

Курс А:

Dexamethasone	10 mg/m ²	p.o./i.v.	Ден 1-5
Ifosfamide	800 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	
с уропротекция с Mesna (доза адекватна на Ifos.)			Ден 1-5
Methotrexate	500 mg/m ² (24 h inf)		Ден 1
Methotrexate 12 mg + Prednisolone 10 mg + Cytarabine 30 mg i.th.			Ден 1
Cytarabine	150 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 4+5
Etoposide :	100 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 4+5

Курс В:

Dexamethasone	10 mg/m ²	p.o./i.v.;	Ден 1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 1-5
с уропротекция с Mesna			
Methotrexate	500 mg/m ² (24 h inf)		Ден 1
Methotrexate 12 mg + Prednisolone 10 mg + Cytarabine 30 mg i.th.			Ден 1
Epirubicin :	25 mg/m ²	i.v. (1 h inf)	Ден 4+5

Курс АА:

Dexamethasone	10 mg/m ² p.o./i.v.	Ден 1-5
Ifosfamide	800 mg/m ² i.v. (1 h inf)	
с уропротекция с Mesna (доза адекватна на Ifos.)		Ден 1-5
Methotrexate	5000 mg/m ² i.v. (24 h inf)	Ден 1
Methotrexate 12 mg+Prednisolone 10 mg+Cytarabine	30 mg i.th.	Ден 1
Cytarabine	150 mg/m ² i.v. (1 h inf)	Ден 4+5
Etoposide	100 mg/m ² i.v. (1 h inf)	Ден 4+5
Vincristine	1,5 mg/m ² i.v.	Ден 1

Курс ВВ:

Dexamethasone	10 mg/m ² p.o./i.v.;	Ден 1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m ² i.v. (1 h inf)	Ден 1-5 с уропротекция с Mesna
Methotrexate	5000mg/m ² i.v. (24 h inf)	Ден 1
Methotrexate 12 mg+Prednisolone 10 mg+Cytarabine	30 mg i.th.	Ден 1
Epirubicin :	25 mg/m ² i.v. (1 h inf)	Ден 4+5
Vincristine	1,5 mg/m ² i.v.	Ден 1

Курс СС:

Dexamethasone	20 mg/m ² p.o./i.v.	Ден 1-5
Vindesine	3 mg/m ² (max 5 mg) i.v.	Ден 1
Cytarabine	2000 mg/m ² i.v. (3 h inf)	Ден 1+2
Etoposide	150 mg/m ² i.v. (1 h inf)	Ден 3-5
Methotrexate 12 mg+Prednisolone 10 mg+Cytarabine	30 mg i.th.	Ден 5

2.3.3. Втора линия химиотерапия (Salvage – терапия)

Прилага се при първично резистентни на лечението НХЛ или след рецидив. Най-често използваните схеми при деца са ICE, CHOP, EPOCH и др. При В-клетъчните лимфоми, позитивни за CD20 към терапията и от първа и от втора линия се добавя Rituximab.

При пациентите с ранни рецидиви или прогресия се прилагат миелоаблативната химиотерапия с автоложна трансплантация на ПХСК след кондициониращи режими са по схеми BEAM и LACE, и алогенни трансплантации на хемопоетични клетки след миелоаблативни или с редуциран интензитет кондициониращи режими.

CHOP

Cyclophosphamide	750 mg/m ²	i.v.	Ден 1-3
уропротекция с Mesna			
Epirubicin	50 mg/m ²	i.v.	Ден 1-3
Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum dose, 2 mg)	i.v.	Ден 1-3
Prednisone	40 mg/m ²	PO	Ден 1-5 или 3-8

ЕРОСН

Epirubicin	10 mg/m ²	i.v.	Ден 2 - 4
Etoposide	50 mg/m ²	i.v.	Ден 2 - 4
Vincristine	0.4 mg/m ² continuous IV infusion		Ден 2-4
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	i.v.	Ден 6
уропротекция с Mesna			
Prednisone	60 mg/m ²	i.v.	Ден 1-6

Като трета линия терапия при първично резистентни или след рецидив се прилага автоложна трансплантация на хемопоеични клетки след миелоаблативна химиотерапия по схема BEAM, или алогенна трансплантация на хемопетични клетки. При В-клетъчните се прилагат и различни антитела (antiCD20 – Mabthera, anti CD22 – Inotuzumab, биспецифични anti CD19/CD3 – Blinatumomab и др.)

VI. СИСТЕМНО ЛЕКАРСТВЕНО ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕТСКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ

Заболеваемостта от злокачествени новообразувания в детската възраст не е много висока и съставлява 2% от всички неоплазми при човека. Съществува риск 1: 600 деца да заболее от неоплазма или годишната заболеваемост е 15-16 на 100 000 детско население в световен мащаб.

Фаталният изход на тези заболявания е висок и заема второ място в структурата на детската смъртност след злополуките. Следователно диагностиката и лечението на тези страдания се явяват като един от най- актуалните проблеми в педиатрията.

Туморният процес при децата рядко е локализиран и не може да се контролира само с локални средства (хирургична операция, лъчелечение). Това налага прилагането на съвременна, адаптирана към хистологичния вариант химиотерапия, за предотвратяване на рецидиви и метастази, за предоперативно намаляване на размерите на големи тумори, за постигане на дефинитивно оздравяване.

Противотуморната химиотерапия бележи значителен прогрес и от палиативно лечебно средство в началото на 60-те години на миналия век, през последните три десетилетия се наложи като радикален метод на лечение в детската онкология.

През последните години се съобщават постигнати драматични резултати в преживяемостта при деца със злокачествени новообразувания. Считани в миналото за безнадежно болни, сега по- вече от 70% от заболелите деца в развитите страни могат да бъдат дефинитивно излекувани. По статистически данни в 2000 г. един от 1000 младежи, навършили 20 годишна възраст е преживял онкологично заболяване в детството си.

Детските неоплазми включват две големи групи злокачествени заболявания - хематологични или системни злокачествени новообразувания (левкемии и лимфоми) и солидни злокачествени тумори в съотношение 1: 1.

Злокачествените тумори в детската възраст имат своите специфични особености, отличаващи ги от солидните тумори при възрастни:

1. Детският организъм се характеризира с ускорени процеси на растеж, развитие и обмяна на веществата, с развиваща се и усъвършенствуваща се имунна система, с пубертетна възраст

с интензивен хормонален подем и когато на такъв терен възникне неоплазма, тя със същите бързи темпове се развива.

2. Характерните локализации на злокачествени солидни тумори при възрастни пациенти - млечни жлези, кожа, бели дробове, стомах са казуистики за детската възраст. Най-чести локализации на солидни тумори при децата са ц.н.с.-18% от детските неоплазми, корем, медиастинум.
3. Детските злокачествени солидни тумори се отличават по своя хистологичен строеж от злокачествените тумори при възрастни, при които преобладават епителиалните злокачествени тумори (карциномите). Карциномите при децата са редки - 2% от неоплазмите в детската възраст. За детската възраст са характерни неоплазмите с мезенхимен (саркоми) и ембрионален произход. Ембрионалните тумори съставляват 18%, а саркомите - 12% от детските неоплазми.
4. Детските солидни злокачествени тумори, изградени от ембрионални и мезенхимни структури са много чувствителни на химиотерапевтичните лекарствени продукти.

Това даде възможност на противотуморната химиотерапия да бележи значителен прогрес в лечението на детските неоплазми. Много добрият отговор на детските злокачествени тумори към цитостатичните средства внедри предоперативната химиотерапия като рутинно средство в детската онкология още през 80-те години на миналия век, създавайки възможности за радикална хирургична интервенция, с по-малък оперативен риск, осъществяване на органно-съхраняващи оперативни интервенции и изпревари близо с две декади предоперативната химиотерапия при възрастни.

1. ПЪРВИЧНИ ТУМОРИ НА ЦНС В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

В детската възраст туморите на ЦНС са най-честите солидни тумори и представляват около 20-25% от всички малигнни заболявания. Наблюдават се със средна честота 2.8 - 4.5 случая на 100 000 детско население. Понастоящем са водеща причина за смъртност от злокачествени заболявания в тази възрастова група. Различните им хистологични варианти имат различно възрастово разпределение, но общо най-висока честота се регистрира до 4-годишна възраст. За разлика от възрастните при децата преобладаващата част от туморите на ЦНС са първични и значително по-рядко - метастатични.

Класификацията на първичните мозъчни тумори схематично може да бъде представена по следния начин:

- 1.1. Тумори, произхождащи от мозъчни клетки (90%):
 - глиални: астроцитомы (50-60%), епендимомы (10%), олигодендроглиомы (< 1%);
 - невронални: медулобластом (МБ) (15%), пинеалобластом (1-2%), примитивен невроектодермален тумор (ПНЕТ) (1.5-3%);
 - смесени (глионевронални) (4-8%): ганглиоцитома, ганглиоглиома;
 - хориоиден плексус (3%) - папиллом, атипичен папиллом, карцином.
- 1.2. Тумори, произхождащи от екстраневрални клетки (около 10%):
 - клетки на джоба на Rathke - краниофарингеом (3-9%);

- герминативни клетки - герминативно-клетъчни тумори (3-5%).

Диагноза:

Образни методи:

Компютърно-аксиална томография (КТ) - бърз метод за диагноза на обструктивната хидроцефалия и визуализация на калцификати.

Магнитно-резонансна томография (МРТ) - препоръчван диагностичен метод за оценка на локализация, отношение към прилежащи структури и неврални трактуси, както и определяне на туморния обем. Допълнителното провеждане на МР спектроскопия позволява диференциране на туморна тъкан от друг тип увреждания на ЦНС. Дифузионните техники на МРТ могат да бъдат използвани също като биомаркер за ранна оценка на терапевтичния отговор. Основният тип дисеминация при първичните тумори на ЦНС е по съседство чрез директно проникване в съседни зони (глиални тумори и краниофарингеом) или субарахноидна с поява на спинални метастази (неврални, от хориоидния плексус и герминативно-клетъчни тумори) и при последните е задължително образното изследване на целия невраксис в рамките на стадиращите процедури.

Туморни маркери - завишени серумни и ликворни стойности на човешки β -хорион гонадотропин и α -фетопротеин се установяват при герминативно-клетъчните тумори и биха могли да заместят хистологичното потвърждение при затруднен хирургичен достъп, както и да послужат за проследяване на ефекта от лечението и диагностициране на ранен рецидив.

Биопсия и хистологична диагноза - Оперативната интервенция е оптимално да бъде планирана с цел парциална (отстраняване на 10-50% от туморната маса) или тотална резекция. Съществуват обаче локализации, при които дори биопсията не е индицирана поради риск от тежък неврологичен дефицит: глиом на зрителния нерв, тектален глиом и дифузен стволгов глиом. В тези случаи диагнозата се поставя на базата на образните изследвания, съобразени с клиничните данни и наличието на предразполагащи заболявания, например неврофиброматоза.

Стадиращи изследвания:

Лумбална пункция при субарахноидално дисеминиращите тумори - информативно е както цитологичното изследване за туморни клетки, така и нивото на туморни маркери, което може да бъде завишено само в ликвора при нормални серумни стойности;

Екстраневралните метастази са редки - едва при 1% от първичните мозъчни тумори поради липсата на лимфна система в ЦНС и наличието на хематоенцефална бариера. Предразполагащи фактори за възникването им са наличието на шънтове и първична инфилтрация на дура, череп и меки тъкани. Локализацията им зависи от хистологичния вариант на тумора, например кости при МБ и герминативно-клетъчни тумори; лимфни възли и бял дроб при епендимомии и др.

Неврорадиологични критерии за оценка на терапевтичния отговор:

Пълен отговор – не се визуализира туморна формация при КТ с контраст или ЯМР; изчезване на мултифокалните лезии или туморните клетки в ликвор при дисеминирано заболяване.

Частичен отговор – намаляне на размера на солидните части на тумора с над 50% (производно на двата най-големи перпендикулярни размера).

Обективен отговор – намаляне на размера на солидните части на тумора с 25-50% (производно на

двата най-големи перпендикулярни размера).

Стабилно заболяване - намаляне на размера на солидните части на тумора с под 25% (производно на двата най-големи перпендикулярни размера).

Прогресия - увеличаване на размера на солидните части на тумора с над 25% (производно на двата най-големи перпендикулярни размера).

Лечение:

Терапията по-често се диктува не от хистологията, а от локализацията, степента на хирургична ексцизия и възрастта. Съвременният подход е мултидисциплинарен и включва оперативна интервенция, лъчетерапия и химиотерапия.

Максимално агресивният **оперативен подход** е основен фактор, определящ преживяемостта и цели поставяне на точната хистологична диагноза, бърза редукция на туморния обем и преодоляване на обструктивната хидроцефалия.

Лъчетерапията се използва като алтернативен метод за локален контрол, като едновременно се цели и минимализиране на токсичността ѝ върху околната мозъчна тъкан. Прилага се при деца над 3-годишна възраст в областта на ложето при туморите с фокален растеж (глиални тумори и краниофарингеом) или краниоспинално с допълнителна доза в областта на първичния тумор при субарахноидално дисеминиращите. Напоследък е налице тенденция към дозова редукция при деца под 8-годишна възраст с цел намаляване на неврокогнитивното увреждане.

Химиотерапията е адювантен метод и включва системно и локално (интравентрикуларно или интратекално) приложение на цитостатици.

2. ГЛИОМИ, АСТРОЦИТОМИ, ЕПЕНДИМОМИ

2.1. Терапия на първа линия на глиални тумори с ниска степен на малигненост (I и II по СЗО): препоръчително е следване на протокол SIOP LGG 2004, създаден от интернационален консорциум.

Химиотерапията се предпочита като постоперативна стратегия преди лъчетерапията при деца под 8-годишна възраст в случаите на парциална резекция, нерезектабилен рецидив или туморна прогресия. Децата с Неврофиброматоза тип I се лекуват с химиотерапия независимо от възрастта.

Интензифицирана индукция (VSE):

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус – еднократно седмично до 10 седмица и впоследствие на седмица 13, 17 и 21.

Carboplatine – 550 mg/m² i.v. като едночасова инфузия – на седмица 1, 4, 7, 10, 13, 17 и 21.

Etoposide – 100 mg/m² i.v. като едночасова инфузия ден 1 до 3 на 1, 4, 7, 10 терапевтична седмица.

Стандартна индукция (VC):

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус – еднократно седмично до 10 седмица и впоследствие на седмица 13, 17 и 21.

Carboplatine – 550 mg/m² i.v. като едночасова инфузия – на седмица 1, 4, 7, 10, 13, 17 и 21.

Преценка на терапевтичния отговор се провежда на 24 терапевтична седмица, след което следва:

Консолидация: 10 цикъла на терапевтична седмица 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79.
Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус – на ден 1,8 и 15 от терапевтичния цикъл.
Carboplatine – 550 mg/m² i.v. като едночасова инфузия – на ден 1 от терапевтичния цикъл.

Комбинирана химиотерапия през 8 седмици – от 6 максимум до 12 курса (PCV):

Lomustine - 100 mg/m² p.o. – 1-ви ден.
Vincristine – 1,5 mg/m².i.v. – 1 и 8 ден.
Procarbazine 100 mg/m² p.o. -10 дни

- Монотерапия с Vinblastin 6 mg/m² (max 10 mg) i.v. болус ежеседмично за 52 седмици.
- Bevacizumab 10 mg/kg+Irinotecan 125 mg/m² на всеки 14 дни

Комбинирана химиотерапия през 4 седмици – от 6 до 10 цикъла с:

Cisplatin – 30 mg/m² i.v. – 1,2 и 3 ден.
Etoposide – 150 mg/m² i.v.- 1,2 и 3 ден.

Монотерапия през 4 седмици с Temozolomide - 200 mg/m².p.o. за 5 дни – 6 цикъла, като по време на лъчелечението детето получава в продължение на 6 седмици 5 дни всяка седмица Temozolomide – 75 mg/m²

- Алтернатива е монотерапия с Vinblastin 6 mg/m² (max 10 mg) i.v. болус ежеседмично за 52 седмици.

2.2.Терапия на втора линия: комбинирана химиотерапия с 8 лекарствени средства в един ден, която се повтаря през 4 седмици от 6 до 12 курса:

Methylprednisolone – 300 мг на кв.м. p.o – 1-ви ден.
Vincristine – 1,5 mg/m² i.v.- 1-ви ден.
Lomustine -75 mg/m² p.o.- 1-ви ден.
Procarbazine – 75 mg/m² p.o.- 1-ви ден.
Hydroxycarbamide – 1500 mg/m² p.o.- 1-ви ден.
Cisplatin- 60 mg/m² i.v.- 1-ви ден.
Cytarabine – 300 mg/m² i.v.- 1-ви ден.
Dacarbazine -150 mg/m² i.v.-1-ви ден.

При **тумори на хорионидния плексус** и епендимомии при деца под 3-годишна възраст - комбинирана химиотерапия (ICE) през 3 седмици от 6 до 10 цикъла с:

Ifosfamide – 2000 mg/m² . i.v. – 1,2 и 3 ден Протекция с MESNA.
Etoposide – 100 mg/m² i.v. – 1,2 и 3 ден.
Carboplatine – 400 mg/m² i.v. – 1-ви ден.

При **glioblastoma multiforme** – HIT-GBM C протокол, включващ лъчетерапия паралелно с:

PEV

Cisplatin 20 mg/m²/ден като 1-часова инфузия ден 1-5;
Etoposide 100 mg/m²/ден като 2-часова инфузия ден 1-3;
Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус ден 5.

PEI

Cisplatin 20 mg/m²/ден като 1-часова инфузия ден 1-5;
Etoposide 100 mg/m²/ден като 2-часова инфузия ден 1-3;
Ifosfamide 1500 mg/m²/ден като 1-часова инфузия ден 1-5 Протекция с MESNA

След лъчетерапията се продължава с 6 курса **PEI** успоредно с приложение на Винкрисдин и перорален прием на валпроева киселина(20 mg/kg).

Алтернативен режим е монотерапия през 4 седмици с Temozolomide - 200 mg/m².p.o. за 5 дни – 6-10 цикъла след олъчването, като по време на лъчелечението детето получава в продължение на 6 седмици 5 дни всяка седмица Temozolomide – 75 mg/m²

3. МЕДУЛОБЛАСТОМ, PNET, ПИНЕАЛОБЛАСТОМ И ЕПЕНДИМОМ

- Провежда се терапия по актуализирана версия на протокол НIT 2000- НIT MED

При медулобластом над 3 год. възраст, без метастази от стадиращ ЯМР.

Постоперативна лъчетерапия- краниоспинална с болус доза в областта на първичния тумор. Дозата на краниоспиналното облъчване се определя от хистологията, резидуалния туморен обем, ликворния статус. След лъчетерапията последва ХТ с общо 8 курса по схема

Cisplatin 75 mg/m²/ден като 1-часова инфузия ден 1
Lomustine -75 mg/m² перорално ден 1
Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус ден 1, 8 и 15.

Алтернатива е комбинирана химиотерапия

Cisplatin 75 mg/m²/ден като 1-часова инфузия ден 1
Cyclophosphamide-1000 mg/m² 1 часова инфузия ден 1,2
Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус ден 1, 8 и 15.

Същият план на лечение е валиден и при пациенти с ПНЕТ и пинеалобластом над 3 години, без метастази

Химиотерапия при пациенти над 4 годишна възраст с медулобластом, ПНЕТ или пинеалобластом с метастази(M2,M3)

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус ден 1.

Cyclophosphamide 800 mg/m² i.v. като 1-часова инфузия ден 1.

Интравентрикуларно приложение на Methotrexat, дозиран според възрастта на детето.

Редуващ се след 15 дни с:

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. болус ден 1.

Methotexat 5000 mg/m² като 24-часова инфузия на ден 1.

Интравентрикуларно приложение на Methotrexat, дозиран според възрастта на детето.

Курсът се повтаря два пъти през 15 дни и се последва от:

Carboplatine – 200 mg/m² i.v. като едночасова инфузия – на ден 1 от терапевтичния цикъл.

Etoposide 150 mg/m²/ден като 30-минутна инфузия ден 1.

Интравентрикуларно приложение на Methotrexat, дозиран според възрастта на детето.

Трите елемента се повтарят двукратно.

Следва хиперфракционирана краниоспинална лъчетерапия с болус дози в областта на метастазите и първичния тумор и 4 курса ХТ с Vcr, Lomustin (или Cyclophosphamide) и Cisplatin

Химиотерапия при пациенти под 4 годишна възраст с медулобластом, ПНЕТ или пинеалобластом с метастази (M2,M3)

Провежда се интензифицирана ХТ по схема с общо 6 курса алтернация на

Vincristine 0,05 mg/kg 1 d bolus

Cisplatin 3,5 mg/kg 1 d 6 h infusion

Etoposide 4 mg/kg 2,3 d 1 h infusion

Cyclophosphamide 65 mg/kg 2,3 d 3 h infusion

Редуващ се с

Vcr 0,05 mg/kg 1 d bolus

Methotexate 5 g/m² 1 d 24 h infusion

Следва тандемна (двукратна) автоложна костно мозъчна трансплантация с кондициониращ режим

I

Carboplatin 500 mg/m² 1-4 d 24 h inf

Etoposide 250 mg/m² 1-4 d 24 h inf

II

Thiotepa 300 mg/m² d1-3 1 h inf

Cyclophosphamide 1500 mg/m² d1-3 1 h inf

Същият режим е уместен и при пациенти с медулобластом, класически или анапластичен вариант при пациенти под 4 год възраст и без метастази. Успоредно със системната терапия се прилага интравентрикуларно метотрексат.

При пациенти с дезмопластичен и дезмопластично нодуларен вариант на медулобластом при деца под 5 год възраст, независимо от наличието или отсъствието на метастази, се препоръчва стандартна ХТ с Vincristine/Cyclophosphamide –Vincristine/Methotrexate (x2)-

Etoposide/Carboplatin общо 3 цикъла. Успоредно се прилага интравентрикуларно метотрексат.

При пациенти с ПНЕТ под 4 год възраст се препоръчва следния режим (до 4 курса)

Carboplatin 200 mg/m² 1-4 d 24 h inf

Etoposide 100 mg/m² 1-4 d 24 h inf

При повлияване от ХТ се преминава към тандемна автоложна трансплантация със същия режим както при медулобластом.

При всички пациенти с ембрионални тумори, които са лекувани само с ХТ и при установен рецидив или прогресия се препоръчва краниоспинална лъчетерапия с болус дози и общо 6 курса ХТ с Vincristine, Lomustin (или Cyclophosphamide) и Cisplatin

При пациенти с епендимом, независимо от степента на диференциация препоръките са следните

При всички пациенти над 1,5 год възраст без резидуален постоперативен обем ХТ не се прилага, а само локално лъчелечение

При пациенти под 1,5 год се провежда ХТ по схема Vincristine/Cyclophosphamide – Vincristine/Methotrexate (x2)- Etoposide/Carboplatin общо 5 цикъла, като Methotrexate се прилага само в 3 от циклите. Последва локална лъчетерапия

При пациенти с резидуален обем, независимо от възрастта се препоръчва неoadювантна терапия Vincristine/Cyclophosphamide – Etoposide/Carboplatin общо 2 цикъла, реоперация и локално олъчване.

Проледяване:

При първичните тумори на ЦНС честотата на локални рецидиви е висока, а прогнозата им зависи от ранното откриване на асимптомен рецидив с по-големи възможности за повторно оперативно лечение. Общоприета практика е проследяване чрез образни изследвания на всеки 3 месеца по време на терапията и една година след приключването ѝ, на всеки 6 месеца - през втората година и един път годишно впоследствие.

VII. ЕМБРИОНАЛНИ ТУМОРИ

1. НЕФРОБЛАСТОМ (ТУМОР НА WILMS)

Най-честата детска неоплазма на урогениталната система, вторият по честота ембрионален тумор и съставлява 6- 7% от всички неоплазми в детската възраст. Първичният му

произход е бъбречен, засяга почти еднакво често, както левия, така и десния бъбрек и в около 5% от случаите е двустранен. От всички детски неоплазми най-често се съчетава с вродени малформации (урогенитални, органомегални, аниридия и др.).

Протича безсимптомно, децата са във видимо добро общо състояние и туморът се открива случайно, най често от родителите.

Хистологичната диагноза определя нефробластомите като тумори с:
благоприятна хистология –87% от случаите (мултикистичен, фиброаденоматозен варианти и др.)
и
неблагоприятна хистология – 13% от случаите (анапластични варианти и др.).

Класификация по клинични стадии:

В детската възраст е по- приемлива класификацията по клинични стадии в сравнение с TNM класификацията.

I клиничен стадий – Тумор под 5 см, ограничен в бъбрека, радикално отстраним.

II клиничен стадий – Тумор до 10 см, излизащ извън пределите на бъбрека, възможно е да са инвазирани извън бъбречни съдове и регионални лимфни възли, без заангажиране на перитонеалната повърхност, радикално отстраним.

III клиничен стадий – Тумор над 10 см, с големи размери, инвазиращ далечни лимфни възли, перитонеална повърхност, с нарушена капсула, прирастващ към жизнено важни структури, частично отстраним.

IV клиничен стадий – Тумор с налични далечни метастази (бели дробове, черен дроб и др.).

V клиничен стадий – Тумори и в двата бъбрека.

Клиничната картина обикновено е с оскъдна симптоматика и туморът се открива най-често случайно. Хематурия, коремни болки и клинични прояви на хипертония са редки прояви.

Метастезира по хематогенен и лимфогенен път. Най-честа локализация на метастазите са белите дробове / при 10% от случаите при поставяне на диагнозата/, черен дроб – по-често при десните локализации, много рядко кости /неблагоприятен саркоматозен вариант/ и ц.н.с. /неблагоприятен рабдоиден вариант/. Могат да се обхванат лимфни възли по съседство, а понякога и далечни – напр. медиастинални.

Диагнозата се потвърждава с ЕХО- графия на коремни органи, която потвърждава бъбречния произход на тумора и разграничаването му от други компактни или кистозни маси. Венозната урография се прилага рядко, като по настоящем КТ с контраст има по голяма информативна стойност. КТ и МРТ разширява диагностичната информация за първичния тумор и наличните метастази. Рентгенографията и КТ на бели дробове изключва или потвърждава наличието на белодробни метастази. Няма специфичен лабораторен маркер за този тумор, но при напреднало заболяване би могло да се наблюдава анемия, ускорена СУЕ и повишени стойности на ЛДХ.

Хистологичното потвърждаване на тумора, след оперативна интервенция е задължително.

Диференциална диагноза – бъбречни заболявания, протичащи с хематурия, доброкачествени тумори на бъбрека, кисти и други много редки злокачествени тумори за детската възраст на бъбрека – напр. светлоклетъчен бъбречен карцином.

В зависимост от клиничния стадий и хистологичния вариант, които са със статистическа значимост за прогнозата, пациентите се разделят на групи със стандартен риск и висок риск.

Предоперативна химиотерапия се провежда при пациенти във II, III, IV и V клинични стадии и

включва:

Vincristine -1,5 mg/m² i.v. – 1,8,14 и 21 ден.
Dactinomycin -15 microgr/kg i.v. – 1,2,3 и 14,15,16 ден.

При незадоволителен отговор предоперативната химиотерапия продължава по същата схема от 28 ден.

Оперативното лечение включва нефректомия на засегнатия от туморния процес бъбрек, лимфаденектомия на метастатично засегнатите лимфни възли, оперативно отстраняване на достъпни белодробни и чернодробни метастази. При двустранен нефробластом подходът е индивидуален – нефректомия на изцяло обхванатия бъбрек и частична резекция с отстраняване на тумора от по-малко засегнатия бъбрек или двустранна частична резекция на двата бъбрека. При цялостно обхващане на двата бъбрека, без далечни метастази в съображение влиза възможността за бъбречна трансплантация.

Лъчетерапия при II със лимфни възли, III и IV стадии от 15 до 30 Gy. При случаи с метастази – белодробни се олъчва с доза до 20 Gy.

Постоперативна химиотерапия:

А.Стандартен риск

I стадий

Vincristine – 1,5 mg/m² . i.v. – всяка седмица – общо 10 седмици.
Dactinomycin – 15 microgr/kg . i.v. – 1,2,3 и 36,37,38 и 72,73,74 ден.

II и III стадий, благоприятна хистология

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. всяка седмица – общо 10 седмици, след това на всеки курс с Dactinomycin и Epirubicin на 1 и 8 ден.

Dactinomycin – 15 15 microgr/kg . i.v. – 1,2,3,4,5, и 63,64,65,66,67 и 126,127,128,129,130 и 189,190,191,192,193 ден.

Epirubicin – 50 mg/m². i.v. -21, 42,84,105 и 147 ден.

Б. Висок риск

II и III стадий, неблагоприятна хистология

Vincristine - като при случаите с благоприятна хистология.

Dactinomycin– като при случаите с благоприятна хистология, но се продължава 262,263,264,265,266 ден.

Epirubicin – като при случаите с благоприятна хистология, но се продължава 168,210 и 241 ден.

Ifosfamide – 3000 мг на кв.м. i.v. с Mesna протекция, заедно с Epirubicin.

При рецидивирали и с лоша прогноза нефробластоми се прилага схема през 21 ден с:

Ifosfamide – 1800 mg/m². i.v. - 1,2,3,4,5 ден. с Mesna протекция

Carboplatine – 400 mg/m². i.v. – 1,2 ден.

Etoposide – 100 mg/m².i.v. – 1,2,3,4,5 ден.

Прогнозата на заболяването е много добра. С въвеждане

на комплексното лечение на нефробластома през последните три декади се отчита в 85%

дефинитивна дълготрайна преживяемост.

Лекарствена терапия

Първа линия Dactinomycin, Vincristine и Epirubicin.

При тумори с висок риск Etoposide, Carboplatine, Ifosfamide и Cyclophosphamide.

При резистентни тумори на лечение като втора линия се включва Cisplatin, при нормална бъбречна функция.

2. НЕВРОБЛАСТОМ

Невробластомът представлява 7-10% от всички злокачествени тумори в детска възраст и е най-честият солиден тумор при децата в ранна детска възраст. Характерна особеност на този тумор е биологичната му хетерогенност, определяща широк спектър на клиничното протичане – от случаи на спонтанна регресия и диференциация до случаи с бърза туморна прогресия, независимо от приложеното интензивно комплексно лечение. Установяването на достоверни предиктори на прогнозата и определянето на оптимална терапевтична стратегия за всеки отделен пациент от десетилетия са във фокуса на клиничните изследвания. В исторически план терапията е определяна въз основа на стадия, дефиниран чрез INSS, възрастта и N-мус статуса. Новата International Neuroblastoma Risk Group (INRG) класификационна система запазва най-мощните в прогностично отношение клинични параметри - възраст при диагнозата (с разширяване на границата до 18 месеца), клиничен стадий (прецизиран с наличието на критерии за операбилност) и хистологичен вариант на тумора) и ги комбинира с биологични маркери на прогнозата (N-мус статус, хромозомни аберации в 1p и 11q, пloidия).

Пациентите се разпределят в групи с нисък риск, интермедиерен риск и висок риск. Преобладават пациентите с висок риск.

1. Нисък риск - Пациенти с негативен N-мус статус на възраст под 18 месеца с локализиран инооперабилен невробластом или под 12 месеца с дисеминиран Н, но без засягане на кости, бял дроб, плевра или ЦНС.
2. Интермедиерен риск – Пациенти с негативен N-мус статус на възраст над 18 месеца с локализиран инооперабилен невробластом или над 12 месеца с дисеминиран Н със засягане на кости, бял дроб, плевра и/или ЦНС; пациенти с локализиран Н, с амплификация на N-мус, претърпял радикална екстирпация.
3. Висок риск - Пациенти във II, III, IV и IV-S стадий с амплификация на N-мус; пациенти над 1 година в IVстадий, с негативен N-мус статус.

Нисък и интермедиерен риск: Предоперативната и следоперативната химиотерапия включват алтернатива от курсове по тип VP/Carbo и CADO. При нисък риск с оглед намаляване на токсичността в някои случаи химиотерапията е по тип CO. В зависимост от терапевтичната група броят на курсовете варира между 2 и 6 при интервал от 21 дни.

VP/Carbo

Etoposide 150 mg/m² D1-D3

Carboplatin 200 mg/m² D1-D3

CADO

Cyclophosphamide 300 mg/m² D1-D5 с Mesna протекция

Epirubicin 30 mg/m² D4,D5
Vincristine – 1,5 mg/m² D1 D5

CO

Cyclophosphamide 150 mg/m² D1-D5 с Mesna протекция
Vincristine – 1,5 mg/m² D1

Висок риск: Индукционната химиотерапия има два варианта – интензивен COJES или модификация на N7 Протокола.

Интензивен COJES:

Курс А с начало от 1. и 40. ден:

Vincristine – 1,5 mg/m² D1
Carboplatin 750 mg/m² D1
Etoposide 175 mg/m² D1, D2

Курс В с начало от 10., 30., 50. И 70. ден:

Vincristine – 1,5 mg/m² D1
Cisplatin 80 mg/m² D1

Курс С с начало от 20. и 60. ден:

Vincristine – 1,5 mg/m² D1
Etoposide 175 mg/m² D1, D2
Cyclophosphamid 1050 mg/m² D1, D2 с Mesna протекция

След всеки курс химиотерапия се прилага систематично гранулоцитен колони-стимулиращ растежен фактор.

Модифицираната N7 индукция включва

3 курса **CAV** с начало от 1., 21. и 63. ден:

Cyclophosphamide 70 mg/kg D1, D2 с Mesna протекция
Epirubicin 25 mg/m² D1-D3
Vincristine – 0.022 mg/kg D1-D3 и

2 курса **P/E** с начало от 42. и 84. ден:

Cisplatin 50 mg/m² D1-D4
Etoposide 200 mg/m² D1-D3

Гранулоцитен колони-стимулиращ растежен фактор се прилага систематично след всеки курс.

При пациентите от групата на висок риск след постигане на ремисия лечението се финализира с миелоаблативна терапия (Busulfan/Melphalan) и последваща автоложна костно-мозъчна трансплантация. Преживяемостта е по-висока в случай на използване на диференцираща терапия с 13-cis-ретиноева киселина (Cis-retinoic acid) с обща продължителност 6 месеца в доза 160 mg/D1-D14 през 14-дневни интервали.

Пациенти, при които не е постигнато негативиране на метастазите след индукционната терапия, както и тези с ранна прогресия, подлежат на допълнителна химиотерапия по тип **TVD**:
Topotecan – 1,5 mg/m² D1-D5

Vincristine – 1 mg/m² D5, D6
Epirubicin 22,5 mg/m² D5, D6

При пациенти с високорисков невробластом, които преди това са получили пълен обем ХТ с автоложна трансплантация и е постигнат поне частичен отговор се прилага лекарствения продукт Dinutuximab beta в общо 5 курса с обща доза 100 mg/m² на курс.

Химиотерапия от втора линия:

Cyclophosphamide – 250 mg/m² D1-D5 с Mesna протекция
Topotecan – 0,75 mg/m² D1-D5

ICE:

Ifosfamide – 2000 mg/m² D1-D3.
Carboplatin – от 300 до 600 mg/m² D1-D3
Etoposide – 100 mg/m² D1-D3.

ОРЕС \ ОЈЕС в алтернация през 21 ден до общо 7 курса:

Vincristine -1,5 mg/m² D1
Cisplatin - 80 mg/m² D1
Etoposide – 200 mg/m² D3
Cyclophosphamide – 600 mg/m² D1 с Mesna протекция

Vincristine -1,5 mg/m² D1
Carboplatin -500 mg/m² D1
Etoposide – 200 mg/m² D1
Cyclophosphamide – 600 mg/m² D1 с Mesna протекция

RIST алтернация през 1 седмица на RS

Rapamycin 3 mg/m² D1; 1 mg/m² D 2-4 d p.o

Dasatinib 2 mg/kg D1-4 p.o

IT

Irinotecan 50 mg/m² D1-5 iv

Temozolamide 150 mg/m² D1-5 p.o

3. ХЕПАТОБЛАСТОМ

Туморите на черния дроб при децата са много редки. Хепатобластомът е ембрионален тумор и няма връзка с прекаран вирусен хепатит. Съставлява под 1% от всички неоплазми в детската възраст. Произхожда преимуществено от десния чернодробен дял, може да се развие

като единичен възел, но може да бъде множествен.

Обикновено пациентите са в добро общо състояние.

Хистологично се наблюдават:

благоприятна хистология –фетален тип.

неблагоприятна хистология – ембрионален и анапластичен тип.

Туморът метастазира най- често в белия дроб, лимфни възли и по рядко в ц.н.с. Като ранен критерий за поява на метастази са повишаване на туморните маркери. При високи нива на бета човешки хорионгонадотропин може да се наблюдава *pseudopubertas praecox*.

Класификация по клинични стадии:

I стадий - T1 N0 M0

II стадий - T2 N0 M0

III стадий - A-T3 N0 M0; B-T1-3 N1 M0

IV стадий - A-T4 всякакви N M0; B- всякакви T всякакви N M 1

В зависимост от радикалността на оперативната интервенция, клиничния стадий и хистологичния вариант децата се разделят на групи със стандартен риск (тумор обхващащ не повече от 3 сектора и не излизащ извън пределите на черния дроб, без белодробни метастази) и висок риск (тумор обхващащ всичките 4 чернодробни сектора с наличие на извънчернодробна дисеминация,неблагоприятна хистология).

Диагнозата се поставя с абдоминална ЕХО- графия и КТ на коремни органи, които са информативни методи за отграничаване на злокачествени от доброкачествени тумори. С рентгенография на бели дробове и при необходимост КТ се доказват или отхвърлят белодробни метастази.

Специфични серумни маркери за този тумор са високите нива на алфафетопротеина, и макар по рядко и бета човешкия хорион гонадотропин Често се наблюдава тромбоцитоза, при напреднали случаи анемия, повишено серумно ЛДХ, ускорена СУЕ.

Хистологичното изследване потвърждава окончателно диагнозата.

Диференциална диагноза – доброкачествени тумори на черния дроб, други злокачествени тумори с чернодробни метастази.

Предоперативна химиотерапия:

Стандартен риск:

1.Cisplatin - 80 mg/m² i.v. 24 часова инфузия- 1,15,29, 44 ден.

Висок риск – алтерниращи курсове:

Carboplatin -500 mg/m². i.v. – 1,29 и при недостатъчен отговор 57,85 ден.

Epirubicin. -60 mg/m² i.v. 48 часова инфузия – 1, 29, и при недостатъчен отговор 57, 85 ден.

Cisplatin – 80 mg/m² . i.v. 24 часова инфузия – 15, 43 и при недостатъчен отговор 71 ден.

Оперативно лечение – левостранна или десностранна лобектомия. При цялостно засягане на черния дроб, без далечни метастази, в съображение влиза чернодробна трансплантация.

Постоперативна химиотерапия.

В зависимост от нивото на туморните маркери се прилагат от 3 до 7 курса химиотерапия по съответно схеми за нисък и висок риск.

При резистентни и рецидивирали тумори се прилагат схеми освен с дадените по- горе

цитостатици и схеми с Vincristine, Etoposide , 5-Fluorouracil.

Първа линия цитостатична терапия – Cisplatin, Carboplatin, Epirubicin.

Втора линия- Etoposide, Vincristine, 5-Fluorouracil.

Прогнозата зависи от радикалността на хирургичното лечение и хистологичния вариант. При радикално оперирани тумори добра прогноза се постига в 80% от случаите.

4. РЕТИНОБЛАСТОМ

Рядък злокачествен тумор и съставлява под 2% от всички детски тумори. В 20% до 30% може да бъде двустранен и генетично наследен, като се предава автозомно- доминантно и се наблюдава делеция на 13q14.

Произхожда от примитивните клетки на ретината – ретинобласти и туморите имат различна степен на клетъчна диференциация. Може да възникне от единично огнище или от множествени фокуси, ката в повечето случаи расте ендофитно, но може да има и екзофитен растеж.

Най-често очните аномалии се откриват първоначално от родителите.

Класификация по клинични стадии

I. стадий – тумор, ограничен в окото, разпространен в ретината, с разпространение и в lamina cribrosa, с разпространение и в увеята.

II. стадий - тумор, разпространен в орбитата, тумор с прорастване в зрителния нерв.

III. стадий – тумор с интракраниални метастази.

IV. Стадий – тумор с далечни метастази.

Най-чести прояви са левкокория, страбизъм, лошо зрение, болки в окото, глаукома, „светещо котешко око” на тъмно, дилатирана пупила. При запуснати случаи туморът може да руптурира, да се разпространи в очния булб и по зрителния нерв да достигне ЦНС или по хематогенен път да инфилтрира бели дробове, кости, костен мозък, черен дроб.

Диагноза. С помощта на ЕХО-графско изследване се диагностицират субретинални тумори, а с КТ – локални разсейки в орбита или мозъчен паренхим.

Диференциална диагноза с други очни заболявания протичащи със страбизъм, глаукома, доброкачествени и злокачествени образувания на орбитата.

Оперативно лечение – енуклеация, а при обхващане и на меките тъкани на орбитата и екзантерация.

Лъчелечение - прилага се в случаите от –II,III и IV стадии.

Криотерапия или фотокоагулация могат да спестят енуклеация при много малки тумори.

Химиотерапия

При I стадий не се провежда.

При по-напредналите стадии могат да се използват схеми, като при невробластом – VAC, OPEC-OJEC,

схема VEC:

Carboplatin – 400 – 600 mg/m² . i.v. - 1 ден.

Vincristine – 1,5 mg/m² . i.v.- 1 ден

Etoposide – 150 mg/m² . i.v. – 1,2,3 ден.

Провеждат се 6 цитостатични курса през 28 дни.

Лърва линия цитостатици – Carboplatin, Etoposide.

Втора линия – Cyclophosphamide, Epirubicin, Ifosfamide.

При рано диагностираните случаи, както е в развитите страни прогнозата може да бъде много добра в 80%.

VIII. МЕКОТЪКАННИ САРКОМИ

Хетерогенна група от злокачествени тумори, произхождащи от примитивните мезенхимни клетки. Представяват 8% от злокачествените новообразувания в детската възраст. Могат да възникнат в различни части на тялото от мускулна или съединителна тъкан, кръвоносни съдове. Характеризират се с инвазивен растеж и чести локални рецидиви. Метастазират по кръвен и по-рядко по лимфен път.

Мекотъканните саркоми се делят на две големи групи: рабдомиосарком (около 3%) и нерабдомиосаркомни мекотъканни саркоми.

1. РАБДОМИОСАРКОМ

Третият по честота в детската възраст екстракраниален солиден тумор след невробластома и тумора на Wilms. Има два възрастови пика: 2-6 години и 15-19 години. В 30% от случаите се свързва с подлежащи генетични рискови фактори: мутация на p53 супресорния ген, неврофиброматоза тип 1, аномалии на ЦНС, храносмилателната, пикочно-половата, сърдечно-съдовата система.

Клинична изява

Най-често е неболезнена туморна маса, която може да е локализирана в различни анатомични области. Произхожда от скелетната мускулатура или гладката мускулатура на вътрешните органи. Специфичните клинични прояви варират в зависимост от локализацията.

Диагностичен подход

1. Оценка на първичния тумор (размер, въвличане на регионални лимфни възли) с подходящи образни изследвания:

- ехография – за тумори на пикочния мехур, жлъчните пътища, паратестикуларни тумори
- МРТ – за тумори на крайниците, тялото, главата, шията, параспинални тумори
- КАТ – за вътрегръдни, ретроперитонеални тумори, тумори на базата на черепа

2. Изследвания за метастази:

- КАТ на гръден кош. При локализация на долни крайници – КАТ на корем и малък таз
- костна сцинтиграфия
- миелограми и трепанобиопсия за преценка на костно-мозъчни метастази
- биопсия на suspectни лимфни възли при необходимост
- лумбална пункция при параменингеална локализация
- PET/CT

Прогностични фактори при рабдомиосарком

Анатомична локализация

Благоприятна: орбита, пикочно-полова система – например паратестикуларна, влагалище/матка, без пикочен мехур/простата, непарамнингеални локализации на глава и шия

Неблагоприятна: орбити с костно засягане или параменингеални тумори, крайници, пикочен мехур/простата или други непосочени по-горе локализации

Хистологичен тип

Благоприятен: ембрионален, вретеновидно-клетъчен, ботроиден

Неблагоприятен: алвеоларен

Размер и възраст

Благоприятен: тумор ≤ 5 см и възраст < 10 години

Неблагоприятен: тумор > 5 см и/или възраст > 10 години

Постхирургично стадиране - IRS групи (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group):

IRS група I – първична пълна резекция на тумора (R0)

IRS група II – микроскопски резидуален тумор (R1) или първично напълно резециран, но с въвличане на лимфните възли (N1)

IRS група III – макроскопски резидуален тумор (R2)

Лечение

Успешното лечение на рабдомиосаркома изисква постигане едновременно на локален контрол чрез хирургично лечение и лъчетерапия и системен контрол чрез химиотерапия.

Рабдомиосаркомът е умерено чувствителен към цитостатични агенти тумор и това дава възможност с предоперативна химиотерапия да се намали размера на тумора и да се осъществи органосъхраняваща операция. Същевременно се ерадикират микрометастазите, каквито се смята, че съществуват при диагнозата.

Предоперативна химиотерапия се провежда при всички клинични групи с изключение на IRS група I, където е възможна първична пълна резекция на тумора.

Постоперативна химиотерапия се провежда при всички пациенти с рабдомиосарком, като вида и продължителността и зависят от клиничната подгрупа.

Нисък риск, подгрупа A (благоприятна хистология, IRS група I, всяка локализация, N0, благоприятни размери и възраст): провеждат се 4 курса VA с интервал от 21 дни.

Курс VA:

Vincristine – 1,5 mg/m² . i.v. (максимална ЕД 2 mg)- ден 1, 8, 15 и 22

Dactinomycin – 0,045 mg/m² i.v. (максимална ЕД 2,5 mg)- ден 1 и 22

Стандартен риск, подгрупа B (благоприятна хистология, IRS група I, всяка локализация, N0, неблагоприятни размери и възраст): провеждат се общо 9 курса химиотерапия (4 курса I²VA и 5 курса VA) през 21 дни, като при първите 2 курса има допълнителни апликации на Vincristine на ден 8 и 15.

Курс I²VA:

Ifosfamide 3000 mg/m² i.v. за 3 часа – ден 1 и 2, с Mesna протекция.

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. (максимална ЕД 2 mg)- ден 1

Dactinomycin – 0,045 mg/m² i.v. (максимална ЕД 2,5 mg)- ден 1

Стандартен риск, подгрупа С (благоприятна хистология, IRS група II и III, благоприятна локализация, N0, всякакъв размер и възраст): провеждат се общо 9 курса химиотерапия I²VA през 21 дни, като при първите 2 курса има допълнителни апликации на Vincristine на ден 8 и 15.

Стандартен риск, подгрупа D (благоприятна хистология, IRS група II и III, неблагоприятна локализация, N0, благоприятни размер и възраст): провеждат се общо 9 курса химиотерапия I²VA през 21 дни, като при първите 2 курса има допълнителни апликации на Vincristine на ден 8 и 15.

Висок риск,

подгрупа E (благоприятна хистология, IRS група II и III, неблагоприятна локализация, N0, неблагоприятни размер и възраст);

подгрупа F (благоприятна хистология, IRS група II и III, всяка локализация, N1, всеки размер и възраст);

подгрупа G (неблагоприятна хистология, IRS група I, II и III, всяка локализация, N0, всеки размер и възраст): провеждат се общо 9 курса химиотерапия I²VA през 21 дни, като при първите 2 курса има допълнителни апликации на Vincristine на ден 8 и 15.

Много висок риск,

подгрупа H (неблагоприятна хистология, IRS група II и III, всяка локализация, N1, всеки размер и възраст): провежда се VAIA III режим, включващ 2 цикъла с редуване на курсове IVAd, IVA и IVAdпоследен цикъл с три курса IVA през 21 дни, като при първите 2 курса има допълнителни апликации на Vincristine на ден 8 и 15.

Курс IVAd:

Ifosfamide 3000 mg/m² i.v. за 3 часа – ден 1 и 2, с Mesna протекция

Vincristine – 1,5 mg/m² . i.v. (максимална ЕД 2 mg)- ден 1

Doxorubicin – 40 mg/m² . i.v (2x20 mg/m² през 12 часа) на ден 1 и 2

Метастатичен рабдомиосарком – стадий IV: провежда се интензивна химиотерапия с режим CEVAIE. Включва 9 курса химиотерапия с повторение в последователност I³VA, CEV, I³VE през 21 дни, като в първите 2 курса има ежеседмична апликация на Vincristine.

Курс I³VA:

Ifosfamide 3000 mg/m² i.v. за 3 часа, с Mesna протекция – ден 1, 2 и 3

Vincristine – 1,5 mg/m² i.v. (максимална ЕД 2 mg)- ден 1

Dactinomycin – 0,045 mg/m² i.v. (максимална ЕД 2,5 mg)- ден 1

Курс CEV:

Carboplatina – 500 mg/m² . i.v. за 1 час – ден 1

Epirubicin - 150 mg/m² . i.v. за 6 часа на ден 1

Vincristine – 1,5 mg/m² . i.v. (максимална ЕД 2 mg)- ден 1

Курс I³VE:

Ifosfamide 3000 mg/m² i.v. за 3 часа, с Mesna протекция – ден 1, 2 и 3
Vincristine – 1,5 mg/m² . i.v. (максимална ЕД 2 mg)- ден 1
Etoposide – 150 mg/m² i.v. за 2-4 часа на ден 1, 2 и 3

След третия курс химиотерапия се прави оценка на терапевтичния отговор. При липса на отговор или прогресия се преминава към втора линия химиотерапия. При пълен отговор или частичен отговор (намаляване размера на тумора > =33%) се планира най-доброто възможно локално лечение, което се осъществява след четвъртия курс химиотерапия. По време на лъчетерапията не трябва да се прилага Dactinomycin и Doxorubicin.

След приключване на химиотерапията при всички пациенти се осъществяват рестадиране.

При метастатичен рабдомиосарком се препоръчва допълнителна перорална поддържаща терапия с Trofosfamide и Etoposid – 8 курса през 3 седмици за 6 месеца.

При високорисковите случаи на рабдомиосарком, след приключването на активното лечение се прилага поддържаща терапия с цитостатични комбинации, съдържащи и Vinorelbin.

Втора линия химиотерапия при резистентен или рецидивирал рабдомиосарком.

Видът на курсовете зависи от проведената първоначално химиотерапия:

- след VA – VAIA,
- след IVA – CEVAIE, VAIA или ACSTTIVE,
- след VAIA – TECC или CEVAIE,
- след CEVAIE – може да влезе в съображение включване в клинично проучване.

Режим CEVAIE: включва 2 курса CARBO/ETO, един курс IFO/ETO, един курс CARBO/ETO и два курса CARBO/IFO.

Курс CARBO/ETO:

Carboplatin – 150 mg/m² . i.v. – ден 1,2,3 и 4
Etoposide – 150 mg/m² i.v.- ден 1,2,3 и

Курс IFO/ETO:

Ifosfamide – 2000 mg/m² i.v. – 21,22,23,24 ден с Mesna протекция.
Etoposide -150 mg/m² . i.v.- 21,22,23,24 ден.

Курс CARBO/IFO:

Carboplatin – 150 mg/m² i.v. – 42,43,44,45 ден.
Ifosfamide – 2000 mg/m² i.v.- 42,43,44,45 ден с Mesna протекция.

Режим TECC: включва 2 курса TOP/ETO и 4 курса в алтерация TOP/CYC и CARBO/ETO.

Курс TOP/CARBO:

Topotecan 1 mg/m² i.v. за 23 часа – 4 дни
Carboplatina 150 mg/m² i.v. за 1 час 4 дни

Курс TOP/CYC:

Topotecan 1 mg/m² i.v. . за 23 часа – 4 дни

Cyclophosphamid 250 mg/m² i.v. за 1 час с Mesna протекция – 4 дни

Курс CARBO/ЕТО:

Carboplatina 150 mg/m² i.v. за 1 час- 4 дни

Etoposide 150 mg/m² i.v. за 1 час – 4 дни

Втора линия химиотерапия с курсове Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide в алтернация с Topotecan/Carboplatina и Carboplatina/Etoposid Trofosfamid/Idarubicin/Etoposid – общо 9 курса с последващо перорално поддържащо лечение – 8 курса през 3 седмици.

При метастатичен рабдомиосарком се препоръчва допълнителна перорална поддържаща терапия с Trofosfamide/Idarubicine/Etoposid – 8 курса през 3 седмици за 6 месеца.

Алтернация на

Trofosfamide 2x75 mg/m² D1-10 p.o

Idarubicin 5 mg/m² D1,4,7,10 p.o

и

Trofosfamide 2x75 mg/m² D1-10 p.o

Etoposid 2x25 mg/m² D1-10 p.o

Прогнозата е различна в отделните клинични подгрупи – дълготрайна преживяемост се постига в 90% от случаите в групата с нисък риск и едва в 30% от случаите в групата с много висок риск.

Други мекотъканни саркоми

Представяват хетерогенна група от редки тумори в детската възраст с различни хистотипове и биологично поведение.

Към тази група се отнасят:

- фибросарком
- леомиосарком
- миксофибросарком
- липосарком
- хемангиоперицитом
- едотелиални саркоми на съдовете – ангиосарком, лимфангиосарком, сарком на Kaposi
- синовиален сарком
- мезотелиом на плевра, перитонеум, перикард
- малигнен шваном
- малигнен фиброзиращ хистиоцитом
- други саркоми

Повечето от тези саркоми имат склонност да рецидивират (фибросарком, липосарком, малигнен фиброзиращ хистиоцитом), като по-рядко метастазират (синовиален сарком, мезотелиом). Много често се наблюдават при пациенти с факоматози (болест на von Recklinghausen и др.), като пациенти с такива наследствени заболявания развиват неоплазми 4 пъти по-често от здравата популация население.

Класификацията по клинични стадии е същата като при рабдомиосаркома.

Тези тумори са по-малко чувствителни в сравнение с рабдомиосаркома към цитостатиците. При иноперабилни, резидуални и рецидивирали мекотъканни саркоми се ползват схемите за лечение на рабдомиосаркоми с много висок риск.

2. ОСТЕОГЕНЕН САРКОМ

Епидемиология

Остеогенният сарком е злокачествен тумор на костта, произхождащ от мезенхимната тъкан. Характеризира се с продукция на остеоид от злокачествени пролифериращи клетки. Среща се в около 4-5 / 1000 000 детско население. Най-голяма е честота му през второто десетилетие, като при по-големите деца е на трето място от всички неоплазми. Установява се тясна връзка с пубертетния скок в растежа. Като правило пациентите са по-високи от връстниците си. Съотношението момчета/момичета е 6/4. Преимуществено се засягат метафизите на най-бързо растящите кости. Тези факти водят до обоснованото предположение, че бързо делящите се клетки са особено чувствителни на различни фактори, водещи до малигна трансформация.

Етиология

Често предхождаща травма е била свързвана с развитието на костни тумори. Понастоящем това се счита за недоказано, по-скоро травмата е предпоставка за задълбочаване на изследванията, при което се установява подлежащата неоплазма. Вирусна етиология, която при някои животински модели може да бъде предположена, също не е доказана при човека. Единствен агент от околната среда с доказана роля е йонизиращата радиация, като лъчетерапията е отговорна за около 3% от случаите, но в по-късната възраст. Има доказана връзка между херeditерната форма на ретинобластома и повишена честота на остеосаркома, като втори малигном. При синдрома на Ли-Фраумени, представляващ генетична предиспозиция за развитието на различни злокачествени тумори, остеосаркомът се среща също с повишена честота.

Разпространение

Най-често се засяга дисталната част на фемура, следвана от проксималната тибия. Тези две локализации са отговорни за над 50% от случаите в детската възраст. По рядко се засягат костите на предмишницата, диафизите на дългите кости, таза, черепа и гръбначния стълб. Туморът показва склонност към метастазиране, най-често в белите дробове.

Класификация

Хистологичната класификация се базира на съотношението между малигнените стромални клетки и продукцията на остеоид. Наличието на последния е основен отличителен белег от хондросаркома и фибросаркома, от диференцирането от които често е трудно, поради факта, че фибробластни и хондробластни компоненти се срещат в различна степен и при остеосаркома. Разпространението по честота е, както следва:

- конвенционален остеосарком със следните варианти :
 - остеобластен - около половината от всички остеосаркоми, с преобладаваща продукция на остеоид
 - хондробластен - около 25%, с преобладаваща продукция на хрущял и по-малко остеоид
 - фибробластен - преобладава строма подобна на фибросаркома с минимално количество остеоид
- -дребноклетъчен остеосарком - лезиите са склеротични с повлекла от малки кръгли клетки

подобни на Юинг саркома, като отличието е продукцията на остеоид

- -телеангиектатичен остеосарком - тумор с кистични образувания, изпълнени с кръв и некротична тъкан
- -мултифокален остеосарком - рядка форма с първично множествена локализация

Представената класификация е основа за поставянето на правилна диагноза, докато нейното прогностично значение е ограничено.

Клинична изява и диагноза

Основна проява е болка / често нощна / в засегнатата област, с последващ, като правило, оток. Средната продължителност от появата на тези симптоми до поставянето на диагнозата е около три месеца.

Рентгенографията е в основата на предполагаемата диагноза. Установява се нарушаване на нормалната костна структура, преимуществено се засягат метафизите. Често се наблюдава осификация на меката тъкан около костта. Макар и характерни, тези промени не са патогномонични и се срещат и при други злокачествени костни тумори, най-вече Саркома на Юинг. Рентгенографията и КАТ на белия дроб са важни за изключване на белодробните метастази. За точното определяне на засегнатите костни структури, с оглед обема на оперативното лечение, са показани КАТ и ЯМР изследвания. Костната сцинтиграфия се извършва с цел установяване на дистантни костни метастази.

За сигурна диагноза е необходимо биопсично изследване. Предпочита се открита биопсия, при която може да се вземе достатъчно материал. В идеалния случай е желателно извършването и от опитен онкоортопед, който в последствие ще проведе и дефинитивната оперативна интервенция.

Прогностични фактори

Най-важен прогностичен ф-р се явява началната дисеминация на процеса. Пациенти с първични метастази са с определено по-лоша прогноза. Най-често това е засягане на белия дроб, втори по честота са костните метастази. Рядко се среща първична дисеминация в л. възли и други органи. Началният туморен обем е също прогностичен фактор, като от особено значение е интрамедуларното разпространение.

Допълнителни фактори са възрастта – деца до 10 години са с по-лоша прогноза, пола – момичета са с по-добра прогноза. Повишени стойности на алкалната фосфатаза и лактатдеhidрогеназата показват склонност към метастазиране. Дистално разположените тумори / дълги кости / са с по-добра прогноза от централно разположените / таз, гръбначен стълб /. Това вероятно се дължи и на по-добрите възможности за радикална операция при първите.

Терапевтична стратегия

Началото на успехите в лечението на остеогенния сарком е свързано с утвърждаването на мултидисциплинарния подход. Съвременната стратегия се базира на екип от детски онкохематолози и онкоортопеди, работещи в тясна колаборация. През 70-те год. на миналия век започват системни проучвания и прилагане на постоперативна химиотерапия с Epirubicin и високодозиран Methotrexate. Доказва се корелация между резултатите от лечението и постигане на пикова метотрексатова концентрация над 1000 micromol/l. Съвремените комбинирани схеми включват и други цитостатици, като Cisplatin, Ifosfamide и Etoposide. Относително отскоро започва приложението и на предоперативна химиотерапия. Освен че въздейства на основния

тумор и на микрометастазите в белия дроб, тя подобрява възможностите за органосъхраняваща операция. Ефектът от нея може да бъде преценен по процента на туморна некроза след операцията. Той е основен прогностичен критерий за определянето на риска в хода на лечението.

Една от най-разпространените съвременни схеми на терапия е немската **COSS**

COSS 96 се състои от 18 блока от които:

- 4 блока високодозиран Doxorubicin по $90\text{mg}/\text{m}^2$ за 48 часа
- 10 блока високодозиран Methotrexate по $12000\text{mg}/\text{m}^2$ за 4 часа
- 4 блока Ifosfamide/ Cisplatin като :

Ifosfamide по $3000\text{mg}/\text{m}^2$ първи и втори ден

Cisplatin по $40\text{ mg}/\text{m}^2$ 3 до 5 ден

Кумулативни дози за целия протокол;

Doxorubicin – $360\text{ mg}/\text{m}^2$

Methotrexate - $120000\text{mg}/\text{m}^2$

Cisplatin - $480\text{ mg}/\text{m}^2$

Ifosfamide - $24000\text{ mg}/\text{m}^2$

Общата продължителност е 29 седмици, като през първите 9 се провеждат 5 блока. Следва дефинитивно оперативно лечение с определяне на процента на туморна некроза според което се определя рисковата група. При стандартен риск химиотерапията продължава с представените по-горе блокове. При определяне на висок риск постоперативното лечение продължава с 5 блока Carboplatin и Etoposide:

Carboplatin по $150\text{ mg}/\text{m}^2$ 1 до 4 ден - кумулативна доза $3000\text{ mg}/\text{m}^2$

Etoposide по $150\text{ mg}/\text{m}^2$ 1 до 4 ден - кумулативна доза $3000\text{ mg}/\text{m}^2$

EURAMOS1

Неoadювантна ХТ по схема MAP (Methotrexate, Adriamycin, Cisplatin), операция и адювантна химиотерапия по схема MAP.

Methotrexate $12\text{ g}/\text{m}^2$

Adriamycin $75\text{ mg}/\text{m}^2$

Cisplatin $120\text{ mg}/\text{m}^2$

Препаратът Mifamurtide е одобрен за приложение постоперативно при високостепенен резектабилен неметастатичен остеосарком и води до повишаване на общата преживяемост. Прилага се в доза $2\text{ mg}/\text{m}^2$ общо 48 апликации два пъти седмично.

Добрите резултати от приложението на системна пред- и постоперативна химиотерапия, дават възможност, в повечето случаи, за органосъхраняващи операции /80-90%/, без това да води до влошаване на прогнозата. Използването на съвременни метални протези, като например

изкуствена колянна става, рязко намаляват процента на инвалидизация. Интензивната химиотерапия, заедно с усъвършенстваните оперативни техники, дават възможност за успешното лечение на тумори с локализация в таза, черепа, гръбначния стълб и други зони, за които до скоро дефинитивната операция бе предизвикателство.

Около 80 % от пациентите с остеогенен сарком са без доловими метастази при поставяне на диагнозата. Комбинираното съвременното лечение дава възможност за петгодишна безрецидивна преживяемост при около 70 – 75 % от тях. При останалите 20%, предимно с първични белодробни метастази, освен химиотерпия и премахване на първичния тумор се налага и торакотомия, понякога двустранна, за отстраняване на разсейките. По този начин, макар и в по-нисък процент, много от тях също могат да бъдат спасени. Като цяло, при оптимално поведение, през последните години, около 2/3 от децата с остеосарком могат да бъдат излекувани.

Проследяване, предизвикателства и нови лечебни подходи.

Около 85 % от рецидивите са с белодробна локализация и това определя необходимостта от периодично провеждане на пулмографии и КАТ на белия дроб – на 2-3 месеца през първите две години, а в последствие, до края на петата година – през 6м. Костните рецидиви са значително по редки, но при съмнение освен рентгенография, сцинтиграфия и КАТ, съвременният подход често изисква провеждане на ПЕТ / позитронно-емисионна томография /, която е с голяма диагностична стойност. След петата година рецидивите са изключително редки. За сега, антирецидивното лечение, основано на високодозова химиотерпия е с незадоволителни резултати. Въпреки, че в много случаи се постига забавяне на процеса, мнозинството рецидивирали пациенти завършват летално. В тези случаи може да се приложи salvage терапия с Cyclophosphamide и Etoposide:

Cyclophosphamide 4000 mg/m² първи ден
Etoposide по 100 mg/m² 2-4 ден

Друг вариант е Gemcitabine и доксетаксел:
Gemcitabine по 675 mg/m² 2 1 и 8 ден
Docetaxel 100 mg/m² на 8 ден

Съществуват и съвсем нови терапевтични подходи за рецидивиралите пациенти, като например приложението на тирозинкиназен инхибитор Sorafenib с известен ефект за постигане на ремисия.

3. САРКОМ НА ЮИНГ

Класическият сарком на Юинг е най-честият представител на група злокачествени тумори, която включва и по редките Тумор на Аскин и Периферния невроектодермален тумор /PNET/. Това е вторият по честота злокачествен костен тумор в детската възраст. Средната възраст е 15 год с леко преваляване на мъжки пол. Най-честа локализация са тазовите кости, на второ място са диафизите на дългите кости. В около 30 % се установяват първични метастази, най-често в белите дробове.

Юинг саркома се характеризира с типични транслокации на гени между 22 и 11 хромозоми. Обичайната система TNM не се използва широко в клиничната практика. Най-значимите

прогностични фактори са туморния обем, наличието на метастази и ефект от лечението. От значение са също първичната локализация на тумора (по-лоша прогноза за централна локализация) Серумната ЛДХ и наличието на допълнителни цитогенетични промени.

Юинг саркома изисква мултимодален подход включващ нео-адювантна терапия. За локализираните форми се приема, че туморен обем под 200 мл² е с относително по-добра прогноза. По настоящем 5 годишна преживяемост за локализираните форми е около 75%. Радикалната операция е основен терапевтичен подход със задължителна пре- и постоперативна химеотерапия. При невъзможност за радикална операция се прилага високодозова лъчетерапия. Органосъхраняващи операции са предпочитания метод по настоящем, без това да компрометира приживяемостта. Юинг саркома е радио-чувствителен тумор и лъчетерапията се използва с комбинация с химеотерапия за постигане на локален контрол. Най-често използваните препарати за химеотерапия са: Vincristine, Epirubicin, Cyclophosphamide, Dactinomycin, Ifosfamide и Etoposide.

Широко разпространен съвременен протокол е EURO-E.W.I.N.G.99. Състои се от 6 предоперативни блока VIDE и 8 постоперативни блока /VAC или VAI/.

VIDE -

Vincristine 1,5 mg/m² ден 1 - кумулативна доза 9 mg/m²
Ifosfamide 3000 mg/ m² 1-3 ден - кумулативна доза 54000 mg/m² с Mesna протекция
Doxorubicin 20 mg/ m² 1-3ден
Etoposide 150 mg/ m² 1-3 ден

VAC

Vincristine 1,5 mg/ m² ден1 - кумулативна доза 12 mg/m²
Dactinomycin 0,015 mg/ m² ден 1-2
Cyclophosphamide 1500 mg/m² ден 1 - с Mesna протекция

VAI

Vincristine 1,5 mg/ m² ден 1 - кумулативна доза 12 mg/m²
Dactinomycin 0,5 mg/ m² ден 1-2
Ifosfamide 3000 mg/ m² ден 1-2 - с Mesna протекция

При лош отговор от предоперативната химиотерапия и белодробни метастази вариант за постоперативна химиотерапия са блокове Busulfan/Melphalan с приложение на стволови клетки.

Прогнозата за пациенти с първични метастази е значително по-лоша и зависи от разположението и броя на метастазите. Петгодишната безрецидивна приживяемост в тази група остава ниска до около 20-30%. Комбинация на лъче- и химиотерапия при белодробните метастази последвана от тяхното оперативно отстраняване е свързана с малко по-добра приживяемост. Използването на по-интезивни високо-дозови химеотерапевтични подходи, на фона на приложението и на стволови клетки, за сега не са довели до съществено подобряване на резултатите при тази група пациенти.

Крайно лоша остава и прогнозата при рецидивиралите пациенти. Използваната в тези случаи химиотерапия се базира на комбинацията от високи дози алкилиращи агенти с топоизомеразни инхибитори /Etoposide, Topotecan/. Особено негативна е прогнозата при ранните рецидиви. В тези случаи са използвани Rapamycin/Sirulimus и някои моноклонални антитела в процес на клинични изследвания.

Варианти за химиотерпия :

ICE

Ifosfamide 1800 mg/m² ден 1-5 - кумулативна доза 9000 mg/m² с Mesna протекция

Carboplatin 400 mg/m² ден 1-2 - кумулативна доза 800 mg/m²

Etoposide 100 mg/m² ден 1-5 - кумулативна доза 500 mg/m²

Или

Topotecan/Cyclophosphamide

Topotecan 0,75 mg/m² 1-5 ден - кумулативна доза 3,75 mg/m²

Cyclophosphamide 250 mg/m² 1-5 ден - кумулативна доза 1250 mg/m² с Mesna протекция.

Химиочувствителните пациенти могат да бъдат подходящи за миелоаблативна химиотерапия (Thiotepa, Etoposid и/или Cyclophosphamide) с последваща автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

IX. РЕДКИ КАРЦИНОМИ

По дефиниция карциномите са епителни тумори, експресиращи цитокератин при имунохистохимично изследване. При децата те са редки, като честотата им нараства с възрастта: те съставляват 3-5% от всички неоплазми във възрастта до 14 години и 14% при 15 -19 годишните пациенти. Най-чести са карциномите на щитовидната жлеза, следвани от назофарингеалния карцином, карциномите на гастроинтестиналния тракт и репродуктивната система, на черния дроб и надбъбречните жлези; светло-клетъчният карцином на бъбрека и кожните карциноми са значително по-редки. В около 10% от случаите е налице генетична предиспозиция (необходимост от систематично и насочено изследване).

1. КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

Карциномът на щитовидната жлеза представлява 1.5% от всички неоплазми във възрастта под 15 години. Честотата му нараства с възрастта и относителният му дял сред 15-19- годишните е 8%. По-чест е при момичета. Най-чест е папиларният карцином (60-75%), следван от фоликуларния (10-20%). Медуларният карцином (4-8%) най-често се развива в контекста на генетична предиспозиция. В ранната възраст заболяването има агресивен ход, по-чести са loco-регионалната и метастатична дисеминация, но преживяемостта остава много добра и достига 95%. Диагнозата се поставя чрез образни изследвания и пункционна или хирургична биопсия. Функцията на щитовидната жлеза е най-често нормална.

Лечението включва тиреоидектомия с последваща хормонална заместителна терапия; систематичният кюртаж на централно разположените лимфни възли е стандарт. Чрез систематична радио-йод-аблация се унищожават остатъците от нормалния паренхим на жлезата, както и резидуалния тумор и метастазите. Този подход ограничава рецидивите и намалява смъртността. Рецидивите на диференцирания папиларен карцином се повлияват от последваща радио-йод-аблация. В тези случаи приложението на тирозин-киназни инхибитори (Sorafenib) увеличава клиничния отговор. При медуларния карцином хирургичното лечение е радикално (включително с кюретаж на латералните лимфни вериги), след което се прилагат тирозин-киназни инхибитори.

Химиотерапия на базата на Doxorubicin и Cisplatin може да бъде използвана като втора линия при диференцирани карциноми:

Doxorubicin	60 mg/m ² D1 и
Cisplatin	40 mg/m ² D1 през 21-дневен интервал:
Paclitaxel	80 mg/m D1, D8, D15 - през 21 (28)-дневен интервал.

Paclitaxel показва активност при анапластичен карцином

2. НАЗОФАРИНГЕАЛЕН КАРЦИНОМ

Назофарингеалният карцином е рядък тумор, засягащ епи- и орофарингеалната област, основно при юноши. Честотата му е 0.8/1000000 при деца под 14 години и 1.3/1000000 при 15-19-годишните. Приема се, че ЕБВ инфекцията има доказана роля в генезата му, включително при спорадичните случаи. В детско-юношеската възраст клиничната характеристика на заболяването показва някои особености: превалява некератинизиращият и недиференциран вариант; при голяма част от случаите заболяването се диагностицира в напреднал клиничен стадий; преживяемостта е по-висока.

Диагнозата се поставя въз основа на образни изследвания и биопсия. Ролята на PET/CT за оценка на терапевтичния отговор и стратификацията на лечението е в процес на валидиране.

Лъчетерапията и химиотерапията заемат централна роля в комплексното лечение предвид високата лъче- и химиочувствителност на тумора. Хирургичната интервенция в голяма част от случаите се свежда до биопсия.

Неoadjuвантна химиотерапия: Три курса Cisplatin и Fluorouracil през 21 дни:
Cisplatin 100 mg/m² D1

Fluorouracil 1000 mg/m² D1-D5

След оценка на отговора пациентът подлежи на лъчетерапия в областта на първичния тумор (55 до 65) и регионалните лимфни възли (45 - 65), като дозата е съобразена със степента на постигнатата ремисия и локо-регионалното засягане. Едновременно се провежда адювантна химиотерапия с два или три курса Cisplatin през 21 дни.

Cisplatin 20 mg/m² D1-D3

След приключване на химиотерапията пациентът подлежи на проследяване. В някои центрове се провежда и Поддържаща терапия с Interferon B.

При авансирало заболяване добавянето на Docetaxel 75 mg/m D1 в схемата на индукционната терапия може да допринесе за подобряване на клиничния ефект.

При рецидив или метастатична болест дублетът Cisplatin/Fluorouracil се използва в комбинация с Gemcitabin или таксани. Ifosfamide, Doxorubicin, Capecitabine, Vinorelbine и Irinotecan, самостоятелно или в съчетание са показали активност в тези случаи, като полихимиотерапията е по-ефикасна.

3. ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ

Хепатоцелуларният карцином (ХЦК) е значително по-рядък от хепатобластома и в сравнение с него е с по-лоша прогноза. Диагностицира се при деца над 6 годишна възраст, преобладава мъжкият пол. Подлежаща хронична хепатоцитна увреда вследствие вирусна инфекция (хепатит В и С), холестаза или метаболитна болест е рисков фактор в патогенезата. Диагнозата се поставя въз основа на образни методи и биопсично изследване. Стадирането е според специфичните за чернодробните тумори алгоритми и отразява разпространението на тумора в контекста на възможностите за резектабилност.

Лечението е комплексно с централна роля на хирургичната интервенция, доколкото радикалната намеса предопределя прогнозата. Тъй като операбилни при диагнозата са под 30% от случаите, неoadjuвантна химиотерапия се прилага с цел предоперативно редуциране на туморния обем. В исторически план и до момента ХЦК в детската възраст се третира по протоколите за терапия на хепатобластома. Въпреки че химиотерапия, базирана на антрациклини и Cisplatinе показва непосредствена клинична ефективност, тя няма съществен ефект върху общата преживяемост при нерезектабилни тумори.

Лечението при карциномите на гърдата, белия дроб, гастро-интестиналния и генито-уринарния тракт обичайно се провежда според протоколите за съответните локализации, използвани при възрастни пациенти. Във всички тези редки случаи е необходима консултация и сътрудничество със специалистите от структурите, поемащи грижата за възрастните пациенти.

4. ПЛЕВРОПУЛМОНАЛЕН БЛАСТОМ

Плевропулмоналният бластом е рядък и много агресивен торакален тумор, характерен за детската възраст. При 30% от пациентите той се развива в контекста на дисплазии или подлежащи генетични мутации. Туморът се развива в периферните зони на белия дроб, но може да бъде и екстрапулмонален. Класифицира се в три типа: I- кистичен, II - със смесена структура и III - солиден, който е и най-агресивен.

При диагностичните образни изследвания се налага рентгенологична оценка на централната циркулация, тъй като съществува риск от туморни емболи с фатален изход. Метастазирането е по хематогенен път и засяга най-често мозъка.

Лечението е комплексно. Хирургичната интервенция следва да бъде максимално радикална, което значително подобрява прогнозата. Туморът е химиочувствителен. Адювантната химиотерапия е индицирана във всички случаи и намалява риска от рецидив.

При тип I: При микроскопски чисти резекционни повърхности химиотерапията включва:

Vincristine 1,5 mg/m² D1, D8, D15
Dactinomycin 0,5 mg/m² D1, D15 - общо 6 курса през 28 дни.

При микроскопски данни за ангажирани резекционни повърхности се препоръчват 6 курса, включващи:

Vincristine 1,5 mg/m² D1 (+D8 и D15)
Dactinomycin 0,5 mg/m² D1
Ifosfamide 3 g/m² D1, D2 (обща кумулативна доза=36 g/m²)

При тип II и III: Химиотерапия според препоръките на (PPBRegistry):

Четири курса I₂VADo₂:

Ifosfamide 3 g/m² D1 и D2
Vincristine 1,5 mg/m² 2D1

Dactinomycin 0,5 mg/m² D1

Doxorubicin 20 mg/m² D1 и D2, последвани от 8 курса I₂VA:

Ifosfamide	3 g/m ² D1 и D2
Vincristine	1,5 mg/m ² D1
Dactinomycin	0,5 mg/m ² D1. (Курсовете през 21 дни)

5. ГЕРМИНАТИВНО-КЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ

Представяват 2-3% от неоплазмите в детската възраст. Произхождат от ембрионални, примордиални герминативни клетки. Най-често се локализируют в сакро-кокцигиалната област (42%), яйчниците (24%) и тестисите (19%), и по-рядко в ектопични области - преден медиастинум (7%), ЦНС - пинеален регион (7%), ретроперитонеално (4%) и на други места. Злокачествени хистологични варианти на герминативно-клетъчните тумори:

- Герминоми - дисгерминоми (яйчник), семиноми (тестис), Екстрагонадални
- Малигнени тератоми
- Незрял тератом
- Ембрионален карцином
- Yolk sac тумор (ендодермален синусов тумор, тумор на Teillum)
- Хорионкарцином

Клинична изява. Зависи от първичната локализация на тумора. Метастазират често в бял дроб, черен дроб, регионални лимфни възли, ЦНС, кости, костен мозък (по-рядко). Рецидиви възникват най-често в първите 2 години от диагнозата.

Диагностичен подход

1. Оценка на първичния тумор и регионалното разпространение - КАТ и ехография при тесикуларна или овариална локализация.
2. Оценка на далечни метастази - рентгенография и КАТ на гръден кош, костна сцинтиграфия.
3. Туморни маркери - фетопротеин, човешки хорионгонадотропин - при секретирани тумори се използват за клинично проследяване и оценка на активността на заболяването.
4. Лактат-дехидрогеназа - също може да корелира с активността на заболяването.

Класификация по клинични стадии - различна е при различните локализации на тумора - овариална, тесикуларна, екстрагонадална.

Лечение

Мултимодалната стратегия се определя от хистологичния вариант, първичната локализация и клиничния стадий.

При незрели тератоми и тесикуларни тумори в I клиничен стадий се провежда единствено оперативно лечение.

При тесикуларни и овариални тумори в I и II клиничен стадий се осъществява операция и постоперативна химиотерапия от вида ВЕР - 4 курса през 21 дни.

Предоперативна химиотерапия при III и IV стадии по схема ВЕР - 4 курса през 21 дни, последвана от операция и преценка за още 2 курса химиотерапия.

Курс ВЕР:

Cisplatin - 100 mg/m² i.v.-1 ден или 20 mg/m² - ден 1, 2, 3, 4 и 5.

Etoposide - 100 mg/m² i.v.- ден 1, 2, 3 ,4 и 5 или 150 mg/m² - ден 1, 2 и 3 Bleomycin - 15 mg/m i.v. - 2, 8 ден.

При резистентни и рецидивирани тумори могат да се прилагат схеми с vinblastine, ifosfamide, carboplatin или схема GOP (максимум 6 курса) през 21 ден:

Gemcitabine - 1000 mg/m² i.v. - 1 и 8 ден.

Oxaliplatin - 120 mg/m² i.v. - 1 ден.

Paclitaxel - 100 mg/m i.v. - 1 и 8 ден.

Прогнозата при деца с малигнени герминативно-клетъчни тумори е отлична, макар че има пациенти, които не отговарят на терапията или рецидивират. Те могат да проявят чувствителност на други химиотерапевтични режими: Carboplatina, Ifosfamide и Etoposid или Paclitaxel, Ifosfamide и Carboplatina.

6. МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Монотерапия с Ipilimumab при авансирал меланом (неоперабилен или метастатичен) при възрастни и юноши на и над 12 години

Доза за възрастни и юноши на и над 12 години: начална доза Ipilimumab - 3 mg/kg i.v. за 90 минути на всеки 3 седмици - общо 4 дози. Оценката на клиничния отговор - след завършване на индукционната терапия.