



Finansuojama iš Europos  
regioninės plėtros fondo

[www.esinvesticijos.lt](http://www.esinvesticijos.lt)



Kuriame  
Lietuvos ateitį  
2014–2020 metų  
Europos Sąjungos  
fondų investicijų  
veiksmų programa

# **VAIKŲ LEUKEMIJŲ IR LIMFOMŲ DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA**

2019

**Rengėjai:**

*Dr. Goda Elizabeta Vaitkevičienė (Metodikos vadovė)*

*Vaikų liginės viešosios įstaigos Vilniaus universiteto liginės Santaros klinikų filialo Vaikų onkohematologijos skyriaus vyresnioji gydytoja vaikų hematologė*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

*Gyd. Vilma Rutkauskaitė*

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto liginės Santaros klinikų Vaikų onkohematologijos centro gydytoja vaikų hematologė*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

*Alma Čerkauskienė*

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto liginės Santaros klinikų filialo Vaikų onkohematologijos centro projekto koordinatorė; Jungtinio kompetencijų ir biomedicinių tyrimų centro Klininkinių tyrimų ir farmakologijos skyriaus vyriausioji specialistė*

**Recenzavo:**

*Doc. dr. Jelena Rascon*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

*Dr. Rosita Kiudeliene*

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas*

*Lietuvos vaikų onkohematologų draugija*

**Patvirtino:**

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba*

*(2019 m. gegužės 7 d. posėdžio protokolas Nr. (1.1.) 150000-TP-6)*

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto taryba*

*(2019 m. rugsėjo 5 d. posėdžio protokolas Nr. 69)*

# TURINYS

1. BENDROJI DALIS .....	5
<b>1.1. Trumpiniai</b> .....	6
<b>1.2. Įvadas</b> .....	8
<b>1.3. TLK-10-AM kodai</b> .....	9
2. ETIOLOGIJA .....	9
3. KLINIKINIAI SIMPTOMAI.....	11
<b>3.1. Leukemija</b> .....	11
<b>3.2. Limfomos</b> .....	12
4. KLASIFIKACIJA .....	13
<b>4.1. Leukemijos</b> .....	13
4.1.1. Ūminė limfoblastinė leukemija .....	13
4.1.2. Ūminė mieloblastinė leukemija ir kitos mieloidinės eilės leukemijos ir būklės.....	14
4.1.3. Leukemija su neaiškiu imunofenotipu .....	15
4.1.4. Leukemijos, priklausančios mielodisplazijų / mieloproliferacijų kategorijai, rūšys .....	15
4.1.5. Lėtinė mielogeninė leukemija .....	16
<b>4.2. Limfomos</b> .....	16
4.2.1. Hodžkino limfoma.....	16
4.2.2. Ne Hodžkino limfoma .....	17
5. DIAGNOSTIKA.....	19
<b>5.1. Leukemijos diagnostika</b> .....	19
5.1.1. Privalomi tyrimai .....	19
5.1.2. Ekstramedulinis išplitimas .....	20
5.1.3. Diagnostiniai kriterijai ir tyrimai, atliekami įtariant kai kurių rūšių leukemiją.....	21
<b>5.2. Limfomų diagnostika</b> .....	22
5.2.1. Anamnezė.....	22
5.2.2. Privalomi tyrimai .....	23
5.2.3. Kiti tyrimai .....	23
5.2.4. Specifiniai Ne Hodžkino limfomos tyrimai .....	24
6. GYDYMAS .....	24
<b>6.1. Bendrosios nuostatos</b> .....	24
<b>6.2. Leukemijos gydymo principai</b> .....	26
6.2.1. Ūminė limfoblastinė leukemija .....	27

6.2.2. Ūminė mieloblastinė leukemija.....	28
6.2.3. Juvenilinė mielomonocitinė leukemija .....	29
6.2.4. Lėtinė mielogeninė leukemija .....	29
<b>6.3. Limfomų gydymo principai.....</b>	<b>29</b>
6.3.1. Hodžkino limfoma.....	29
6.3.2. Ne Hodžkino limfoma .....	31
<i>Limfoblastinė limfoma</i> .....	31
6.2.3. Didelių ląstelių anaplastinė limfoma .....	37
<b>7. PAGRINDINIAI CHEMOTERAPIJAI NAUDOJAMI PREPARATAI .....</b>	<b>38</b>
<b>7.1. Antraciklinai.....</b>	<b>38</b>
7.2. Asparaginazė .....	38
7.3. Ciklofosfamidai.....	39
7.4. Citarabinas .....	39
7.5. Gliukokortikosteroidai .....	39
7.6. Metotreksatas .....	40
7.7. Tiopurinai .....	41
7.7.1. 6-merkaptopurinas.....	41
7.7.2. 6-tioguaninas .....	41
7.8. Vinkristinas .....	42
7. STEBĖSENA.....	42
7.1. Leukemijos.....	42
7.2. Hodžkino limfoma.....	43
7.3. Ne Hodžkino limfoma .....	44
7.3.1. Limfoblastinė Ne Hodžkino limfoma .....	44
7.3.2. Didelių anaplastinių ląstelių limfoma.....	44
8. BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS.....	45
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	46

## 1. BENDROJI DALIS

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami, kiek tai įmanoma, rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis ir metaanalizėmis (1 lentelė).

**1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas**

<b>Įrodymų lygis</b>	<b>Įrodymų lygis</b>	<b>Rekomendacijų lygis</b>	<b>Rekomendacijų lygis</b>
1a	Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų labai mažos sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
1b	Pavieniai atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai ir didesnės nei vidutinės sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
2a	Aukštos kokybės atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys labai mažą sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
2b	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys mažą sisteminių klaidų riziką ir vidutinišką tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
3	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys didelę sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra nepriežastinis	C	Silpna rekomendacija
4	Ekspertų formalių nuomonių visuma, neanalitiniai tyrimai	C	Silpna rekomendacija

## 1.1. Trumpiniai

ALT	alaninaminotransferazė
Ara-C	citozinarabinozidas
AST	aspartataminotransferazė
BŠT	bendras šlapimo tyrimas
B-ŪLL	subrendusių B limfocitų leukemija
CMV	citomegalo virusas
CNS	centrinė nervų sistema
DDBLL	difuzinė didelių B ląstelių limfoma
DNR	dezoksiribonukleino rūgštis
EBV	Epštein-Baro virusas
EKG	elektrokardiograma
ENG	eritrocitų nusėdimo greitis
FT4	laisvas tiroksinas
GFG	glomerulų filtracijos greitis
GG	gydymo grupės
GL	gydymo lygiai
GM-KSF	granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius
HbF	hemoglobinas F
HBV	hepatito B virusas
HCV	hepatito C virusas
HL	Hodžkino limfoma
HSV-6	<i>Herpes simplex</i> virusas 6
IgA/M	imunoglobulinas A/M
Inf	infuzija
ĮV	į veną
Ith	intratekaliai
JMML	jaunatvinė (juvenilinė) mielomonocitinė leukemija
K	kartai
KKLT	kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija
KT	kompiuterinė tomografija
LDH	laktatdehidrogenazė
LLL	lėtinė limfoblastinė leukemija
LML	lėtinė mieloblastinė leukemija
LVOHD	Lietuvos vaikų onkohematologų draugija
MDS	Mielodisplastinis sindromas
MLL	minimali liekamoji liga
MRT	magnetinio rezonanso tomografija
MTX	metotreksatas

NHL	Ne Hodžkino limfoma
NOPHO	Šiaurės šalių vaikų onkohematologų draugija
PET	pozitronų emisijos tomografija
Ph+	Filadelfijos chromosoma
Pre-B ŪLL	ūminė pre-B limfoblastinė leukemija
PSO	pasaulio sveikatos organizacija
Rh	rezus faktorius
ŠF	šarminė fosfatazė
TG	tireoglobulinas
TPMT	tiopurinmetiltransferazė
TSH	tirostimuliuojantis hormonas
T-ŪLL	ūminė T limfoblastinė leukemija
ŪLL	ūminė limfoblastinė leukemija
ŪML	ūminė mieloblastinė leukemija
VUL SK	Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
ŽIV	žmogaus imunodeficito virusas

## 1.2. Įvadas

Leukemija yra sisteminė piktybinė kraujodaros sistemos liga, išsivystanti prasidėjus nekontroliuojamai nesubrendusių limfoidinės ar mieloidinės eilės ląstelių klonų proliferacijai ir infiltracijai į organus bei audinius. Dėl įvairių, dažnai nežinomų priežasčių, išsivysčius atitinkamoms hemopoetinės eilės ląstelių genetinėms mutacijoms, prasideda supiktybėjusių ląstelių proliferacija, formuojasi leukeminis klonas. Leukeminis klonas gali formuotis iš bet kurioje hemopoezės vystymosi stadijoje esančios ląstelės.

Leukemija yra heterogeninė grupė ligų, besiskiriančių savo etiologija, patogenezė, klinicine eiga ir prognoze. Priklausomai nuo ligos vystymosi ir eigos, leukemijos skirstomos į: a) ūmines leukemijas – negydomos dažniausiai sukelia mirtį per keletą savaičių ar mėnesių ir b) lėtines leukemijas – negydomos dažniausiai sukelia mirtį per keletą mėnesių ar metų.

Priklausomai nuo supiktybėjusios ląstelės, iš kurios kyla leukeminis klonas, imunofenotipo, leukemijos skirstomos į: a) limfoidinės kilmės leukemijas; b) mieloidinės kilmės leukemijas.

Leukemija pagl rūšis klasifikuojama į keturias dideles grupes:

- a) ūminę limfoblastinę leukemiją (ŪLL)
- b) ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML)
- c) lėtinę limfoblastinę leukemiją (LLL)
- d) lėtinę mieloleukemiją (LML)

Limfomos – tai grupė onkologinių ligų, išsivystančių limfinėje sistemoje. Prasidėjus limfomai sutrinka normali limfocitų gamybos reguliacija, įvyksta navikinė limfocito transformacija ir pradeda nesustabdomai gamintis pakitę limfocitai. Šie limfocitai kaupiasi limfmazgiuose, kurie padidėja. Nors limfmazgiai yra dažniausia limfomų atsiradimo vieta, tačiau onkologinis procesas gali pasireikšti ir kituose organuose, dažniausiai blužnyje ar kaulų čiulpuose, nors gali būti pažeistas bet koks organas.

ŪLL sudaro, priklausomai nuo amžiaus, apie 25–30 proc. visų vaikų onkologinių ligų. Diagnozuojami maždaug 3–4 ŪLL atvejai /100 000 vaikų. ŪLL sergamumo pikas apie 2–7 metai amžiaus. ŪML yra vyresnių žmonių (>65 m.) liga. Vaikų amžiuje dažniau serga paaugliai, jos paplitimas vaikų iki 18 m. amžiaus grupėje yra 0,5–0,8 atvejai /100 000 vaikų. LML sudaro apie 3 proc. visų vaikų navikų, o jos paplitimas sudaro maždaug 1/1 000 000 vaikų per metus. LLL vaikų amžiui nebūdinga.

Limfoma, įvairių autorių duomenimis, sudaro apie 5–15 proc. visų vaikų onkologinių ligų ir yra trečioje vietoje po leukemijos ir smegenų navikų. Yra dvejų rūšių limfoma: Hodžkino (HL) ir ne Hodžkino (NHL). NHL vaikai serga 1,5 karto dažniau negu HL, per metus suseraga 7–10 iš



100 000 vaikų. HL serga 3,6–5,7 vaiko iš 100 000 vaikų. NHL amžiaus pikas 5–15 metai, retai serga vaikai iki 2 metų. HL dažniausiai serga paaugliai.

### 1.3. TLK-10-AM kodai

2 lentelė. Leukemijų ir limfomų kodai pagal TLK-10-AM klasifikavimo sistemą

Kodas	Diagnozės aprašymas
<b>C81.0 – C81.9</b>	<b>Hodžkino (Hodgkin) limfoma</b> Apima: morfologijos kodus M965-M966 su eigos kodu /3
<b>C82.0 – C82.9</b>	<b>Folikulinė (mazgelinė) ne Hodžkino tipo (non-Hodgkin) limfoma</b> Apima: folikulinę ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfomą, kai yra difuzinio išplitimo sričių ar jų nėra morfologijos kodus M969 ir M9591 su eigos kodu /3
<b>C83.0 – C83.9</b>	<b>Difuzinė ne Hodžkino tipo (non-Hodgkin) limfoma</b> Apima: morfologijos kodus M9591, M967-M968 ir M9727 su eigos kodu /3
<b>C84.0 – C84.5</b>	<b>Periferinės ir odos T ląstelių limfomos</b> Apima: morfologijos kodus M970 ir 9717-M9718 su eigos kodu /3
<b>C85.0 – C85.9</b>	<b>Kiti ir nepatikslinti ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfomos tipai</b> Apima: morfologijos kodus M959 ir M967-972 su eigos kodu /3
<b>C91.00 – C91.91</b>	<b>Limfoidinė leukemija</b> Apima: morfologijos kodus M9800-M9837 su eigos kodu /3
<b>C92.00 – C93.11 C93.70 – C94.31 C94.70 – C94.71</b>	<b>Mieloidinė leukemija</b> Apima: morfologijos kodus M9840, M9860-M9861, M9863, M9865-M9867, M9869-9876, M9891, M9895-M9898, M9910-M9911, M9940, M9948, M9963-M9964 su eigos kodu /3
<b>C91.00 – C91.91</b>	<b>Limfoidinė leukemija</b> Apima: morfologijos kodus M9800-M9837 su eigos kodu /3
<b>C93.30 – C93.31</b>	<b>Jaunatvinė (juvenilinė) mielomonocitinė leukemija (JMML)</b> Apima: morfologijos kodus M9945-M9946 su eigos kodu/3
<b>C95.00 – C95.91</b>	<b>Nepatikslinto ląstelių tipo leukemija</b>

## 2. ETIOLOGIJA

Leukemijų ir limfomų etiologija dauguma atvejų kol kas nėra nustatyta.

- Svarbiausi žinomi aplinkos faktoriai:
  - prenatalinis apšvitinimas rentgeno spinduliais

- postnatalinis apšvitinimas didelėmis rentgeno spindulių dozėmis (pvz., radioterapijos metu)
- ankstesnis gydymas chemoterapija.
- Genetinė leukemijų predispozicija:
  - Downo sindromas
  - Bloomo sindromas (*BLM* geno mutacijos)
  - Fankoni anemija (keletas genų; dažnesnė predispozicija susirgti ŪML negu ŪLL)
  - Ataksija telangiektazija (*ATM* geno mutacijos)
  - Li-Fraumeni sindromas (*TP53* geno mutacijos)
  - Susijusi su sindromais, esant tam tikrų genų, dalyvaujančių ląstelių augimo ir apoptozės signalų perdavimo keliuose, mutacijoms:
    - neurofibromatozė (*NFI* genas) – JMML predispozicija
    - Noonan sindromas – JMML predispozicija
    - Swachmano-Diamondo sindromas – ŪML predispozicija
    - Diamondo-Blackfano anemija – ŪML predispozicija
  - Įgyti sindromai ir patologijos, daugiausia susiję su mieloidinės eilės navikais:
    - Sunkaus laipsnio aplastinė anemija
    - Paroksizminė nakties hemoglobinurija
    - Amegakariocitinė trombocitopenija
    - Įgyta monosomija 7
  - Šeiminiai ŪML ir MDS sindromai:
    - Šeiminis MDS ir ŪML sindromas esant *GATA2* geno mutacijai
    - Šeiminis MDS ir ŪML sindromas esant *CEBPA* geno mutacijoms
    - Šeiminis trombocitų vystymosi sutrikimas, susijęs su *RUNX1* geno mutacija
- Kai kurių genų polimorfizmo atvejais, pvz., *GATA3*, *IKZF1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *TP63* ir kt.

Kol kas galima paaiškinti tik apie 10 proc. visų leukemijos išsivystymo atvejų.

- Predisponuojantys NHL faktoriai:
  - Įgytas imunodeficitas (autoimuninės ligos, ŽIV infekcija)
  - EBV infekcija (endeminiuose limfomų židiniuose Burkito limfoma; limfoproliferacinis sindromas)
  - Įgimtas B ląstelių defektas: su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija, selektyvus IgA/M trūkumas
  - Įgimtas T ląstelių defektas su čiobrialiaukės hiperplazija
  - Bloomo sindromas, Chediak-Higasi sindromas, įgimti T ir B ląstelių defektai: sunkus kombinuotas imunodeficitas, teleangiektazinė ataksija, Wiskotto-Aldricho sindromas

- HL etiologinis veiksnys taip pat nėra žinomas. Manoma, kad šiai ligai prasidėti svarbi EBV, CMV, HSV-6 virusų antigenų stimuliacija, įgimtas imunodeficitas, jungiamojo audinio ligos, chromosomų aberacijos.

### 3. KLINIKINIAI SIMPTOMAI

#### 3.1. Leukemija

Ūminės leukemijos klinikiniai simptomai dažniausiai būna nespecifiniai, tiesiogiai susiję arba su kaulų čiulpu, arba kitų organų infiltracija leukeminėmis ląstelėmis ir simptomais, kylančiais dėl užslopintos normalios hemopoezės.

Dažnas ūminių leukemijų simptomas yra karščiavimas, kuris dažnai būna navikinės kilmės, nesant infekcijos požymių. Tačiau dėl normalios leukopoezės užslopinimo ir susilpnėjusios imuninės funkcijos leukemija sergantys ligoniai būna labai imlūs infekcijoms, todėl liga gali pasireikšti ir sunkia agresyviais eigos infekcija. Infekcijos yra viena dažniausių leukemija sergančių ligonių komplikacijų, galinčių baigtis mirtimi.

Dėl išsivysčiusios anemijos liga gali pasireikšti greitu nuovargiu, galvos svaigimu, fizinio krūvio netoleravimu. Kraujavimo diatezė gali vystytis dėl trombocitopenijos, tačiau dažnai vystosi koaguliopatijos, labiau būdingos ŪML. Promielocitinės leukemijos atveju koaguliopatija gali progresuoti iki diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos sindromo. Šiems ligoniams gana dažnos hemoraginės ir trombotinės komplikacijos.

Daugumai ligonių nustatoma limfadenopatija, hepatosplenomegalija. Retais atvejais leukeminiai blastai infiltruoja sėklides. ŪLL sergantiems vaikams dėl masyvos kaulų čiulpu infiltracijos būdingi kaulų skausmai.

Esant hiperleukocitozei dėl labai didelio cirkuliuojančių blastų skaičiaus gali pasireikšti leukostazės sukelti simptomai – kvėpavimo nepakankamumas, CNS simptomai (galvos skausmas, sutrikusi sąmonė, traukuliai), inkstų funkcijos nepakankamumas. Simptomai būdingesni ŪML, tačiau gali pasireikšti ir ŪLL, esant leukocitozei  $>200 \times 10^9/L$ . Ligoniams su didele naviko mase, ypač ŪLL, dėl hiperurikemijos ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimo yra didelė naviko lizės sindromo rizika, kurio pavojingiausia komplikacija – inkstų funkcijos nepakankamumas.

JMML pasireiškia tik kūdikiams ir mažiems vaikams, amžiaus mediana – 2 metai. Dažnai būna labai žymi hepatosplenomegalija, kartais pasireiškia būdingas odos bėrimas, primenantis atopinį dermatitą.

LML dėl lėtos eigos dažnai diagnozuojama atsitiktinių tyrimų metu. Apžiūrint dažniausiai nustatoma kepenų ir (arba) blužnies padidėjimas, kuris gali būti labai žymus.

**3 lentelė. Pagrindinių ŪLL klinikinių simptomų ir laboratorinių rodiklių pasireiškimo dažnis**

<b>Klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai</b>	<b>Dažnis, proc.</b>
<b>Klinikiniai požymiai</b>	
• Karščiavimas	61
• Hemoragijos (petechijos, purpura, mėlynės)	48
• Kaulų skausmai	23
• Limfadenopatija	50
• Splenomegalija	63
• Hepatosplenomegalija	68
<b>Įtrauktos sistemos</b>	
• Kaulų čiulpai	100
• Priekinis tarpuplautis	10
• Centrinė nervų sistema	5
• Sėklidės	2
• Kita (akys, oda, perikardas, pleura, inkstai, kiaušidės, priapizmas)	<5
<b>Laboratoriniai rodikliai</b>	
• Leukocitų skaičius	
○ <10,0 x 10 <sup>9</sup> /L	53
○ 10,0 – 49,0 x 10 <sup>9</sup> /L	30
○ >50,0 x 10 <sup>9</sup> /L	17
• Hemoglobinas	
○ <70 g/L	43
○ 70 – 110 g/L	45
○ >110 g/L	12
• Trombocitų skaičius	
○ <20,0 x 10 <sup>9</sup> /L	28
○ 20,0 – 99,0 x 10 <sup>9</sup> /L	47
○ >100,0 x 10 <sup>9</sup> /L	25

### 3.2. Limfomos

Limfomų simptomai priklauso nuo to, kurią organizmo vietą pažeidžia liga. Vaikų NHL yra vienas iš agresyviausių greičiausiai augančių navikų. Sergant tam tikromis NHL formomis pastebimas limfmazgių padidėjimas pasireiškia per parą. Sergant HL limfmazgiai didėja palaipsniui.

Dažniausiai limfoma pasireiškia skausmingu paviršinių limfmazgių padidėjimu, tačiau jeigu pažeisti kiti organai, simptomai priklauso nuo pažeisto organo. Pradiniai simptomai dažniausiai yra užsitęsęs kosulys, ryklės, pilvo skausmas, vėmimas. Dažnai padidėję kaklo ir tarpuplaučio limfmazgiai užspaudžia kvėpavimo takus ir viršutinę tuščiąją veną. Tai vadinama viršutinės tuščiosios venos (*v. cava superior*) suspaudimo sindromu, kuriam būdinga dusulys, stridoras, kosulys, disfagija, veido, kaklo tinimas, krūtinės skausmas, veido veninė stazė. Padidėjus virškinamojo trakto limfmazgiams, gali pasireikšti žarnyno nepraeinamumo klinika, būdingas kraujavimas iš virškinamojo trakto, gelta, pykinimas, vėmimas. Gali imituoti apendicitą, mezadenitą. Valdejerio žiedo limfomai būdinga padidėjusios tonzilės, pasunkėjęs kvėpavimas pro nosį, ausų skausmas, užgulimas, galimas prikurtimas. Neretai limfoma išplinta ir pažeidžia kelias limfmazgių grupes ir (arba) kelis organus (kepenis, plaučius, virškinamąjį traktą, odą, CNS ir kt.). Dažnai limfomoms būdingi ir bendrieji simptomai: karščiavimas, naktinis prakaitavimas, nuovargis ir svorio kritimas.

## 4. KLASIFIKACIJA

### 4.1. Leukemijos

#### 4.1.1. Ūminė limfoblastinė leukemija

Remiantis 2016 m. PSO klasifikacijos redakcijos rekomendacijomis, ŪLL klasifikuojama pagal imunofenotipą į B-limfoblastinę leukemiją ir T-limfoblastinę leukemiją, detaliau klasifikuojama pagal molekulinės genetikos radinius.

##### *B-limfoblastinė leukemija / limfoma*

- B-limfoblastinė leukemija / limfoma, kitaip neklasifikuojama
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su būdingomis genetinėmis aberacijomis
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su t(v;11q23.3); *KMT2A* persitvarkymas
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su hiperdiploidija (51 – 65 chromosomos)
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su hipodiploidija (<44 chromosomų)
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
- B-limfoblastinė leukemija / limfoma su t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- Laikinas vienetas: B-limfoblastinė leukemija / limfoma, *BCR-ABL1-like*
- Laikinas vienetas: B-limfoblastinė leukemija / limfoma su *iAMP21* amplifikacija

##### *T-limfoblastinė leukemija / limfoma*

- Laikinas vienetas: Ankstyvų T-limfoidinių pirmtakų limfoblastinė leukemija.

#### 4.1.2. Ūminė mieloblastinė leukemija ir kitos mieloidinės eilės leukemijos ir būklės

Ūminės mieloblastinės leukemijos ir kitų mieloidinės eilės leukemijų ir būklių klasifikacija pagal 2016 m. PSO klasifikacijos redakciją:

##### *ŪML su būdingomis genetinėmis aberacijomis*

- ŪML su t(8;21)(q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1*
- ŪML su inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22), *CBFB-MYH11*
- Ūminė promielocitinė leukemija kartu su *PML-RARA* mutacija
- ŪML su t(9;11)(p21.3;q23.3), *MLLT3-KMT2A*
- ŪML su t(6;9)(p23;q34.1), *DEK-NUP214*
- ŪML su inv(3)(q21.3;q26.2) ir t(3;3)(q21.3;q26.2), *GATA2, MECOM*
- ŪML (megakarioblastinė) su t(1;22)(p13.3;q13.3), *RBM15-MKLI*
- ŪML su *BCR-ABL1* (laikinas vienetas)
- ŪML kartu su *NPM1* mutacija
- ŪML su bialeline *CEBPA* mutacija
- ŪML su *RUNX1* mutacija (laikinas vienetas)

##### *ŪML su mielodisplastiniais požymiais*

##### *Gydymo sukelti mieloidinės eilės navikai*

##### *ŪML, neklasifikuojama kitaip*

- ŪML su minimalia diferenciacija
- ŪML be brendimo požymių
- ŪML su brendimo požymiais
- Ūminė mielomonocitinė leukemija
- Ūminė monoblastinė / monocitinė leukemija
- Eritroidinės eilės leukemija
- Ūminė megakarioblastinė leukemija
- Ūminė bazofilinė leukemija
- Ūminė panmielozė su mielofibroze

##### *Mieloidinė sarkoma*

##### *Mieloidinė proliferacija esant Downo sindromui*

- Praeinanti nenormali mielopoezė (TAM)
- Mieloidinė leukemija, susijusi su Downo sindromu

### 4.1.3. Leukemija su neaiškiu imunofenotipu

Ūminių leukemijų, turinčių ir ŪLL, ir ŪML požymių, klasifikacijos pagal 2016 m. PSO klasifikacijos redakciją santrauka pateikta 4 lentelėje.

#### 4 lentelė. Ūminių leukemijų su neaiškiu imunofenotipu klasifikacija pagal PSO rekomendacijas esant kraujodaros ir limfoidinių audinių navikams

Būklė	Aprašymas
Ūminė nediferencijuota leukemija	Ūminė leukemija, kuri neekspresuoja jokių specifinių limfoidinės ar mieloidinės eilės žymenų
Mišraus fenotipo ūminė leukemija su t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	Ūminė leukemija, atitinkanti mišraus ūminių leukemijų fenotipo kriterijus, kurios blastai turi (9;22) translokaciją arba <i>BCR-ABL1</i> geno aberaciją
Mišraus fenotipo ūminė leukemija su t(v;11q23); <i>KMT2A (MLL)</i> geno aberacija	Ūminė leukemija, atitinkanti mišraus ūminių leukemijų fenotipo kriterijus, kurios blastai turi translokaciją, apimančią <i>KMT2A</i> geną
Mišraus fenotipo ūminė leukemija, B/mieloidinė, nepatikslinkta	Ūminė leukemija, atitinkanti diagnostinius kriterijus, tinkančius ir B, ir mieloidinės eilės fenotipams, kai blastai neturi nei <i>BCR-ABL1</i> , nei <i>KMT2A</i> genų aberacijų
Mišraus fenotipo ūminė leukemija, T/mieloidinė, nepatikslinkta	Ūminė leukemija, atitinkanti diagnostinius kriterijus, tinkančius ir T, ir mieloidinės eilės fenotipams, kai blastai neturi nei <i>BCR-ABL1</i> , nei <i>KMT2A</i> genų aberacijų
Mišraus fenotipo ūminė leukemija, B/T, nepatikslinkta – reta patologija	Ūminė leukemija, atitinkanti diagnostinius kriterijus, tinkančius ir T, ir B-limfoidinės eilės fenotipams
Kitos neaiškios eilės leukemijos	Natūralių kiliųjų limfoblastinė leukemija / limfoma

### 4.1.4. Leukemijos, priklausančios mielodisplazijų / mieloproliferacijų kategorijai, rūšys

- Juvenilinė mielomonocitinė leukemija
- Lėtinė mielomonocitinė leukemija (tik antrinė)
- *BCR-ABL* neigiama lėtinė mieloidinė leukemija

#### 4.1.5. Lėtinė mielogeninė leukemija

Lėtinė mielogeninė leukemija pagal ligos stadiją skirstoma į tris fazes:

- Lėtinė fazė. Kai ligonių periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose blastų skaičius sudaro <10 proc.
- Akceleracijos fazė. Jos metu blastų skaičius periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose būna >10 proc. ir <20 proc.
- Blastinė krizė. Jos metu leukeminių blastų būna >20 proc.

## 4.2. Limfomos

### 4.2.1. Hodžkino limfoma

HL histologinė klasifikacija pagal REAL (angl. *Revised European American Lymphoma*):

- Nodulinė dominuojančių limfocitų HL
- Klasikinė HL
  - Nodulinės sklerozės klasikinė HL
  - Limfocitų turtinga klasikinė HL
  - Mišrių ląstelių klasikinė HL
  - Klasikinė HL (kai nėra limfocitų)

Atsižvelgiant į proceso išplitimą, skiriamos 4 HL stadijos pagal Cotswoldso modifikuotą Ann Arbor klasifikaciją; jos pateiktos 5 ir 6 lentelėse.

#### 5 lentelė. HL stadijos

Stadija	Išplitimas
I	Vieno limfmazgio ar vienos limfmazgių grupės pažeidimas
I <sup>E</sup>	Vieno limfmazgio ar vienos limfmazgių grupės pažeidimas ir pažeistas vienas ekstralimfinis organas
II	Dviejų ar daugiau limfmazgių ar jų grupių pažeidimas toje pačioje diafragmos pusėje
II <sup>E</sup>	Dviejų ar daugiau limfmazgių ar jų grupių pažeidimas toje pačioje diafragmos pusėje ir pažeistas vienas ekstralimfinis organas ar audinys
III	Pažeisti limfmazgiai, esantys abiejose diafragmos pusėse
III <sup>E</sup>	Pažeisti limfmazgiai, esantys abiejose diafragmos pusėse, pažeistas ekstralimfinis organas
III <sup>S</sup>	Pažeisti limfmazgiai, esantys abiejose diafragmos pusėse, blužnis
IV	Difuzinis ar išplitęs vieno ar daugiau ekstralimfinių ar audinių pažeidimas su jų limfmazgių pokyčiais arba be jų



### 6 lentelė. Sergančiųjų HL stadijų papildymas

A	Nėra B simptomų
B	Mažiausiai vienas iš sisteminių simptomų: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nepaaiškinamas svorio kritimas (&gt;10 proc. kūno masės per 6 mėn.)</li> <li>• Nepaaiškinamas nuolatinis karščiavimas &gt;38°C</li> <li>• Naktinis prakaitavimas</li> </ul>
E	Vieno ekstra-limfinio audinio, susijusio su žinoma limfmazgių vieta, įtraukimas

### 4.2.2. Ne Hodžkino limfoma

NHL klasifikacija pateikta 7 lentelėje.

### 7 lentelė. NHL klasifikacija

Subrendusių B ląstelių neoplazmos	Subrendusių T ląstelių ir NK ląstelių neoplazmos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lėtinė limfocitinė leukemija / smulkių limfocitų limfoma</li> <li>• B ląstelių prolimfocitinė leukemija</li> <li>• Blužnies marginalinės zonos limfoma</li> <li>• Plaukuotų ląstelių leukemija</li> <li>• Blužnies B ląstelių limfoma / leukemija, kitaip neklasifikuojama: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ blužnies difuzinė raudonosios pulpos mažų B ląstelių limfoma</li> <li>○ plaukuotų ląstelių variantinė leukemija</li> </ul> </li> <li>• Limfoplazmacitinė limfoma <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Walderstromo makroglobulinemija</li> </ul> </li> <li>• Sunkių grandinių liga <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alfa sunkiųjų grandinių liga</li> <li>○ Gama sunkiųjų grandinių liga</li> <li>○ Miu sunkiųjų grandinių liga</li> </ul> </li> <li>• Plazminių ląstelių limfoma</li> <li>• Kaulų plazmacitoma</li> <li>• Ekstrakaulinė plazmacitoma</li> <li>• Ekstranodinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma</li> <li>• Nodinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T ląstelių prolimfocitinė leukemija</li> <li>• T ląstelių didelių granuliuotų limfocitų leukemija</li> <li>• Lėtinis limfoproliferacinis NK ląstelių sutrikimas</li> <li>• Agresyvi NK ląstelių leukemija</li> <li>• Sisteminė EBV+ T ląstelių limfoproliferacinė vaikų liga</li> <li>• Į vaikciniiforminę <i>hydroa</i> panaši limfoma</li> <li>• Suaugusiųjų T ląstelių leukemija / limfoma</li> <li>• Ekstranodinė NK / T ląstelių limfoma, nosies variantas</li> <li>• Su enteropatija susijusi T ląstelių limfoma</li> <li>• Hepatospleninė T ląstelių limfoma</li> <li>• Poodinė į panikulitą panaši T ląstelių limfoma</li> <li>• <i>Mycosis fungoides</i></li> <li>• Sezary sindromas</li> <li>• Pirminė odos CD30+ T ląstelių limfoproliferacinė liga <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Limfomatoidinė papuliozė</li> <li>○ Pirminė odos anaplastinė didelių ląstelių limfoma</li> </ul> </li> <li>• Pirminė odos agresyvi epidermotropinė CD8+ T ląstelių limfoma</li> <li>• Pirminė odos gama-delta T ląstelių limfoma</li> <li>• Pirminė odos smulki / vidutinė CD4+ T ląstelių limfoma</li> <li>• Periferinė T ląstelių limfoma</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pediatrinė nodinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma</li> <li>● Folikulinė limfoma <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pediatrinė folikulinė limfoma</li> </ul> </li> <li>● Pirminė odos folikulinė limfoma</li> <li>● Mantijos ląstelių limfoma</li> <li>● Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), kitaip neklasifikuojama: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T ląstelėmis / histiocitais turtinga didelių B ląstelių limfoma</li> <li>○ Pirminė CNS DDBLL</li> <li>○ EBV+ senyvo amžiaus žmonių DDBLL</li> </ul> </li> <li>● Limfomatoidinė granuliomatozė</li> <li>● Tarpuplaučio (užkrūčio) didelių B ląstelių limfoma</li> <li>● Intravaskuliarinė didelių B ląstelių limfoma</li> <li>● Pirminė odos DDBLL</li> <li>● ALK+ didelių B ląstelių limfoma</li> <li>● Plazmablastinė limfoma</li> <li>● Pirminė eksudato limfoma</li> <li>● Didelių B ląstelių limfoma, kylanti iš HHV8 susijusios multicentrinės Castlemano ligos</li> <li>● Burkitto limfoma</li> <li>● B ląstelių limfoma, kitaip neklasifikuojama, su DDBLL ir Burkitto limfomos požymiais</li> <li>● B ląstelių limfoma, kitaip neklasifikuojama, su DDBLL ir Hodgkino limfomos požymiais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Angioimunoblastinė T ląstelių limfoma</li> <li>● Anaplastinė didelių ląstelių limfoma, ALK+</li> <li>● Anaplastinė didelių ląstelių limfoma, ALK-</li> </ul>
--	---

Net 90 proc. vaikų NHL sudaro Burkitto limfoma, DDBLL, limfoblastinė limfoma ir anaplastinė didelių ląstelių limfoma (11–14). Likusių 10 proc. sudaro odos, folikulinė ir periferinių T ląstelių limfomos, kurios yra dažnesnės suaugusiems (15, 16).

Pagal proceso išplitimą skiriamos 4 NHL stadijos (St. Jud'o klasifikacija, žr. 8 lentelę).

**8 lentelė. NHL stadijos**

I stadija	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vienas navikas (ekstranodalinis) arba viena pažeista limfmazgių grupė, tarpuplautis ir pilvas.</li> </ul>
-----------	--

II stadija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vienas navikas (ekstranodalinis) su pažeistais regioniniais limfmazgiais</li> <li>• Dvi ar daugiau limfmazgių grupių toje pačioje diafragmos pusėje</li> <li>• Du pavieniai ekstranodiniai navikai su pažeistais regioniniais limfmazgiais toje pačioje diafragmos pusėje</li> <li>• Pirminis virškinimo trakto navikas, dažniausiai ileocekaliniame kampe su pažeistais ar nepažeistais, tarpusavyje susijusiais mezenteriniais limfmazgiais arba pašalintas navikas</li> </ul>
III stadija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Du pavieniai navikai (ekstranodiniai) abiejose diafragmos pusėse</li> <li>• Dvi ar daugiau limfmazgių grupių abiejose diafragmos pusėse</li> <li>• Visi pirminiai intratorakaliniai navikai (tarpuplaučio, pleuros, užkrūčio liaukos)</li> <li>• Visi dideli pirminiai intraabdominaliniai nerezekuojami navikai</li> <li>• Visi paraspinaliniai arba epiduriniai navikai nepaisant kito plitimo</li> </ul>
IV stadija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visa tai, kas išvardyta aukščiau, taip pat CNS ir (arba) kaulų čiulpų pažeidimas</li> </ul>

## 5. DIAGNOSTIKA

Įtariant leukemiją ar limfomą, vaikas iki 18 metų turi būti nedelsiant nukreiptas į gydymo įstaigą turinčią tretinio lygio vaikų hematologijos paslaugų teikimo licenciją, nes nuo diagnostikos ir gydymo kokybės priklauso gydymo rezultatas.

### 5.1. Leukemijos diagnostika

Leukemijos diagnostika ir klasifikavimas grindžiamas kaulų čiulpų ląstelių morfologija, imunofenotipu, citogenetinių tyrimų ir molekulinės genetikos rezultatais.

#### 5.1.1. Privalomi tyrimai

- Klinikinė apžiūra: įvertinama bendra ligonio būklė, periferiniai limfmazgiai, blužnis, kepenys, sėklidės, CNS pažeidimo simptomai (įskaitant akių dugną, esant hiperleukocitozei ( $>100 \times 10^9/L$ ) ir (arba) CNS pažeidimo įtarimui), arterinis kraujospūdis.
- bendras kraujo tyrimas ir leukograma;
- kaulų čiulpų aspiracija ir punktato citomorfologinis tyrimas (esant „sausam“ aspiratui indikuotina trepanobiopsija);
- juosmeninė punkcija ir likvoro citomorfologinis tyrimas (esant indikacijoms ar reikalavimams pagal protokolą – ir imunofenotipavimas);

- imunologinis kaulų čiulpų ląstelių (kai kuriais atvejais, nesant galimybės tyrimui paimti kaulų čiulpų – periferinio kraujo mononuklearų) fenotipo tyrimas;
- citogenetinis (kariotipo nustatymas) ir molekulinės genetikos kaulų čiulpų aspirato tyrimas (pagal gydymui taikomo protokolo reikalavimus);
- tiopurinmetiltransferazės (TPMT) genotipo ir (arba) fenotipo nustatymas (ŪLL atveju);
- kraujo grupės ir Rh faktoriaus nustatymas;
- kreatininas, šlapimo rūgštis, šlapalas, kepenų funkciją atspindintys biocheminiai tyrimai, LDH;
- koagulograma;
- elektrolitų tyrimas;
- serologiniai tyrimai dėl: ŽIV, CMV, HBV, HCV, EBV, sifilio RPR;
- bakteriologiniai, mikologiniai pasėliai pagal indikacijas;
- krūtinės ląstos rentgenograma (įtarus leukemiją būtinas tyrimas prieš taikant bendrąją nejautrą);
- pilvo organų echoskopija;
- širdies echoskopija;
- galvos / kraniospinalinis MRT (jeigu įtariamas išplitimas į CNS);
- sėklidžių echoskopija (jeigu įtariamas išplitimas į sėklides);

Tipavimas pagal ŽLA sistemą, jeigu yra indikacijos (numatant alogeninę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją) konsiliumo sprendimu.

Kiti tyrimai atliekami gydymo metu pagal poreikį, priklausomai nuo gydymo metu išsivysčiusių komplikacijų arba pagal gydymui taikomo protokolo reikalavimus ir rekomendacijas.

### 5.1.2. Ekstramedulinis išplitimas

#### *Centrinė nervų sistema (CNS)*

Išplitimas į CNS klasifikuojamas pagal likvoro randamų blastų ir eritrocitų skaičių, taip pat įvertinant neurologinius klinikinius simptomus:

- **CNS1** Likvoro tepinėlyje citomorfologiškai nerandama blastų, nėra neurologinių simptomų.
- **CNS2** Analizatoriumi likvoro nustatoma  $> 0$  ir  $< 5$  ląstelių/ $\mu\text{L}$  ( $= x 10^6/\text{L}$ ), o tepinėlyje randama blastų. Nėra kitų neurologinių simptomų.
- **CNS3** Analizatoriumi likvoro nustatoma  $\geq 5$  ląstelių/ $\mu\text{L}$  ( $= x 10^6/\text{L}$ ), o tepinėlyje randama blastų ir (arba):
  - yra galvos nervų pažeidimo simptomų, arba
  - atlikus MRT (jeigu atliekama) randami intrakranijiniai židiniai, kuriuos galima traktuoti kaip leukeminių ląstelių infiltratus, arba

- nustatomi židiniai tinklainėje (arba kitose akies vietose), patvirtinti atliekant MRT arba biopsiją (neprivaloma).
- **CNS<sub>t</sub>** (trauminė liumbalinė punkcija). Diagnostinės liumbalinės punkcijos likvoro mėginyje randama  $>10 \times 10^6/L$  eritrocitų.

Skirtingai negu ŪLL, nenustatyta, kad skirtingas ląstelių skaičius CNS būtų ŪML rizikos faktorius, todėl ŪML atveju leukemijos išplitimas į CNS diagnozuojamas, kai likvore nustatoma  $\geq 5$  ląstelių/ $\mu L$  ( $= x 10^6/L$ ), o likvoro tepinėlyje randama blastų ir (arba) esant jau minėtiems CNS pažeidimo simptomams.

### *Sėklidės*

Retais atvejais pasitaiko diagnozuojant ŪLL. Gali būti nustatoma ŪLL recidyvo metu, tačiau taikant gydymą pagal šiuolaikinius chemoterapijos protokolus, recidyvavimas į sėklides labai retas. Nustatomas vienos arba abiejų pusių sėklidžių padidėjimas, sėklidžių infiltracija patvirtinama sėklidžių ultragarsiniu tyrimu. Sėklidžių biopsija nerekomenduojama. Kitoms leukemijoms plitimas į sėklides nebūdingas.

### *Tarpuplautis*

Būdingiausias T-ŪLL, rečiau preB-ŪLL atvejais. Konstatuojamas, kai limfinės masės tarpuplautyje 5-to krūtinės slankstelio lygyje apima daugiau negu 1/3 krūtinės ląstos diametro.

## **5.1.3. Diagnostiniai kriterijai ir tyrimai, atliekami įtariant kai kurių rūšių leukemiją**

### *Jaunatvinė (juvenilinė) mielomonocitinė leukemija*

Diagnostiniai JMML kriterijai pagal PSO rekomendacijas

Minimalūs laboratoriniai diagnostiniai kriterijai (turi būti visi trys):

- Ph-, nerasta *BCR/ABL* translokacijos
- Periferiniame kraujyje monocitozė (monocitų  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ )
- Kaulų čiulpuose blastų  $<20\%$

Patvirtinantys kriterijai (turi būti du ar daugiau kriterijų)

- HbF padidėjimas
- Periferiniame kraujyje randama mieloidinių pirmtakų
- Leukocitozė  $>10,0 \times 10^9/L$
- Patvirtintas mieloidinių pirmtakų kloniškumas

- Padidėjęs mieloidinių pirmtakų jautrumas GM-KSF

### *Lėtinė mielogeninė leukemija*

Beveik visais vaikų LML atvejais nustatoma Ph<sup>+</sup> chromosoma (translokacija t(9;22) *BCR/ABL*). *BCR/ABL* neigiama LML yra ypač reta vaikų amžiuje. Dažniausiai tokiais atvejais diagnozuojama JMML. Diagnozuota *BCR/ABL* neigiama LML turi būti klasifikuojama į mielodisplastinių sindromų / mieloproliferacinių ligų grupę.

### **9 lentelė. LML akceleracijos fazės ir blastinės krizės kriterijai pagal PSO**

<b>Akceleracijos fazė</b>	Diagnozuojama, jeigu nustatomas vienas ar daugiau kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose 10–19 proc. blastų</li> <li>• Periferiniame kraujyje bazofilų <math>\geq 20</math> proc.</li> <li>• Nesukelta gydymo persistuojanti trombocitopenija, <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> arba nepasiduodanti gydymui trombocitozė <math>&gt; 1000 \times 10^9/L</math></li> <li>• Didėjanti blužnis ir leukocitozė, nepasiduodanti gydymui</li> <li>• Citogenetiniai radiniai, patvirtinantys kloninę evoliuciją, pvz., papildomų genetinių aberacijų, kurių neaptikta diagnozuojant lėtinę MML fazę, nustatymas</li> <li>• Megakariocitų sankaupų proliferacija, kartu su žymia retikulino ar kolageno fibroze ir (arba) ryškia granuliocitų displazija</li> </ul>
<b>Blastinė krizė</b>	Diagnozuojama, jeigu nustatomas vienas ar daugiau kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periferiniame kraujyje arba kaulų čiulpuose <math>\geq 20</math> proc. blastų</li> <li>• Ekstramedulinė blastų proliferacija</li> <li>• Didelės blastų sankaupos kaulų čiulpų bioplate</li> </ul>

## **5.2. Limfomų diagnostika**

### **5.2.1. Anamnezė**

- Neaiškios etiologijos karščiavimas  $> 38^\circ C$  per pastarąjį mėnesį
- Naktinis prakaitavimas per pastarąjį mėnesį
- Svorio netekimas ( $> 10$  proc. kūno masės) per pusę metų
- Anoreksija
- Bendras silpnumas
- Niežulys

### 5.2.2. Privalomi tyrimai

- **Laboratoriniai tyrimai**
  - Bendras kraujo tyrimas, leukograma, ENG
  - Kepenų, inkstų funkciją atspindintys rodikliai: ALT, AST, kreatininas, šlapimo rūgštis
  - LDH, albuminas, elektrolitai, fosforas
  - Kraujo grupė ir *Rhesus* faktorius
  - Serologiniai tyrimai dėl: ŽIV, sifilio, hepatitų B ir C, EBV, CMV
  - Koagulograma
  
- **Vaizdiniai tyrimai**
  - Kepenų, blužnies, padidėjusių periferinių limfmazgių echoskopija
  - Tiesinė ir šoninės krūtinės ląstos rentgenogramos
  - Krūtinės ląstos KT su kontrastu
  - Viso kūno pozitronų emisijos tomografija (PET). Privaloma visiems pacientams, kuriems diagnozuota HL
  - Kaklo, pilvo, dubens organų KT su kontrastu (esant indikacijoms)
  - Galvos MRT (esant indikacijoms)
  - Nugaros smegenų MRT (esant indikacijoms)
  - Kaklo, pilvo, dubens organų MRT (esant indikacijoms)
  - Radioizotopinis kaulų skenavimas (esant indikacijoms)
  
- **Limfmazgio ar pažeisto organo biopsija**
  
- **Biopsinės medžiagos histologinis, imunohistocheminis ištyrimas**

### 5.2.3. Kiti tyrimai

- Trepanobiopsija atliekama esant >IIA stadijai (HL).
- EKG, širdies echoskopija, plaučių echoskopija, pleuros, ascito skysčio citologija atliekama esant indikacijoms.
- Įtariant imunodeficitą, atliekamas imunologiniai, genetiniai tyrimai. Papildomi tyrimai atliekami pagal indikacijas.

Limfmazgio ar pažeisto organo biopsija atliekama gydymo įstaigoje, turinčioje tretinio lygio vaikų hematologijos ir vaikų chirurgijos paslaugų licenciją.

#### 5.2.4. Specifiniai Ne Hodžkino limfomos tyrimai

- kaulų čiulpų punkcija ir trepanobiopsija
- kaulų čiulpų tėkmės citometrijos tyrimas
- molekuliniai-hematologiniai tyrimai (labai svarbi ALK geno aberacija (dažniausia translokacija t(2;5)(p23;q23)) sergant didelių anaplastinių B ląstelių limfoma)
- likvoro tyrimas

Tobulėjant molekulinei diagnostikai, atsirandant naujų žinių apie genetinę limfomų etiologiją, taip pat priklausomai nuo taikomo gydymo protokolo reikalavimų, gali būti analizuojami kiti molekuliniai žymenys.

Vaizdiniai tyrimai (KT, MRT) pasirenkami atsižvelgiant į pažeistų limfmazgių grupę ir (arba) vyraujančius klinikinius simptomus.

## 6. GYDYMAS

### 6.1. Bendrosios nuostatos

Leukemija ar limfoma sergantys vaikai gydomi gydymo įstaigose, turinčiose licenciją teikti tretinio lygio vaikų hematologijos gydymo paslaugas pagal Europos Sąjungoje standartizuotus protokolus. Visų rūšių vaikų leukemija ir limfoma gydomos pagal sisteminės kombinuotos chemoterapijos schemas, vadinamuosius gydymo protokolus, kurie dažnai būna ir akademinų klinikinių tyrimų pagrindas. Kai kurių šiuo metu naudojamų protokolų sąrašas pateikiamas 10 lentelėje.

Visų rūšių vaikų leukemija ir limfoma priklauso retų ligų kategorijai, todėl gydymo centrai ir šalys jungiasi į tarptautinius konsorciumus, turinčius savo protokolus. Apibendrinus ir išanalizavus tokio gydymo protokolo / akademinio klinikinio tyrimo rezultatus, remiantis gautais duomenimis, sukuriamas naujas progresyvesnis gydymo protokolas ir pradedamas kitas naujas klinikinis tyrimas. Įrodyta, kad į klinikinius tyrimus įtrauktų ligonių gydymo rezultatai statistiškai patikimai geresni.

Nuo 2016 m. Lietuva yra visateisė Šiaurės šalių vaikų onkohematologų draugijos (angl. *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology*, NOPHO) narė, todėl visų rūšių vaikų leukemija Lietuvoje gydoma pagal bendrus su kitomis NOPHO šalimis protokolus ir rekomendacijas. Šiaurės ir Baltijos šalims bendri gydymo protokolai / vykdomi akademiniai klinikiniai tyrimai skelbiami NOPHO internetinėje svetainėje ([www.nopho.org](http://www.nopho.org)).

Lietuvoje visi ŪLL (nuo 2008 m.) ir ŪML (nuo 2017 m.) sergantys vaikai įtraukiami į šių ligų gydymo protokolus / akademinis klinikinius tyrimus. Duomenys registruojami



tarptautiniuose taikomų protokolų registruose. Taikomų protokolų standartinės gydymo šakos yra patvirtinamos Lietuvos vaikų onkohematologų draugijos (LVOHD) kaip geriausias Lietuvoje prieinamas konkrečios rūšies leukemijos gydymas.

- Vaikai iki 1 metų, kuriems diagnozuota nesubrendusių B-ląstelių ŪLL, gydomi pagal tarptautinį „Interfant-06“ protokolą (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- Vyresni vaikai ( $\geq 1$  iki  $<18$  metų), kuriems diagnozuota nesubrendusių B-ląstelių ir T-ląstelių ŪLL ir kuriems nenustatyta translokacija  $t(9;22)/[BCR/ABL]$  arba kitaip Ph+, gydomi pagal tarptautinį vaikų ir jaunų suaugusių ALLTogether gydymo protokolą (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- $\geq 1$  iki  $<18$  metų vaikai, kuriems nustatyta translokacija  $t(9;22)/[BCR/ABL]$  arba kitaip Ph+, gydomi pagal EsPhALL protokolą (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- Vaikai, kuriems nustatyta subrendusių B-ląstelių ŪLL, gydomi pagal B-Ne Hodžkino limfomos gydymo protokolą (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- Vaikai nuo 0 iki  $<18$  metų, sergantys ŪML, kuriems nenustatyta ūminė promielocitinė leukemija su *PML-RARA* mutacija, gydomi pagal NOPHO-DBH AML 2012 protokolą (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- Vaikai nuo 0 iki  $<18$  metų, kuriems nustatyta ūminė promielocitinė leukemija su *PML-RARA* arba kita retinoidams jautria mutacija, gydomi pagal ICC APL 01 protokolą (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- Vaikai nuo 0 iki  $<18$  metų, kuriems diagnozuota LML, gydomi pagal Vaikų ir jaunų suaugusių iki 18 metų gydymo rekomendacijas (naujausia rekomendacijų versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- JMML sergantys vaikai, gydomi pagal EWOG-MDS (angl. *European Working Group of Myelodysplastic Syndrome in Childhood*) rekomendacijas (naujausia protokolo versija skelbiama [www.nopho.org](http://www.nopho.org) puslapyje).
- Gydymą pagal protokolą skiria gydytojas vaikų hematologas.
- Chemoterapinio gydymo taktika keičiama ar kitas paciento interesus geriau atitinkantis gydymas skiriamas tik gydytojų konsiliumui nusprendus.

Limfomos gydymas yra kompleksinis, jį sudaro chemoterapija, spindulinė terapija, tam tikrais atvejais imunoterapija, taikinių terapija, gali būti taikoma autologinė ar alogeninė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Chirurginė intervencija dažniausiai reikalinga diagnozei nustatyti. Šioje metodikoje aprašomi pagrindiniai, standartiniai gydymo metodai tais atvejais, kai nėra galimybės paciento įtraukti į klinikinį tyrimą (žr. Baigiamąsias nuostatas). Gydymo protokolas apibrėžiamas kaip vykdomo tarptautinio klinikinio tyrimo standartinė šaka.

Šioje metodikoje aprašomas tik gydymas, skiriamas vaikams, kuriems naujai diagnozuota limfoma. Ligai progresuojant, pasireiškiant recidyvui, skiriamas kitas gydymas, kuris neaprašomas šioje metodikoje. Protokolų pavadinimai pateikti pagal galiojančius Metodikų rengimo metu. LVOHD sprendimu gali būti patvirtinami nauji gydymo protokolai.

### 10 lentelė. Limfomų gydymo protokolai

Limfomos tipas	Gydymo protokolai
Hodžkino limfoma	<i>EuroNet-Pediatric Hodgkins Lymphoma – C2</i>
Limfoblastinės limfomos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limfoblastinės B ir T pirmtakų limfomos</li> <li>• Į B ląsteles panašių limfomos</li> </ul>	EURO - LB
Brandžių B ląstelių limfomos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitto limfoma</li> <li>• B – ŪLL</li> <li>• Į Burkitto panašios limfomos (Burkitto like)</li> <li>• Difuzinė didelių B ląstelių limfoma</li> <li>• Pirminė tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PMLBL)</li> <li>• Vaikų amžiaus folikulinė limfoma</li> <li>• Subrendusių B ląstelių limfoma, kitaip neklasifikuojama</li> </ul>	B-NHL BFM <i>Rituximab</i> ir (arba) B-NHL BFM
Didelių ląstelių anaplastinė limfoma	ALCL 2012

Vaikų onkologinėms ligoms gydyti naudojami protokolai nuolatos vystomi ir atnaujinami, todėl šioje metodikoje pateikiamų protokolų sąrašas gali keistis.

### 6.2. Leukemijos gydymo principai

Leukemija sergančių vaikų gydymas skirstomas pagal rizikos grupes, kurios nustatomos remiantis klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis. Rizikos grupė nustatoma įvertinus diagnostinius ir kontrolinius (atliktus gydymo metu pagal gydymui taikomo protokolo nurodymus) kaulų čiulpų aspirato citomorfologinius, imunofenotipavimo, citogenetinius ir molekulinės genetikos tyrimus. Rizikos grupė nustatoma pagal genetines leukeminių ląstelių savybes ir įvertinus pradinį ligos atsaką į gydymą. Paprastai gydant leukemiją skiriamos trys gydymo rizikos grupės: standartinė, vidutinė ir didelė, kurios apibrėžia gydymo intensyvumą. Detalesnė klasifikacija į rizikos grupes nurodoma konkrečiame gydymo protokole.

### 6.2.1. Ūminė limfoblastinė leukemija

ŪLL gydymas trunka, priklausomai nuo taikomo protokolo, 2,0–2,5 metų. Skiriamos gydymo fazės:

- **Indukcija.** Trunka pirmas 28–35 gydymo dienas. Indukcijos fazės tikslas – pasiekti morfologinę remisiją, kuri įvertinama atlikus kaulų čiulpų punktato morfologinius, imunofenotipavimo ir molekulinės genetikos tyrimus indukcijos pabaigoje. Priklausomai nuo taikomo protokolo ir to protokolo remisijos apibrėžimo, remisija konstatuojama 98–100 proc. ligonių.

Šiuolaikiniuose gydymo protokoluose indukcijos metu taikomas gydymas trimis arba keturiais preparatais: (i) kortikosteroidais – prednizolonu arba deksametazonu; (ii) vinkristinu; (iii) asparaginaze; (iv) antraciklinais – doksorubicinu arba daunorubicinu. Be to, skiriamas intratekalinis gydymas metotreksatu (MTX) arba derinant su citarabinu (Ara-C) bei prednizolonu.

- **Konsolidacija.** Tęsiama sisteminė chemoterapija, kurios pagrindinis taikinytis – CNS esančios leukeminės ląstelės ir neuroleukemijos profilaktika.

Konsolidacijos fazėje skiriamas kombinuotas gydymas ciklofosfamidu, Ara-C, asparaginaze, 6-merkaptopurinu (6MP) ir intensyvus lokalus CNS gydymas intratekaline chemoterapija arba derinant su galvos ar kraniospinaline radioterapija.

- **Papildoma palaikomojo gydymo fazė.** Gydymas (ir preparatai) analogiškai kaip ir palaikomojo gydymo metu, tik intensyvesnis.
- **Vėlyva intensifikacija.** Intensyvi chemoterapija, kurios tikslas – kartotinė indukcija ir kartotinė konsolidacija. Gali būti kartojama vieną ar kelis kartus, priklausomai nuo taikomo chemoterapijos protokolo.

Suintensyvinus gydymą į gydymo schemas įtraukiant papildomą palaikomojo gydymo ir vėlyvos intensifikacijos fazes pavyko labai pagerinti ŪLL gydymo rezultatus. Šiose fazėse, šiek tiek pakeitus preparatų dozes ir gydymo schemas, skiriamas gydymas panašus į indukcijos ir palaikomojo gydymo fazėmis taikomą gydymą.

- **Palaikomasis gydymas.** Mažiau intensyvus gydymas, tęsiamas iki 2 ar 3 metų, priklausomai nuo protokolo. Kai kuriuose protokoluose berniukų gydymo trukmė ilgesnė dėl teorinės sėklidžių recidyvo rizikos.

Palaikomojo gydymo auksinis standartas yra geriamas MTX ir 6MP, dažniausiai derinant su steroidų (deksametazono arba prednizolono) ir vinkristino pulsais. MTX ir 6MP dozės yra individualizuotos, priklauso nuo fermento tiopurinmetiltransferazės genetinio polimorfizmo ir koreguojamos pagal ligonio periferinio kraujo hematologinius rodiklius.

- **Lokalus CNS gydymas ir profilaktika.** Dėl hematoencefalinio barjero CNS susidaro nepakankama sistemiškai skiriamų preparatų koncentracija, todėl gydant neuroleukemiją ir profilaktiškai intratekaliai leidžiamas MTX arba trijų preparatų kombinacija (MTX, prednizolonas ir Ara-C). Kai kurie protokolai rekomenduoja galvos ar kraniospinalinį švitinimą. Ligoniams, sergantiems T-ŪLL, ir tiems, kuriems diagnozuota CNS3 ŪLL, taikomas intensyvesnis lokalus CNS gydymas ir profilaktika. Remiantis istoriniais duomenimis, žinoma, kad netaikant CNS profilaktikos 60–70 proc. vaikų išsivysto CNS recidyvai.

### *ŪLL remisijos kriterijai*

Remisija nustatoma įvertinus:

- bendrus klinikinius simptomus – išnykę;
- bendrą kraujo tyrimą – nėra blastemijos;
- kaulų čiulpų aspirato citomorfologiją (blastų skaičius < 5 proc.);
- juosmeninės punkcijos ir likvoro citomorfologinis tyrimas – nėra blastų;

Citomorfologinės remisijos kaulų čiulpuose klasifikacija:

- M1. Blastai sudaro <5 proc. visų kaulų čiulpų aspirato branduolį turinčių ląstelių.
- M2. Blastai sudaro 5–25 proc. visų kaulų čiulpų aspirato branduolį turinčių ląstelių.
- M3. Blastai sudaro  $\geq$ 25 proc. visų kaulų čiulpų aspirato branduolį turinčių ląstelių.

### **6.2.2. Ūminė mieloblastinė leukemija**

ŪML gydymo principai labai panašūs į ŪLL gydymo principus. Kaip ir ŪLL, pagrindinis indukcijos tikslas yra pasiekti klinikinę ir biologinę remisiją greitai sumažinant piktybinių ląstelių skaičių. Maždaug 80 proc. vaikų indukcijos fazėje pasiekama remisija. Skirtingai nuo ŪLL, ŪML atliktų tyrimų rezultatai neparodė esant palaikomojo gydymo teigiamos įtakos gydymo rezultatams.

Ligoniams, kuriems nustatytos didelės rizikos genetinės aberacijos, pvz., monosomija 7, *FLT3/ITD*, monosomija 5 arba 5q-, bei tiems, kuriems nepavyksta pasiekti remisijos po dviejų indukcijos kursų (blogas atsakas į chemoterapiją), rekomenduojama atlikti alogeninę KKLТ. Ligoniams su palankiomis citogenetinėmis aberacijomis arba esant geram atsakui į chemoterapiją alogeninė KKLТ atliekama tik ŪML recidyvo atveju.

Išplitimas į CNS aptinkamas maždaug 15–20 proc. ŪML atvejų. Visi ligoniai gauna konsolidaciją su intratekaliniu Ara-C derinant su didelėmis sisteminėmis Ara-C, kuris gerai penetruoja į likvorą, dozėmis. Galvos švitinimas taikomas tik vaikams, kuriems konstatuojama rezistencinė išplitimo į CNS ligos forma.

Downo sindromą turintiems ligoniams ŪML išplitimas į CNS nustatomas retai. Dėl didelio polinkio į chemoterapijos sukeltas komplikacijas ir didelės toksiškumo rizikos šiems ligoniams skirta CNS profilaktika buvo daug silpnesnė ir be jokių neigiamų pasekmių.

Ūminė promielocitinė leukemija reikšmingai skiriasi nuo kitų ŪML tipų ir pasižymi labai gera prognoze dėl pakankamai gerai išvystytos taikinių terapijos. Promielocitinė leukemija pasižymi savybe sukelti reikšmingų hemoraginių komplikacijų, todėl mirtingumas nuo promielocitinės leukemijos indukcijos fazėje yra maždaug 3 proc. Šia ŪML forma sergantys vaikai gydomi preparatais, skatinančiais nesubrendusių ląstelių diferenciaciją – trans retinoine rūgštimi (ATRA) ir arseno trioksidu.

### 6.2.3. Juvenilinė mielomonocitinė leukemija

JMML yra mažai jautri sistemei chemoterapijai, ją gydant taikoma alogeninė KKLTL; pasveiksta apie 60–70 proc. vaikų.

### 6.2.4. Lėtinė mielogeninė leukemija

LML gydymą labai pakeitė taikinių terapija. Imatinibo mezilatas (Gleevec), tirozinkinazės inhibitorius, specifiskai veikiantis *BCR-ABL* baltymo molekulę, blokuoja fermentinį kaim kurių tirozinkinazių aktyvumą ir sukelia molekulinę LML remisiją.

## 6.3. Limfomų gydymo principai

### 6.3.1. Hodžkino limfoma

Atsižvelgiant į ligos stadiją, naviko tūrį (< ar  $\geq 200$  ml), ENG, pacientai skirstomi į gydymo grupes, kurios pateiktos 11 lentelėje.

**11 lentelė. HL gydymo grupės**

GG – 1	I A/B ir IIA, ENG <30mm/val, naviko tūris <200 ml
GG – 2	IAE/AB ir IIAE, IIB ar IIIA I A/B ir IIA, kai naviko tūris $\geq 200$ ml ir (arba) ENG $\geq 30$ mm/val.
GG – 3	IIEB, IIIEA/B, IIIB ar IV A/B

GYDYMO GRUPĖS 1 (GG – 1) GYDYMAS

Visiems pacientams skiriami du OEPA chemoterapijos blokai, po kurių atliekama gydymo efektyvumo kontrolė (viso kūno PET; vertinamas ankstyvas atsakas į chemoterapiją). Jei atsakas geras, gydymas baigiamas. Jei atsakas nepakankamas, skiriama radioterapija.

#### GYDYMO GRUPIŲ 2 IR 3 (GG – 2 ir 3) GYDYMAS

GG – 2 pacientams skiriami du OEPA ir du COPDAC chemoterapijos blokai.

GG – 3 pacientams skiriami du OEPA ir keturi COPDAC chemoterapijos blokai.

Po dviejų OEPA chemoterapijos blokų atliekama kontrolė (viso kūno PET; vertinamas ankstyvas atsakas į chemoterapiją). Jei gautas adekvatus atsakas, radioterapija neskiriama.

#### OEPA schema

##### **Prednizolonas**

60 mg/m<sup>2</sup>/dienai per os, per 3 kartus

• • • • • • • • • • • • • • •

##### **Vinkristinas**

1,5 mg/m<sup>2</sup> iv, max 2 mg  
1+8+15 dienomis

• • • • • • • • • • • • • • •

##### **Doxorubicinas**

40 mg/m<sup>2</sup>  
Inf. per 6 val.  
1+15 dienomis

• • • • • • • • • • • • • • •

##### **Etopozidas**

125 mg/m<sup>2</sup>  
Inf. per 2 val.  
1-5 dienomis

• • • • • • • • • • • • • • •

Gydymo dienos

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

#### COPDAC schema

##### **Prednizolonas**

40 mg/m<sup>2</sup>/dienai per os, per 3 kartus

• • • • • • • • • • • • • • •

##### **Vinkristinas**

1,5 mg/m<sup>2</sup> iv, max 2 mg  
1+8+15 dienomis

• • • • • • • • • • • • • • •

<b>Dakarbazinas</b>																	
250 mg/m <sup>2</sup>	•	•	•														
Inf. per 30 min.																	
1–3 dienomis																	
<b>Ciklofosfamidą</b>																	
500 mg/m <sup>2</sup>	•							•									
Inf. per 60 min.																	
1+8 dienomis																	
Gydymo dienos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		

Ligos progresas nustatomas, kai liga atsinaujina per pirmus 3 mėn. pabaigus gydymą (chemoterapiją ar radioterapiją).

Ankstyvas recidyvas – kai liga atsinaujina nuo 3 iki 12 mėn. baigus gydymą.

Vėlyvas recidyvas – kai liga atsinaujina praėjus daugiau nei 12 mėn. po gydymo pabaigos.

### 6.3.2. Ne Hodžkino limfoma

#### *Limfoblastinė limfoma*

Limfoblastinės limfomos (limfoblastinių B ir T pirmtakų limfomų, į B ląsteles panašių ląstelių limfomos) gydomos pagal EURO-LB 02 protokolą.

Visiems pacientams skiriama pefazė metotreksatu (MTX) intratekaliai (dozė priklauso nuo amžiaus: <1 m. – 6 mg; nuo 1 iki 2 m. – 8 mg; nuo 2 iki 3 m. – 10 mg; >3 m. – 12 mg) 1 ir 7 gydymo dieną ir prednizolonu (60 mg/m<sup>2</sup>/d per 3 kartus; indukcijos fazę I/a ir indukciją I/b; M blokas. Po M bloko pacientai skirstomi į ligos stadijas (priklausomai nuo atsako į gydymą). Indukcijos fazių gydymas ir M blokas pateiktas 15 ir 16 lentelėse.

#### 12 lentelė. Indukcijos fazė I/a

Prednizolonas ar Metilprednizolonas įv.	60 mg/m <sup>2</sup> /d, įv ar per burną (per 3 kartus), 8–28 dienomis, nuo 29 d. steroidų dozė mažinama.
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d, įv (max dozė 2 mg), 8, 15, 22, 29 dienomis
Doxorubicinas	30 mg/m <sup>2</sup> /d, inf įv per 1 val., 8, 15, 22, 29 dienomis
E. coli asparaginazė	10 000 U/m <sup>2</sup> /d, inf įv per 1 val., 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 dienomis
MTX intratekaliai	<1 m – 6 mg 1 – <2 m – 8 mg

	2 – <3m – 10 mg >3 m – 12 mg 12 ir 33 gydymo dienomis.
--	--

### 13 lentelė. Indukcijos fazė I/b

Ciklofosfamidai	1 000 mg/m <sup>2</sup> /d, inf įv per 1 val., 36 ir 64 dienomis
Citozarai	75 mg/m <sup>2</sup> /d, įv: 38, 39, 40, 41; 45, 46, 47, 48; 52,53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 dienomis.
6-merkaptopurinas	60 mg/m <sup>2</sup> /d, per burną, 36–63 dienomis.
MTX intratekaliai	<1 m. – 6 mg 1 – <2 m. – 8 mg 2 – <3 m. – 10 mg >3 m. – 12 mg 45 ir 59 gydymo dienomis.

### 14 lentelė. M blokas

6-merkaptopurinas	25 mg/m <sup>2</sup> /d., 56 dienas
Didelių dozių MTX	5 g/m <sup>2</sup> /d., inf įv per 24 val., 8, 22, 36, 50 dienomis
Folio r.	15 mg/m <sup>2</sup> , įv., 42, 48, 54 val. po MTX infuzijos
MTX intratekaliai	< 1 m. – 6 mg 1 – <2 m. – 8 mg 2 – <3m. – 10 mg > 3 m. – 12 mg 8, 22, 36, 50 gydymo dienomis.

**I ir II stadijos** pacientams po M bloko skiriamas palaikomasis gydymas geriamaisiais preparatais: 6 – merkaptopurinu kiekvieną dieną ir MTX 1/sav. iki 24 mėn.

**III ir IV stadijos** pacientams skiriamas II reindukcijos protokolas ir palaikomasis gydymas. II reindukcijos protokolas pateiktas 15 ir 16 lentelėse.

### 15 lentelė. II/a reindukcijos protokolas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., įv ar per burną (per 3 kartus), 1–21 dienomis, nuo 22 dienos dozė mažinama.
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d įv. (maksimali dozė 2 mg), 8, 15, 22, 29 dienomis
Doksorubicinas	30 mg/m <sup>2</sup> /d įv inf per 1 val., 8, 15, 22, 29 dienomis
<i>E. coli</i> asparaginazė	10 000 U/m <sup>2</sup> /d, įv inf per 1 val., 8, 11, 15, 18 dienomis

### 16 lentelė. II/b reindukcijos protokolas

Ciklofosfamidai	1 000 mg/m <sup>2</sup> /d., įv inf per 1 val., 36 dieną
Citozarai	75 mg/m <sup>2</sup> /d., įv; 38, 39, 40, 41; 45, 46, 47, 48 dienomis
Tioguaninas	60 mg/m <sup>2</sup> /d., per burną, 36–49 dienomis



MTX intratekaliniai	<1 m. – 6 mg 1 – <2 m. – 8 mg 2 – <3 m. – 10 mg >3 m. – 12 mg 38 ir 45 dienomis.
---------------------	--

Pacientams, kuriems diagnozuotas limfomos plitimas į CNS, skiriama galvos smegenų spindulinė terapija.

### 6.3.2.2. Brandžių B ląstelių limfomos

Brandžių B ląstelių limfomos gydomos pagal B-NHL-BFM – 04 protokolą. Pacientai skirstomi į gydymo grupes, atsižvelgiant į stadiją, LDH, darinio (limfmazgių konglomerato) rezektabilumą. Gydymo grupės pateiktos 17 lentelėje.

#### 17 lentelė. Gydymo grupės

Gydymo grupė	Rezekcija	Stadija ir LDH
R1	Pilna	
R2	Nepilna	I ir II stadija III stadija ir LDH <500 U/l
R3	Nepilna	III stadija ir LDH >500 – < 1 000 U/l IV/B-ŪLL ir LDH <1000 U/l ir CNS neigiamas
R4	Nepilna	III stadija ir LDH ≥1 000 U/l IV/B-ŪLL ir LDH ≥1 000 U/l ir (arba) CNS teigiamas.

B-NHL ir gydymo schema pateikta 18 lentelėje. Tarpuplaučio B-NHL gydymo schema pateikta 19 lentelėje. Esant CNS pažeidimui, papildomai skiriama intratekalinė terapija. leidžiami vaistai.

#### 18 lentelė. N-NHL ir B-ŪLL gydymo schema

R1	A4 ir B4
R2	V A4 B4 A4 B4
R3	V AA24 BB24 CC AA24 BB24
R4	V AA24 BB24 CC AA24 BB24 CC

#### 19 lentelė. Pirminės tarpuplaučio B-NHL gydymo schema

LDH < 500 U/l MTX 1g/m <sup>2</sup> inf per 24 val.	V A24 B24 A24 B24 A24 B24
LDH ≥500 U/l MTX 5 g/m <sup>2</sup> inf per 24 val.	V AA24 BB24 CC AA24 BB24 CC BB24

**20 lentelė. Chemoterapijos blokai:****V prefazė**

Deksametazonas	5 mg/m <sup>2</sup> /d, per burną ar įv per 3 kartus, 1 ir 2 dienomis 10 mg/m <sup>2</sup> /d, per burną ar įv per 3 kartus, 3, 4, 5 dienomis			
Ciklofosfamidą	200 mg/m <sup>2</sup> /d, inf per 1 val., 1 ir 2 dienomis			
MTX / citozarą / prednizoloną ith	Amžius	MTX	Citozarą	Prednizoloną
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo dieną.				

**A4 blokas**

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienas			
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 2 mg), 1 dieną			
Citozarą	150 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 1 val., kas 12 val., 4 ir 5 dieną			
Etopozidas	100 mg/m <sup>2</sup> /d, inf. per 2 val., kas 24 val., 4 ir 5 dieną			
MTX Leukovorinas	1 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 4 val., 1 dieną 15 mg/m <sup>2</sup> , įv 42, 48, 54 val. nuo MTX infuzijos pradžios. Nepakankamai gerai skiriant MTX, leukovarino dozės gali skirtis.			
Ifosfamidą	800 mg/m <sup>2</sup> /d. inf. per 1 val., 1 ir 5 dieną			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozarą	Prednizoloną
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo dieną				

**A24 blokas**

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienas			
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 2 mg), 1 dieną			
Citozarą	150 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 1 val., kas 12 val., 4 ir 5 dieną			
Etopozidas	100 mg/m <sup>2</sup> /d, inf. per 2 val., kas 24 val., 4 ir 5 dieną			
MTX Leukovorinas	1 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 24 val., 1 dieną 15 mg/m <sup>2</sup> , įv 42, 48, 54 val. nuo MTX infuzijos pradžios. Nepakankamai gerai skiriant MTX, leukovarino dozės gali skirtis.			

Ifosfamidaz	800 mg/m <sup>2</sup> /d. inf. per 1 val., 1 ir 5 diena			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozazas	Prednizolonas
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo diena				

### AA24 blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienos.			
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 2 mg), 1 diena			
Citozazas	150 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 1 val., kas 12 val., 4 ir 5 diena			
Etopozidas	100 mg/m <sup>2</sup> /d, inf. per 2 val., kas 24 val., 4 ir 5 diena			
MTX Leukovorinas	5 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 24 val., 1 diena 30 mg/m <sup>2</sup> įv 42 val. nuo MTX infuzijos pradžios, 15 mg/m <sup>2</sup> , įv 48, 54 val. nuo MTX infuzijos pradžios. Nepakankamai gerai skiriant MTX, leukovarino dozės gali skirtis.			
Ifosfamidaz	800 mg/m <sup>2</sup> /d. inf per 1 val., 1 ir 5 diena			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozazas	Prednizolonas
	<1m.	6	16	4
	1 – <2m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3m.	12	30	10
1 gydymo diena.				

### B4 blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienos			
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 2 mg), 1 diena			
Doksorubicinas	25 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 1 val., kas 24 val., 4 ir 5 diena			
MTX Leukovorinas	1 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 4 val., 1 diena 15 mg/m <sup>2</sup> , įv 42, 48, 54 val. nuo MTX infuzijos pradžios. Nepakankamai gerai skiriant MTX, leukovarino dozės gali skirtis.			
Ciklofosfamidaz	200 mg/m <sup>2</sup> /d. inf per 1 val., 1 ir 5 diena			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozazas	Prednizolonas
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6

	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo dieną				

### B24 blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienos.			
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 2 mg), 1 dieną			
Doksorubicinas	25 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 1 val., kas 24 val., 4 ir 5 dieną			
MTX Leukovorinas	1 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 24 val., 1 dieną 15 mg/m <sup>2</sup> , įv 42, 48, 54 val. nuo MTX infuzijos pradžios. Nepakankamai gerai skiriant MTX, leukovarino dozės gali skirtis.			
Ciklofosfamidą	200 mg/m <sup>2</sup> /d. inf. per 1 val., 1 ir 5 dieną			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozaras	Prednizolonas
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo dieną				

### BB24 blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d, per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienos			
Vinkristinas	1,5 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 2 mg), 1 dieną			
Doksorubicinas	25 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 1 val., kas 24 val., 4 ir 5 dieną			
MTX Leukovorinas	5 mg/m <sup>2</sup> , inf. per 24 val., 1 dieną 30 mg/m <sup>2</sup> įv 42 val. nuo MTX infuzijos pradžios, 15 mg/m <sup>2</sup> , įv 48, 54 val. nuo MTX infuzijos pradžios. Nepakankamai gerai skiriant MTX, leukovarino dozės gali skirtis.			
Ciklofosfamidą	200 mg/m <sup>2</sup> /d. inf. per 1 val., 1 ir 5 dieną			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozaras	Prednizolonas
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo dieną				

### CC blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienos
Vindesinas	3 mg/m <sup>2</sup> įv. (max. dozė 5 mg), 1 dieną

Citozaras	3 g/m <sup>2</sup> , inf. per 13 val., kas 12 val., 1 ir 2 dieną			
Etopozidas	100 mg/m <sup>2</sup> /d, inf. per 2 val., kas 24 val., 3, 4 ir 5 dieną (iš viso 5 dozes)			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozaras	Prednizolonas
	<1 m.	6	16	4
	1 – <2 m..	8	20	6
	2 – <3 m	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 gydymo dieną				

### 6.2.3. Didelių ląstelių anaplastinė limfoma

Didelių ląstelių anaplastinė limfoma gydoma pagal ALCL 2012 protokolą. Skiriami chemoterapijos blokai: prefazė; AM, BM, AM, BM, AM, BM.

#### Prefazė:

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 3 kartus, nuo 1 iki 5 dienos			
Vinblastinas	6 mg/m <sup>2</sup> įv, 1, 8, 15 dienomis			
MTX/ARA-C/PRED ith	Amžius	MTX	Citozaras	Prednizolonas
	<1m.	6	16	4
	1 – <2 m.	8	20	6
	2 – <3 m.	10	26	8
	≥3 m.	12	30	10
1 ir 14 gydymo dieną				

#### AM chemoterapijos blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 2 kartus, nuo 1 iki 5 dienos
Etopozidas	100 mg/m <sup>2</sup> , in per 2 val., kas 24 val., 4 ir 5 dieną
MTX Leukvarinas	3 g/m <sup>2</sup> , inf. per 3 val., 1 dieną
Ifosfamidą	800 mg/m <sup>2</sup> /d. inf. per 1 val., nuo 1 iki 5 dienos
Citozaras	150 mg/m <sup>2</sup> inf. per 1 val. kas 12 val., 4 ir 5 dienomis

#### BM chemoterapijos blokas

Deksametazonas	10 mg/m <sup>2</sup> /d., per 2 kartus, nuo 1 iki 5 dienos
MTX Leukovorinas	3 g/m <sup>2</sup> , inf. per 3 val., 1 dieną
Ciklofosfamidą	200 mg/m <sup>2</sup> /d. inf. per 1 val., nuo 1 iki 5 dienos
Doksorubicinas	25 mg/m <sup>2</sup> inf. per 1 val., 4 ir 5 dienomis

Pacientai, kuriems diagnozuotas CNS pažeidimas, gydomi pagal B-NHL BFM protokolą (esant CNS pažeidimui).

## 7. PAGRINDINIAI CHEMOTERAPIJAI NAUDOJAMI PREPARATAI

### 7.1. Antraciklinai

Antraciklinai yra priešvėžiniai junginiai, priskiriami antibiotikams. Antraciklinai sustabdo ląstelių dalijimąsi, sutrikdydami DNR struktūrą, ir taip neleidžia atlikti jai savo funkcijos. Antraciklinai pažeidžia ir sveikų ląstelių DNR, nuo to priklauso pagrindiniai antraciklinų šalutiniai simptomai.

Komplikacijos: mielosupresija, citostatinė enteropatija, mukozitas, alopecija. Ekstravazacija sukelia sunkią paodinių audinių nekrozę. Dėl ląstelių DNR pažeidimo gali sukelti antrinio vėžio, dažniausiai mieloidinės eilės, išsivystymą. Miokardo pažeidimas ir negrįžtamos kardiopatijos išsivystymas, rizika priklauso nuo preparatų dozės ir reikšmingai padidėja kumuliacinei dozei viršijus 300 mg / m<sup>2</sup>. Rekomenduojama neviršyti 450–550 mg/m<sup>2</sup> kumuliacinės dozės.

Sąveika su kitais preparatais: ciklofamidą gali didinti doksorubicino koncentraciją. Eritromicinas gali didinti doksorubicino toksiškumą.

### 7.2. Asparaginazė

Fermentas, suardantis amino rūgštį asparaginą. Leukeminiai blastai, skirtingai nuo sveikų ląstelių, nesintetina asparagino, todėl asparaginazė sukelia jų žūtį. Praeina hematoencefalinį barjerą, todėl sunaikina ir likvoro esantį asparaginą.

Komplikacijos: alerginės reakcijos, pasireiškiančios kylančiomis karščio bangomis, odos bėrimu, gali sukelti anafilaksinę reakciją. Gali sukelti pykinimą, pilvo skausmus, krešėjimo sistemos sutrikimą, hiperglikemiją, pankreatitą, trumpalaikius CNS išemijos priepuolius ir traukulius.

Sąveika su kitais preparatais: skiriant kartu su gliukokortikoidais didėja krešėjimo parametų sutrikimo rizika. PEG-asparaginazė gali didinti kitų vaistų toksiškumą pažeisdama kepenų funkciją.

### 7.3. Ciklofosfamidai

Ciklofosfamidai yra neaktyvi preparato forma, kuri kepenyse, dalyvaujant citochromui P450, biotransformuojama iki aktyvaus alkilinančio metabolito fosforamido. Šis metabolitas stabdo greitai proliferuojančių ląstelių augimą įsiterpdamas į DNR grandinę.

Komplikacijos: ciklofosfamido dozė ribojantis poveikis yra kaulų čiulpų funkcijos slopinimas ir miokardotoksiškumas. Giliausia mielosupresija išsivysto po 8–15 dienų nuo infuzijos. Ciklofosfamido skilimo produktai toksiškai veikia šlapimo pūslės gleivinę ir gali sukelti hemoraginį cistitą. Norint apsaugoti šlapimo pūslės gleivinę nuo pažeidimo skiriamas didelę ciklofosfamido dozę kartu skiriamas ir antidotas mesna ir didelis apimties lašinė skysčių infuzija. Dažniausios kitos komplikacijos – pykinimas ir vėmimas, viduriavimas, mukozitas, anoreksija, alopecija ir sterilumas. Retai gali sukelti plaučių fibrozę, SIADH, anafilaksinę reakciją, būti antrinių navikų priežastis. Kardiotoksiškumas gali pasireikšti po didelių dozių ciklofosfamido, dažniausiai pasireiškia kaip širdies nepakankamumas, miokardo nekrozė ir hemoraginis miokarditas. Šios komplikacijos gali būti mirtinos.

Sąveika su kitais preparatais: fenitoinas, fenobarbitalis, rifampicinas ir kiti preparatai, stipriai aktyvinantys CYP2B6 gali didinti ciklofosfamido sukeltamų komplikacijų riziką.

### 7.4. Citarabinas

Citarabino aktyvūs metabolitai slopina DNR polimerazę, įsiterpia į DNR ir taip slopina DNR sintezę. Praeina hematoencefalinį barjerą. Apie 80 proc. išsiskiria iš organizmo su šlapimu.

Komplikacijos: mielosupresija, labiausiai pasireiškianti leukocitų ir trombocitų skaičiaus sumažėjimu. Kiti šalutiniai požymiai: pykinimas, vėmimas, mukozitas, anoreksija, alopecija, odos bėrimas, kepenų funkcijos sutrikimas. Dažnas į gripą panašus sindromas, pasireiškiantis febrilia temperatūra, bėrimu, raumenų ir kaulų skausmu. Didelės dozės gali sukelti konjunktyvitą, hepatitą, neurologinius simptomus, įskaitant somnolenciją, periferinę neuropatiją, ataksiją. CNS toksiškumas dažniausiai grįžtamas. Keratito ir keratokonjunktyvito profilaktikai rekomenduojami kortikosteroidų lašai į akis.

### 7.5. Gliukokortikosteroidai

Gliukokortikoidai (prednizolonas, deksametazonas) yra labai svarbūs gydant ŪLL. Pasyvios difuzijos būdu per membraną patenka į ląstelę, jungiasi prie gliukokortikosteroidų receptorių, ir toks kompleksas patenka į ląstelės branduolį. Ląstelės branduolyje įtraukiamas į įvairius metabolinius procesus aktyvindamas arba slopindamas nuo gliukokortikosteroidų receptorių priklausomus genus. Tokiu būdu sukelia leukeminių blastų apoptozę. Priklausomai nuo

protokolo, prednizolonas gali būti skiriamas intratekaliai neuroleukemijos profilaktikai ir (arba) gydymui.

Komplikacijos: hiperglikemija ir gliukozurija, svorio augimas, nutukimas, didėjantis KMI, sulėtėjęs linijinis augimo kilimas. Hirsutizmas. Skysčių ir druskų susilaikymas ir hipertenzija. Kaulinio audinio metabolizmo sutrikimas, kaulų avaskulinės nekrozės išsivystymas. Imunosupresija ir padidėjusi infekcijos rizika. Gliukokotrikosteroidai gali iš pradžių maskuoti infekcijos ir ūminės pilvo organų patologijos simptomus. CNS dirglumas su grįžtamu skilvelių ir smegenų žievės vagų padidėjimu, praeinantys elgsenos ir neuropsichiatriniai simptomai. Dirglumas. Degeneraciniai hipokampo pakitimai su galimu ilgalaikiu atminties sutrikimu. Trombembolinės komplikacijos. Steroidų nutraukimo sindromas.

Sąveika su kitais preparatais: CYP3A4 fermentinės sistemos kepenyse suaktyvinimas, dėl kurio gali intensyvėti kitų preparatų metabolizmas.

## 7.6. Metotreksatas

Foliatų analogas, slopinantis fermentą dihidrofoliatreduktazę, kuri svarbi verčiant folio rūgštį į tetrahidrofoliatą, ir kai kuriuos fermentus, dalyvaujančius purinų *de novo* sintezėje. Slopindamas tetrahidrofolio rūgšties susidarymą, metotreksatas slopina DNR, RNR ir baltymų sintezę. Metotreksato poligliutamatiniai metabolitai didina fermentų, kuriuos inhibuoja metotreksatas, afinitetą. Metotreksato citotoksiškumas labai priklauso nuo absoliučios metotreksato koncentracijos ir ekspozicijos trukmės.

Apie 50 proc. jungiasi su baltymais. Blogai rezorbuojamas iš virškinimo trakto. Gerai pasiskirsto organizmo skysčiuose. Gali akumuliuotis, trečiojo tarpo skysčių sektoriuose (pvz., ascito ar pleuros skystyje), o tai gali reikšmingai paveikti metotreksato farmakokinetiką. Skiriasi daugiausia per inkstus vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekretuojamas proksimaliniuose inkstų kanalėliuose. Maždaug 1/3 metabolizuojamas kepenyse. Intraveninis metotreksatas blogai patenka į likvorą, likvoro susidaro tik apie 3 proc. serumo koncentracijos.

Komplikacijos: didelių metotreksato dozių infuzija gali sukelti sunkias ir potencialiai gyvybei pavojingas komplikacijas. Inkstų funkcijos sutrikimas didina metotreksato toksiškumą, todėl prieš skiriant metotreksatą labai svarbu nustatyti kreatinino reikšmę. Dažnos komplikacijos: pykinimas, vėmimas, anoreksija, viduriavimas, mielosupresija, mukozitas, fotosensibilizacija. Retos komplikacijos: galvos svaigimas, nuovargis, neryškus matymas, alerginės reakcijos, alopecija, folikulitas, inkstų toksiškumas, leukoencefalopatija, traukuliai, plaučių pažeidimas, odos hiperpigmentacija, progresuojantis CNS pažeidimas.



## 7.7. Tiopurinai

6-merkaptopurinas ir 6-tioguaninas yra vieni svarbiausių vaikų ŪLL gydymui naudojamų preparatų, įtrauktų į ŪLL gydymo schemas jau daugiau nei prieš 50 metų. Svarbiausi susidarantys citotoksiniai šių preparatų metabolitai yra 6-tioguanino nukleotidai, kurie įsiterpia į DNR ir pažeidžia DNR grandinę sutrikdydami DNR klaidų atitaisymo mechanizmą. Fermentas tiopurinmetiltransferazė yra svarbus fermentas, dalyvaujantis farmakokinetiniuose ir farmakodinaminiuose procesuose, lemiančiuose tiopurinų efektyvumą ir sukeliama toksiškumą.

### 7.7.1. 6-merkaptopurinas

Geriamas preparatas. Farmakodinamika ir farmakokinetika labai individuali, todėl skirtingų pacientų dozės gali labai skirtis. Dozės koreguojamos kiekvienam pacientui individualiai priklausomai nuo sukeltos mielosupresijos – palaikomojo gydymo fazės metu reguliariai, kartą per savaitę, monitoruojamas leukocitų, neutrofilų, trombocitų skaičius. Geriamas reguliariai kartą per dieną, derinant prie mitybos ir cirkadinio ritmo.

Komplikacijos: pagrindinis toksiškumas yra mielosupresija, sukianti leukopeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Hepatotoksiškas. Polinkis į hepatotoksiškumą labai individualus ir gali pasireikšti vartojant bet kokią dozę, bet dažniausiai tais atvejais, kai preparato dozė viršija 75 mg/m<sup>2</sup>/d. Apskritai toksiškumo išsivystymas ir laipsnis dažniausiai priklauso nuo dozės. Gali didinti didelių dozių metotreksato sukeltą kaulų čiulpų toksiškumą.

Sąveika su kitais preparatais: kartu su 6-merkaptopurinu neturėtų būti skiriamas alopurinolis, nes alopurinolis slopina fermentą ksantinoksidazę ir didina 6-merkaptopurino sukiamą toksiškumą. Veikia sinergistiškai su metotreksatu, todėl palaikomojo gydymo fazėje pasireiškus mielotoksiškumui turi būti kartu koreguojamos abiejų preparatų dozės, o ne nutraukiamas vienas kuris nors iš šių preparatų vartojimas.

### 7.7.2. 6-tioguaninas

Geriamasis preparatas, savo savybėmis, sukiamu poveikiu ir toksiškumu labai panašus į 6-merkaptopuriną. Geriamas reguliariai kartą per dieną, derinant prie mitybos ir cirkadinio ritmo.

Komplikacijos: pagrindinis toksiškumas yra mielosupresija, sukianti leukopeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Hepatotoksiškas. Gali būti susijęs su venookliuzinės ligos išsivystymu, ypač ligojams, kuriems nustatytas žemas fermento tiopurinmetiltransferazės aktyvumas.

Sąveika su kitais preparatais: venookliuzinės ligos išsivystymo rizika gali didėti kartu vartojant kortikosteroidus.

## 7.8. Vinkristinas

Alkaloidų grupės preparatas, išskiriamas iš *Vinca rosea Linn* (žiemė) rūšies augalų. Jungiasi prie tubulino, suardo mikrotubulių struktūrą ir sustabdo ląstelės ciklą metafazėje. Vidutinis pasiskirstymo pusperiodis – 5 min., o tai rodo labai greitą pasiskirstymą į audinius. Vidutinis eliminacijos pusperiodis – apie 17 valandų. Daugiausia šalinamas per kepenis. Blogai patenka į likvorą.

Komplikacijos: ekstravazacija sukelia vietinę audinių nekrozę. Periferinė neuropatija, pasireiškianti žandikaulių, raumenų, pilvo skausmais, vidurių užkietėjimu, paralitiniu žarnų nepraeinamumu, raumenų silpnumu, pareze, periferinėmis parestezijomis, giliųjų sausgyslinių refleksų susilpnėjimu. Traukuliai, sutrikusi antidiurezinio hormono sekrecija. Alopeciją sukelia retai. Retai gali sukelti lengvo laispnio trumpalaikę mielosupresiją.

## 7. STEBĖSENA

Pasiekus remisiją, pacientai stebimi 5 metus dėl ligos atsinaujinimo, vėliau – esant poreikiui dėl atokiųjų gydymo sukeltų komplikacijų. Stebėseną koordinuoja gydytojas vaikų hematologas, tačiau joje dalyvauja daugiadisciplinė įvairių sričių specialistų komanda.

### 7.1. Leukemijos

21 lentelė. Stebėsenos po leukemijos gydymo schema

	Baigus gydymą	Pirmi metai	Antri metai	Treti metai	Ketvirtieji metai	Penktieji metai	Pastabos
Psichosocialinė anamnezė	X	X	X	X	X	X	Mokykla, laisvalaikis, partnerystė, darbas
Ūgis ir svoris	X	X	X	X	X	X	Ar dažniau brendimo periodu
Metabolinis s.: KMI, liemens ir klubų apimtis, lipidai	X						Mažiausiai kartą stebėjimo periodu
Lytinis brendimas: Tanner st.,	X	X	X	X	X	X	Ar dažniau brendimo periodu

sėklidžių dydis, menstruacijos							
Širdies f-ja: EKG, š. echo	X						+prasadėjus brendimui, +nėštumas, +profesionalus sportas
AKS	X	X	X	X	X	X	
Plaučiai: klinikinis ištirimas	X	X	X	X	X	X	
Inkstų f-ja: BŠT, kreatininas, GFG	X					X	
Kepenų f-ja: ALT, ŠF, bilirubinas, hepatitų serologija	X						
Klausa: klinikinis ištirimas	X						
Rega: klinikinis ištirimas	X						
Raumenų ir skeleto sistema: klinika, skausmas, lūžiai	X	X	X			X	
Dantys: klinikinis ištirimas	X						

## 7.2. Hodžkino limfoma

22 lentelė. Stebėsenos po Hodžkino limfomos gydymo schema:

	Metai				
	Pirmi	Antri	Treti	Ketvirtii	Penkti
Klinikinis ištirimas	4–8 k.	4–8 k.	4 k.	2 k.	2 k.
Išsamus kraujo tyrimas, ENG	4 k.	4 k.	2 k.	2 k.	2 k.
Plaučių funkcijos tyrimas	1 k.	Individualiai			
Pilvo organų echoskopija	4 k.	4 k.	2 k.	2 k.	2 k.
Pažeistų limfmazgių / organų MRT	2–4 k.	1–2 k.	1–2 k.	1–2 k.	1–2 k.

Krūtinės ląstos KT (esant plaučių pažeidimams)	2 k.	1 k.	Individualiai	Individualiai	individualiai
EKG / širdies echoskopija		1 k.			1 k.
Po kaklo radioterapijos: fT4, TSH, TG	1 k.	1 k.	1 k.	1 k.	1 k.
Viso kūno PET	Tik įtariant ligos recidyvą				

### 7.3. Ne Hodžkino limfoma

#### 7.3.1. Limfoblastinė Ne Hodžkino limfoma

23 lentelė. Stebėsenos po Ne Hodžkino limfomos gydymo schema:

	I metai				II metai			III metai		IV–V metai	
	3	6	9	12	4	8	12	6	12	6	12
Klinikinis ištyrimas, išsamus kraujo tyrimas, LDH	Kas 1 mėn.				Kas 2 mėn.			Kas 3 mėn.		x	x
Vaizdiniai tyrimai	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Širdies echoskopija	Per 3 mėn. pasibaigus gydymui				Vėliau kas 2 m.						
Inkstų funkcija	Kas 6 mėn.				Kas 6 mėn.			1 k. / m.		1 k. / m.	

#### 7.3.2. Didelių anaplastinių ląstelių limfoma

24 lentelė. Stebėsenos po didelių anaplastinių ląstelių gydymo schema:

	I–II metai				>II–III metai	>III–V metai
	3 sav.	12 sav.	24–26 sav.	Kas 3 mėn.		
Klinikinis ištyrimas, išsamus kraujo tyrimas, LDH	x	x	x	x	Kas 4 mėn.	Kas 6 mėn.
Minimali liktinė liga (ALK)	x	x	x	12 ir 24 mėn.		
Vaizdiniai tyrimai (tiesinė krūtinės ląstos	x	x	x	x	Kas 4 mėn.	Kas 6 mėn.

ro; pilvo organų echoskopija)						
Širdies echoskopija		x	x		Kas 3 metus	Kas 3 metus

Papildomi vaizdiniai tyrimai pasirenkami atsižvelgiant į klinikinius simptomus.

## 8. BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

Remiantis Europos onkologinėmis ligomis sergančių vaikų sveikatos priežiūros standartais ([www.siope.eu](http://www.siope.eu)), geriausi pasveikimo rezultatai pasiekiami vaiką įtraukiant į akademinę klinikinę tyrimą (gydymo efektyvumo tyrimą) ir gydant vadovaujantis klinikinio tyrimo protokolu, todėl siektina, kad kiekvienas Lietuvos vaikas, susirgęs leukemija ar limfoma, būtų gydomas įtraukiant jį į atitinkamą klinikinę tyrimą.

Nuo 2016 m. Lietuva tapo visateise Šiaurės šalių vaikų onkohematologijų draugijos nare (angl. *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology*, NOPHO). Šiaurės ir Baltijos šalims bendri gydymo protokolai / vykdomi akademiniai klinikiniai tyrimai skelbiami NOPHO internetinėje svetainėje ([www.nopho.org](http://www.nopho.org)).

Lietuvoje per metus leukemija diagnozuojama vidutiniškai 15–20 vaikų, limfoma diagnozuojama 7–12 vaikų. Vaikų šalyje nuolat mažėja. Lietuvoje tikslinga vaikų leukemijos ir limfomos diagnostiką, pradinį aktyvų gydymą, išsivysčiusį recidyvą ir gydymui atsparias ligos formas, kurioms dažnai reikalinga KKLТ, koncentruoti VULSK kaip valstybės deleguotoje gydymo įstaigoje narystei Europos referencijos centrų tinkle Vaikų onkologijos srityje (<http://paedcan.ern-net.eu>). Siekiant įgyvendinti tęstinės sveikatos priežiūros principus (angl. *shared care*), apibrėžtus Europos onkologinėmis ligomis sergančių vaikų sveikatos priežiūros standartuose, ir užtikrinti pacientams gydymo prieinamumą kuo arčiau gyvenamosios vietos, tam tikras gydymas gali būti skiriamas arčiausiai esančioje gydymo įstaigoje, turinčioje licenciją teikti tretinio ar antrinio lygio vaikų hematologijos paslaugas pagal pagrindinio centro rekomendacijas.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Anaplastinių didelių ląstelių limfomos gydymo protokolas: ALCL 2012.
2. B-NHL BFM 04 gydymo protokolas.
3. Borowitz, M.J., et al., Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*, 2015. **126**(8): p. 964-71.
4. Brousse N, Vasiliu V, Michon J et al. Pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Ann Pathol*. 24:574-586. 2004.
5. Cairo MS, Raetz E, Lim MS, et al. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer*. 45:753-769. 2005.
6. Cheung, Y.T., et al., Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *Lancet Haematol*, 2016. **3**(10): p. e456-e466.
7. Donadieu, J., et al., Prognostic study of continuous variables (white blood cell count, peripheral blast cell count, haemoglobin level, platelet count and age) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Analysis Of a population of 1545 children treated by the French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). *Br J Cancer*, 2000. **83**(12): p. 1617-22.
8. Dupuis, L.L., et al., Anxiety, pain, and nausea during the treatment of standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective, longitudinal study from the Children's Oncology Group. *Cancer*, 2016. **122**(7): p. 1116-25.
9. Edited by E. J. Estlin, R. J. Gilbertson, R. F. Wynn. *Scientific Principles and Clinical Practise. Pediatric Hematology and Oncology*. 2009.
10. Edited by S. Bailey, R. Skiner. *Paediatric Haematology and Oncology. Oxford specialist handbooks in pediatrics*. 2009
11. Escherich, G., et al., Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 298-308.
12. Gaynon, P.S., et al., Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 285-97.
13. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 9:459-465.2007.
14. Hochber J, Waxman IM, Kelly KM et al. Adolescent non Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol*. 144:24-40.2009.
15. Hodžkino limfomos gydymo protokolas: EuroNet-PHL-C2.
16. den Hoed, M.A., et al., Aggravated bone density decline following symptomatic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2015. **100**(12): p. 1564-70.

17. Hough, R., et al., Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Haematol*, 2016. **172**(3): p. 439-51.
18. Imbach P., Kuhne Th., Arceci R. *Pediatric Oncology. A Comprehensive Guide*. 2006
19. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *ASH Education Book. Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009 (1): 523-31.
20. Kamps, W.A., et al., Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 309-19.
21. Katz, A.J., et al., Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*, 2015. **26**(11): p. 1627-42.
22. Limfoblastinės limfomos gydymo protokolas. EURO-LB-02.
23. Mitchell, C., et al., Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 406-18.
24. Mitchell, H.R., et al., Prospective, longitudinal assessment of quality of life in children from diagnosis to 3 months off treatment for standard risk acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group study AALL0331. *Int J Cancer*, 2016. **138**(2): p. 332-9.
25. Moricke, A., et al., Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 265-84.
26. Mulrooney, D.A., et al., Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*, 2016. **164**(2): p. 93-101.
27. Oskarsson, T., et al., Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*, 2016. **101**(1): p. 68-76
28. Ragelienė L. *Vaikų hematologija*. Vilnius. 2002.
29. Schmiegelow, K., et al., Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2010. **24**(2): p. 345-54.
30. Schmiegelow, K., et al., Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(6): p. e231-9.
31. Schwab, C., et al., EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): genetic profile and clinical implications. *Blood*, 2016. **127**(18): p. 2214-8.
32. Setty BA, Termuhlen AM. Rare pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 5:163-168. 2010
33. Swerdlow SH. *Pediatric follicular lymphomas, marginal zone lymphomas, and marginal zone hyperplasia*. *Am J Clin Pathol*. 122 Suppl:S98-S109. 2004

34. Toft, N., et al., Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2017.
35. Vora, A., et al., Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(3): p. 199-209
36. Zaliova, M., et al., Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica*, 2016.
37. Wolthers, B.O., et al., Asparaginase-associated pancreatitis: a study on phenotype and genotype in the NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia*, 2017. **31**(2): p. 325-332.
38. Wolthers, B.O., et al., Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*, 2017.
39. Wood WA., Lee SJ., malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. *Blood*. 2011; 117(22): 5803-5815.