

**DO MINISTERSTWA ZDROWIA
DEPARTAMENT POLITYKI ZDROWOTNEJ**

Nazwa programu:

**NARODOWY PROGRAM ZWALCZANIA CHOROÓB
NOWOTWOROWYCH 2005**

Nazwa zadania:

**WDROŻENIE PROGRAMU KONTROLI JAKOŚCI W
DIAGNOSTYCE NIEZIARNICZYCH CHŁONIAKÓW
ZŁOŚLIWYCH U DZIECI**

Program ogólnopolski: koordynator prof.dr hab. Alicja Chybicka

Wnioskowana kwota : 351 700 PLN

Prof.dr hab. Alicja Chybicka

Kierownik Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii

Dziecięcej Akademii Medycznej Wrocław

Ul. Bujwida 44,50-345 Wrocław tel/fax: 071 3282040; email:klin@pedhemat.am.wroc.pl

Wrocław 2005

Program kontroli jakości w diagnostyce niezziarniczego chłoniaka złośliwego

II. Streszczenie Cel

główny:

- Poprawa wyników leczenia dzieci z niezziarniczym chłoniakiem złośliwym Cele szczegółowe:

- Zmniejszenie toksyczności i późnych następstw leczenia.
- Zredukowanie kosztów leczenia

Elementy realizacji programu:

I etap realizacji programu - - finansowanie w ramach kontraktu z NFZ Ośrodki Onkologii i Hematologii Dziecięcej spełniające standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej:

1. Mają możliwości pełnej diagnostyki chorób układu krwiotwórczego u dzieci i młodzieży (patomorfologicznej, cytomorfologicznej, cytochemicznej, immunologicznej, genetycznej).
2. Prowadzą nowoczesną, wysokodawkowaną chemioterapię chłoniaków oraz monitorowanie pacjentów po zakończonym leczeniu.
3. Posiadają odpowiednie warunki lokalowe: sale chorych 1-2 łóżkowe, każda sala z sanitariatem, możliwość zapewnienia pełnego reżimu sanitarnego dla każdego chorego w okresie neutropenii, pomieszczenie z komorą laminarną do przygotowywania cytostatyków lub centralną aptekę.
4. Posiadają wydzieloną część do leczenia w ramach dziennego pobytu (oddział dzienny).
5. Prowadzą przychodnie przykliniczną umożliwiającą zapewnienie ciągłości opieki nad leczonym dzieckiem.
6. Posiadają dostęp do pełnej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej przez całą dobę oraz zabezpieczenie w preparaty krwiopochodne.
7. Mają zapewnioną pełną współpracę w zakresie chirurgii dziecięcej i in. specjalności przez całą dobę.

8. Zatrudniają odpowiednią kadrę fachową z doświadczeniem praktycznym w hematologii dziecięcej, w tym co najmniej 2 lekarzy ze specjalizacją z onkologii i hematologii dziecięcej.

Oraz

1. Wykonują badania diagnostyczne niezbędne do rozpoznania i stratyfikacji NHL u dzieci. Dokonują stratyfikacji chorych z NHL do 4 stadiów zaawansowania klinicznego i odpowiednich grup ryzyka
2. Zgłaszają do Centralnej bazy danych wszelkie zdarzenia (nawroty, zgony, drugie nowotwory).
3. Regularnie przesyłają do Centralnej Bazy formularze dotyczące rozpoznania, odpowiedzi na leczenie, randomizacji, leczenia i toksyczności.
4. Przesyłają do Centralnej bazy aktualne dane, dotyczące follow-up na koniec każdego roku kalendarzowego.

II etap realizacji programu- finansowany w ramach programu przez MZ.

Ośrodki dokonujące centralnej weryfikacji wyników.

Wykonują badania preparatów przesłanych przez jednostki realizujące I etap programu i dokonują analizy wyników badań oraz weryfikacji dokonanych stratyfikacji chorych do odpowiednich grup ryzyka.

III etap realizacji programu - finansowany w ramach programu przez MZ

Ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych

1. Prowadzi bazę danych o wszystkich zdiagnozowanych pacjentach z NHL, rejestrując na bieżąco informacje na temat wszelkich niekorzystnych zdarzeń, objawów toksycznych i uzyskiwanych efektów leczniczych.
2. Organizuje sesje weryfikacyjne z udziałem przedstawicieli ośrodków realizacji I etapu.

Środki planowane na realizację programu 351700PLN

Spodziewane efekty i korzyści wynikające z potencjalnego wdrożenia programu: •

Poprawa efektywności leczenia.

- Obniżenie toksyczności i kosztów leczenia.
- Uzyskanie bazy danych wszystkich pacjentów z rozpoznaniem NHL
- Zmniejszenie liczby błędów diagnostycznych, zwiększenie precyzji klasyfikacji poszczególnych pacjentów do grup ryzyka.
- Poprawa wyników leczenia poprzez zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u dzieci z cechami niekorzystnymi rokowniczo.
- Zwiększenie liczby przypadków całkowitych wyleczeń u dzieci z NHL, u których z dużą wiarygodnością można wykluczyć obecność cech niekorzystnych rokowniczo przy zredukowanej intensywności chemioterapii.

III. Zdefiniowanie problemu/określenie potrzeby

W Polsce rozpoznaje się nieziarniczego chłoniaka złośliwego u ok. 100 dzieci rocznie . W ciągu ostatnich 20 lat kolejno wprowadzano w kraju szereg bardzo udanych programów klinicznych leczenia NHL, które opierały się na oryginalnych programach niemieckiej grupy BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) i francuskiej SFOP. W Polsce dotychczas stosowano modyfikacje kolejnych programów BFM-86, BFM-90, COAMP, LMB-89, LCAL-93

Obecnie Polska Pediatryczna Grupa Białaczek i Chłoniaków u Dzieci jest członkiem Europejskiej Grupy ds. Leczenia NHL u Dzieci (EICNHL) i w ramach międzynarodowej współpracy z 11 krajami, przygotowywane są programy leczenia dzieci z chłoniakami i wspólnie ocenianie wyniki.

PPGdsLBiC rekomenduje leczenie poszczególnych typów chłoniaków wg następujących protokołów:

1. Chłoniaków typu B-komórkowego według niemieckiego protokołu B-NHL BFM-04,
2. Chłoniaków limfoblastycznych typu T i pre-B według protokołu EURO-LB-02
3. Chłoniaków wielkokomórkowych według protokołu A1CL99.

Dzięki wprowadzaniu jednolitych programów leczenia różnych podtypów NHL, wystandaryzowanych i opartych na najskuteczniejszych protokołach zachodnich, zwiększa się szanse na pełne wyleczenie w Polsce u ponad 70% dzieci z NHL, niezależnie od stadium klinicznego.

Techniki Immunologiczne:

W ramach powyższego programu dla oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się czułe techniki molekularne: detekcji specyficznych dla NHL rearanżacji genowych:

- w ALCL: t(2;5), del 6q, ocena liczby kopii chromosomu 1, określenie ploidii
- wNHL-T: rearanżacja bcr-abl, t(13;14), del 9q43, del 9p, del 7q31, del 11q, trisomia 8
- w NHL-B: t(8;14), rearanżacja bcl-6, bcl-2, trisomia 8, trisomia 12, t(12;21), centromer 17
- we wszystkich chłoniakach del 17p (p53), del 1p36

Główne niedogodności programu to:

- Znacznego stopnia obciążenie logistyczne i technologiczne, w odniesieniu do dużej liczby pacjentów poddawanych badaniom.
 - Stworzenie centralnego systemu weryfikacji materiału chorobowego pobranego z guza lub innych tkanek zajętych procesem chorobowym
 - konieczność wytypowania centralnego laboratorium dokonującego dla wszystkich ośrodków biorących udział w programie, oceny histopatologicznej, immunocytochemicznej, cytomorfologicznej, immunofenotypowej, cytogenetycznej i biomolekularnej
 - Protokół EURO-LB-02 opracowany przez grupę EICNHL dla chłoniaka limfoblastycznego zakłada zbadanie, czy ocena wielkości guza w 8 dniu profazy sterydowej może stanowić istotny czynnik ryzyka w tej grupie chorych. W przyszłości rozważa się konieczność zastosowania techniki obrazowej typu PET w 1, 8, 15 i 33 dniu od rozpoczęcia chemioterapii, do oceny pozostaje także przydatność PET- scanu w ocenie choroby resztkowej w śródpiersiu
- Protokół EURO-LB-02 - zakłada podwójną randomizację dzieci z NHL typu T. Celem pierwszej randomizacji jest odpowiedź na pytanie czy wprowadzenie deksametazonu zamiast prednizonu w I fazie indukcji zwiększy skuteczność leczenia i nie zwiększy ryzyka toksycznych powikłań. Celem II randomizacji jest

porównanie wyników leczenia w 2 grupach dzieci z leczeniem podtrzymującym trwającym 24 i 18 miesięcy.

- Protokół ALCL99 przewiduje podwójną randomizację pacjentów. W pierwszej randomizacji uwzględnia się różne sposoby podawania metotreksatu, w drugiej włączenie do leczenia vinblastyny. Zakłada się, że ocena wyników leczenia pozwoli na odpowiedź, który sposób dawkowania metotreksatu jest bardziej skuteczny i bezpieczniejszy oraz jaką rolę może odegrać vinblastyna w poprawie wyników leczenia dzieci z ALCL
- Protokół BFM-04 dla chłoniaka B4comórkowego i B-ALL zakłada zastosowanie ramienia terapeutycznego z przeciwciałem monoklonalnym Rituximabem, celem dokonania oceny jego skuteczności w postaci wstawki przed rozpoczęciem chemioterapii wg protokołu B-NHL-BFM-04.

Pacjenci na podstawie stratyfikacji wg stadium i początkowej wartości LDH otrzymają łącznie od 2 do 7 cykli terapii opierających się o dexametazon, metotreksat, ifosfamid, cyklofosfamid, cytarabinę, etopozyd, doksorubicynę, winkrystynę i terapię podoponową.

Pacjenci w grupie R1 lub R2 otrzymają 1g/m² metotreksatu przez 4 godziny

Pacjenci w grupie R3 lub R4 otrzymają 5g/m² metotreksatu przez 24 godziny

Chorzy z pierwotnym zajęciem OUN dodatkowo otrzymają zintensyfikowane leczenie podoponowe.

Pacjenci z pierwotnym śródpiersiowym chłoniakiem B-NHL i początkowym LDH < 5000 U/L otrzymają cytoredukcję i łącznie 6 kursów leczenia z Mtx 1g/m² w 24 godzinnym wlewie. Pacjenci z początkowym LDH > 500 U/L otrzymają łącznie 7 kursów leczenia z Mtx 5g/m² w 24 godzinnym wlewie.

Pacjenci z dojrzałą B-ALL mają zaplanowaną ocenę choroby resztkowej po 2,3,5 cyklu chemioterapii, badanie przeprowadzone ma być metodą PCR.

Chorzy ze wznową choroby - chłoniaka lub białaczki B-All otrzymają leczenie z udziałem Rituximabu oraz chemioterapii z udziałem wysokich dawek Ara-C, Mtx, Ifosfamidu i Novantronu lub Carboplatyny

IV.Uzasadnienie

W celu zwiększenia szans na wyleczenie dzieci z NHL zachodzi konieczność stosowania jednolitych protokołów chemioterapii, w których strategia leczenia jest

dostosowana do podtypu histopatologicznego chłoniaka oraz grupy ryzyka. Nowe programy lecznicze mają na celu jednocześnie zmniejszenie toksyczności poprzez redukcję chemioterapii w grupach dzieci o niskim stopniu ryzyka. Podstawą prawidłowej realizacji programów jest możliwie dokładna stratyfikacja chorych, ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie i kontrolowanie choroby resztkowej przy zastosowaniu najnowocześniejszych metod diagnostyki obrazowej i biomolekularnej. Międzynarodowa współpraca w tworzeniu programów leczniczych oraz udział w projektach badawczych pozwolą na wykorzystanie najlepszych europejskich wzorców diagnostycznych i terapeutycznych. Doświadczenia innych grup onkologicznych wskazują, że wprowadzenie wspólnej strategii diagnostyczno-leczniczej, a następnie wspólna analiza danych w dużych grupach chorych stwarzają realną możliwość uzyskania postępu w leczeniu nowotworów.

Zakłada się, że w efekcie realizacja programu może doprowadzić do:

- Poprawy wyników leczenia poprzez zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u dzieci z cechami rokującymi niekorzystnie,
- Wyleczenia , przy zredukowanej intensywności chemioterapii, u dzieci z NHL, u których z dużą wiarygodnością można wykluczyć obecność cech rokujących niekorzystnie
- Zmniejszenia:
 - poziomu toksyczności leczenia,
 - liczby przypadków późnych następstw leczenia,
 - kosztów leczenia.
- Uzyskania bazy danych wszystkich pacjentów, z uwzględnieniem rejestrowanych na bieżąco wszelkich niekorzystnych zdarzeń, objawów toksycznych i uzyskiwanych efektów leczniczych.

V. Opis Programu

Cel główny:

Poprawa wyników leczenia dzieci z NHL poprzez:

- Zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u dzieci z cechami niekorzystnymi rokowniczo,
- Zredukowanie intensywności chemioterapii, u dzieci z NHL, u których z dużą wiarygodnością można wykluczyć obecność cech niekorzystnych rokowniczo.

Cele szczegółowe:

Poprzez dostosowanie intensywności leczenia do indywidualnej oceny pacjentów

- Zmniejszenie toksyczności i późnych następstw leczenia,
- Zredukowanie kosztów leczenia

Elementy realizacji programu;

I etap realizacji programu finansowego w ramach kontraktu z NFZ.

Ośrodki Onkologii i Hematologii Dziecięcej spełniające standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej:

1. Mają możliwości pełnej diagnostyki chorób układu krwiotwórczego u dzieci i młodzieży (patomorfologicznej, cytomorfologicznej, cytochemicznej, immunologicznej, genetycznej).
2. Prowadzą nowoczesną, wysokodawkowaną chemioterapię chłoniaków oraz monitorowanie pacjentów po zakończonym leczeniu.
3. Posiadają odpowiednie warunki lokalowe: sale chorych 1-2 łóżkowe, każda sala z sanitariatem, możliwość zapewnienia pełnego reżimu sanitarnego dla każdego chorego w okresie neutropenii, pomieszczenie z komorą laminarną do przygotowywania cytostatyków lub centralną aptekę.
4. Posiadają wydzieloną część do leczenia w ramach dziennego pobytu (oddział dzienny).
5. Prowadzą przychodnie przykliniczną umożliwiającą zapewnienie ciągłości opieki nad leczonym dzieckiem.
6. Posiadają dostęp do pełnej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej przez całą dobę oraz zabezpieczenie w preparaty krwiopochodne.
7. Mają zapewnioną pełną współpracę w zakresie chirurgii dziecięcej i in. specjalności przez całą dobę.
8. Zatrudniają odpowiednią kadrę fachową z doświadczeniem praktycznym w hematoonkologii dziecięcej, w tym co najmniej 2 lekarzy ze specjalizacją z onkologii i hematologii dziecięcej.

Oraz

1. Wykonują badania diagnostyczne niezbędne do rozpoznania i stratyfikacji NHL u dzieci. Dokonują stratyfikacji chorych z NHL do 4 stadiów zaawansowania klinicznego i odpowiednich grup ryzyka

2. Zgłaszają do Centralnej bazy danych wszelkie zdarzenia (nawroty, zgony, drugie nowotwory).
3. Regularnie przesyłają do Centralnej Bazy formularze dotyczące rozpoznania, odpowiedzi na leczenie, randomizacji, leczenia i toksyczności.
4. Przesyłają do Centralnej bazy aktualne dane, dotyczące folio w- up na koniec każdego roku kalendarzowego.

1. Dokonują Klasyfikacji chorych do 4 stopni zaawansowania klinicznego I, II, III, IV: System klasyfikacji klinicznej nieziarniczego chłoniaka złośliwego opiera się na badaniu klinicznym, badaniach obrazowych i badaniach laboratoryjnych. Jego celem jest ocena stopnia zaawansowania nowotworu dla celów rokowniczych. Powszechnie przyjęty system klasyfikacji S. Murphy opiera się na dwóch kryteriach: miejscu pierwotnej lokalizacji guza i wielkości jego masy. Szczegóły klasyfikacji klinicznej zawarto w poniższej tabeli.

Tabela Stopnie zaawansowania klinicznego NHL wg S. Murphy

Stadium	Kryteria zaawansowania choroby
I	Pojedynczy guz (pozawęzłowy) lub pojedyncza zmiana anatomiczna (węzeł) z wyłączeniem śródpiersia, jamy brzusznej lub okolicy nadtwardówkowej.
II	Pojedynczy guz (pozawęzłowy) z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych.. Dwa lub więcej ogniska chorobowe po tej samej stronie przepony. Dwa pojedyncze guzy (pozawęzłowe) z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony. Pierwotny guz żołądkowo-jelitowy, zwykle w okolicy krętniczo-kątniczej z lub bez zajęcia tylko okolicznych węzłów krezkowych, całkowicie usunięty
III	Dwa pojedyncze guzy (pozawęzłowe) po przeciwnych stronach przepony. Dwa lub więcej zmiany węzłowe powyżej i poniżej przepony. Wszystkie pierwotne guzy wewnątrz ki. piersiowej (śródpiersiowy, opłucnowy, grasicy). Wszystkie olbrzymie guzy jamy brzusznej. Wszystkie guzy okołordzeniowe i nadtwardówkowe bez względu na ich lokalizację. Wielogniskowe zajęcie kości.
IV	Każde powyższe z początkowym zajęciem CNS i/lub szpiku .

Zajęcie szpiku: obowiązkowe wykazanie w szpiku zwiększonej liczby blastów w zakresie $\geq 5\%$ i $< 25\%$. W przypadku wykrycia blastów $\geq 25\%$ należy rozpoznać ALL i zastosować odpowiedni protokół dla ALL.

W chłoniakach typu B-komórkowego uwzględniają następujące czynniki ryzyka:

- wstępna wartość stężenia dehydrogenazy mleczajowej (LDH)
- stopień zaawansowania klinicznego
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego
- zakres resekcji pierwotnego ogniska chorobowego

Na tej podstawie dzieci z NHL-B kwalifikuje się do 4 ramion terapeutycznych R1,R2,R3 i R4 wg poniższej tabeli.

Tabela

Podział dzieci z B-NHL i B-ALL na ramiona terapeutyczne wg protokołu BFM-04

Ramię	Resekcja	Stadium i LDH
R1	kompletna	
R2	niekompletna	Stadium I + II Stadium III i LDH < 500 U/l
R3	niekompletna	Stadium III i LDH 500 U/l do < 1.000 U/l Stadium IV/B-ALL i LDH < 1.000 U/l i bez zajęcia OUN
R4	niekompletna	Stadium III i LDH > 1000 U/l Stadium IV/B-ALL i LDH > 1000 U/l i/lub zajęcie OUN

W anaplastycznych chłoniakach wielkokomórkowych czynnikami wysokiego ryzyka są:

- zajęcie skóry
- zmiany węzłowe w śródpiersiu
- zajęcie wątroby, śledziony i / lub nacieki w tkance płucnej

Na podstawie stopnia zaawansowania klinicznego i w/w czynników ryzyka dzieci z chłoniakiem wielkokomórkowym kwalifikowane są do 4 grup terapeutycznych:

Grupa A. Stadium I, z całkowitą resekcją: Pacjenci z izolowanym ogniskiem pierwotnym w skórze, które zostało w całości usunięte. Grupa B. Niskie ryzyko:

- Brak zajęcia skóry potwierdzonej biopsją (za wyjątkiem zmian skórnych nad węzłem chłonny)
- Brak zajęcia śródpiersia
- Brak zajęcia wątroby, śledziony lub tkanki płucnej

Grupa C. Wysokie ryzyko. Obejmuje dzieci, z jednym lub więcej z wymienionych kryteriów:

- ognisko chłoniaka w skórze potwierdzone biopsją
- zajęcie śródpiersia

- zajęcie wątroby (powiększona wątroba z lub bez zmian guzowatych lub wątroba prawidłowej wielkości ze zmianami naciekowymi), zajęcie śledziony lub płuc (biopsja nie jest konieczna dla potwierdzenia ognisk chorobowych) Grupa D. Pacjenci z zajęciem centralnego systemu nerwowego.

W chłoniakach limfoblastycznych czynnikami wysokiego ryzyka są III i IV stadium kliniczne. W tej grupie chorych leczenie jest wzmocnione po protokole M fazą reindukcji, której nie otrzymują pacjenci w I i II stopniu zaawansowania choroby.

2. Zgłaszają do Centralnej bazy danych wszelkie zdarzenia (nawroty, zgony, drugie nowotwory).
3. Regularnie przesyłają do Centralnej Bazy formularze dotyczące rozpoznania, odpowiedzi na leczenie, randomizacji, leczenia i toksyczności.
4. Przesyłają do Centralnej bazy aktualne dane, dotyczące follow-up na koniec każdego roku kalendarzowego.

II etap realizacji programu

Ośrodki dokonujące centralnej weryfikacji wyników - finansowany przez MZ.

Wykonują badania preparatów przesyłanych przez jednostki realizujące I etap programu i dokonują analizy wyników badań oraz weryfikacji badań służących do przeprowadzenia stratyfikacji chorych do odpowiednich grup ryzyka.

Ośrodki realizujące ten etap, oprócz wymogów określonych dla I etapu, muszą dysponować laboratorium uznanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej jako referencyjne w danej dziedzinie diagnostycznej: histopatologii, cytomorfologii krwi obwodowej, szpiku i płynu mózgowo-rdzeniowego, immunofenotypowania NHL przy pomocy cytometrii przepływowej, lub cytogenetyki NHL.

III etap realizacji programu - finansowany przez MZ

Ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych

1. Prowadzi Centralną Bazę danych o wszystkich zdiagnozowanych pacjentach NHL, rejestrują na bieżąco informacje na temat wszelkich niekorzystnych zdarzeń, objawów toksycznych i uzyskiwanych efektów leczniczych.
2. Organizuje sesje weryfikacyjne z udziałem przedstawicieli ośrodków realizacji I etapu. W celu prowadzenia i weryfikacji dokumentacji oraz prowadzenia bazy danych konieczne jest zatrudnienie Menadżera Danych w ośrodku koordynującym program. W Polsce dotychczas takich możliwości nie było i w praktyce tylko w wyjątkowych

przypadkach wyniki badań były weryfikowane w innym ośrodku. Ośrodek powinien spełniać wszystkie kryteria określone dla etapu I, ponadto powinien to być ośrodek będący miejscem zatrudnienia koordynatora całego programu terapeutycznego leczenia NHL u dzieci w Polsce. Powinien mieć doświadczenie w zbieraniu danych epidemiologicznych zachorowań na nowotwory w Polsce.

Populacja badana

Wszystkie dzieci z NHL w wieku poniżej 18 lat w momencie rozpoznania:

- Zdiagnozowane w ośrodkach I i II etapu realizacji programu
- Z diagnozą NHL spełniającą wszystkie kryteria diagnostyczne określone w programie

Opierając się na danych epidemiologicznych, w Polsce NHL rozpoznaje się u ok 100 dzieci rocznie, należy więc przyjąć, że program będzie dotyczył takiej liczby dzieci.

Konieczna jest stała, centralna weryfikacja wycinków z węzłów chłonnych, guza wyników badań cytomorfologicznych krwi obwodowej, szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego, immunofenotypu oraz badań cytogenetycznych. Może to być przeprowadzane w kilku, wybranych w drodze konkursu, ośrodkach w Polsce, spełniających wymagania określone w programie i z udziałem osób odpowiedzialnych za te badania w poszczególnych ośrodkach leczących. Dotychczasowe doświadczenia wyraźnie wskazują, że przy niejednoznacznym obrazie często popełniane są pomyłki skutkujące stratyfikacją chorego do niewłaściwej grupy ryzyka. Wskutek tego niektórzy pacjenci są leczeni niepotrzebnie zbyt intensywnie, a inni mogą otrzymać niewystarczającą terapię. Dlatego też w większości krajów Europy Zach. wprowadzono zasadą centralnej weryfikacji wyników badań.

VI Kosztorys

Koszty ponoszone w każdym roku realizacji programu: Centralna weryfikacja badań histopatologicznych

Koszty centralnej weryfikacji badań: 228 700 PLN rocznie, w tym: 1

.Centralna weryfikacja badań histopatologicznych 150 chorych x 68 PLN
= 10 200 PLN

2. Centralna weryfikacja badań cytomorfologicznych:

150 chorych x 3 badania x 60 PLN = 27 000 PLN

3. Centralna weryfikacja badań immunofenotypu:

150 chorych x 80 PLN = 12000 PLN

4. Centralna weryfikacja badań cytogenetycznych:

150 badań x 350 PLN = 52 500 PLN

5. Koszty przesyłania preparatów do badań - 41.000 PLN

W tym : przygotowanie dodatkowych rozmazów szpiku i krwi obwodowej -11. 000 PLN, przygotowywanie dodatkowego materiału do badań genetycznych 15.000 PLN, koszty przesyłek kurierskich 15.000 PLN.

Koszty organizacji sesji weryfikacyjnych dla każdej dziedziny diagnostycznej (histopatologia, immunohistochemia, cytomorfologia, immunofenotyp, cytogenetyka) przynajmniej 2 x w roku z udziałem przedstawicieli 14 ośrodków diagnostycznych (w tym : barwienie preparatów, koszty podróży przedstawicieli ośrodków) 45.000 PLN.

Koszty założenia i prowadzenia centralnej bazy danych 123 000 PLN rocznie w tym:

1. W celu prowadzenia i weryfikacji dokumentacji oraz prowadzenia bazy danych konieczne jest zatrudnienie Menadżerów Danych w ośrodku prowadzącym centralną Bazę Danych.
2. Koszty zatrudnienia Menadżerów Danych 48 000 PLN.
3. Koszty opracowań statystycznych (analiza czasów przeżycia, zdarzeń niepożądanych) 25 000 PLN.
4. Koszty obsługi administracyjnej 24 000 PLN.
5. Koszty sprzętu, oprogramowania i materiałów do prowadzenia bazy 18 000 PLN. Oprogramowanie w sieci będzie wspólne dla wszystkich ośrodków. Oprócz dokumentacji elektronicznej każdy pacjent będzie miał prowadzone formularze poszczególnych etapów leczenia w formie papierowej, które będą przesyłane do ośrodka koordynującego prowadzącego Centralną Bazę Danych. Konieczny zakup komputera o odpowiednich parametrach do zbierania formularzy elektronicznych bazy danych.
6. Koszty podróży (w tym związanych ze współpracą z ośrodkami zagranicznymi) 8000 PLN - wyjazdy koordynatora i menadżera danych do ośrodków weryfikujących badania.

Ogółem koszt badania 351 700 PLN rocznie

VII Realizatorzy Programu

- Ośrodki Onkologii i Hematologii Dziecięcej spełniające standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz wymogi określone w programie.
- Ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych, spełniający standardy Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz wymogi określone w programie.

Wymogi dla ośrodków realizujących:

- I etap programu - diagnozowanie i leczenie dzieci z HNL

Wymogi:

1. Ma możliwość pełnej diagnostyki chorób układu krwiotwórczego u dzieci i młodzieży (cytomorfologicznej, cytochemicznej, immunologicznej, genetycznej)
2. Prowadzi nowoczesną, wysokodawkowaną chemioterapię NHL oraz monitorowanie pacjentów po zakończonym leczeniu.
3. Posiada odpowiednie warunki lokalowe: sale chorych 1-2 łóżkowe, każda sala z sanitariatem, możliwość zapewnienia pełnego reżimu sanitarnego dla każdego chorego w okresie neutropenii, pomieszczenie z komorą laminarną do przygotowywania cyto statyków lub centralna apteka.
4. Posiada wydzieloną część do leczenia w ramach dziennego pobytu (oddział dzienny).
5. Prowadzi przychodnie przy kliniczną umożliwiającą zapewnienie ciągłości opieki nad leczonym dzieckiem.
6. Posiada dostęp do pełnej diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej przez całą dobę oraz zabezpieczenie w preparaty krwiopochodne.
7. Ma zapewnioną pełną współpracę w zakresie chirurgii dziecięcej i in. specjalności przez całą dobę.
8. Zatrudnia odpowiednią kadrę fachową z doświadczeniem praktycznym w hematoonkologii dziecięcej, w tym co najmniej 2 lekarzy ze specjalnością z onkologii i hematologii dziecięcej.

oraz

1. Wykonują niezbędne do rozpoznania i stratyfikacji NHL u dzieci badania diagnostyczne określone szczegółowo w poniższych tabelach.

Cytomorfologia/Cytochemia	<ul style="list-style-type: none">• BM:MGG,PAS,AcP,MPO,SBB,NACE,ANAE/ANBE+ NaF,• PB:CBC& rozmaz (MGG)• CSF:liczba komórek (komora)& cytologia (MGG-barwiony preparat cytospinowy)
Cytometria przepływowa	<ul style="list-style-type: none">• BM/PB:immunofenotyp &DNA index
Cytogenetyka	<ul style="list-style-type: none">• BM/PB: Prążki G-wysokiej rozdzielności, FISH
Genetyka molekularna	- w ALCL: t(2;5), del 6q, ocena liczby kopii chromosomu 1, określenie ploidii

	<ul style="list-style-type: none">- w NHL-T: rearanżacja bcr-abl, t(13;14), del 9q43, del 9p, del 7q31, del 1 lq, trisomia 8- w NHL-B: t(8;14), rearanżacja bcl-6, bcl-2, trisomia 8, trisomia 12, t(12;21), centromer 17- we wszystkich chłoniakach del 17p (p53), del lp36
--	--

Tabela Rodzaje rekomendowanych przeciwciał monoklonalnych dla poszczególnych podtypów NHL.

Chłoniak limfoblastyczny z linii T-komorkowej	
Podtyp	Marker
wszystkie:	Cytoplazmatyczny lub błonowy CD3 (+), TdT (+), HLA-DR (-) i CD34 (-).
pro T	CD7 (+).
pre-T	CD2 (+). I/lub CD5 (+). I/lub CD8 (+).
intermediate T	CD1a(+).
dojrzały	Błonowy CD3 (+), CD1a (-).
a/p + T	anti TCR a/p (+).
8/y + T	anti TCR 8/y (+).
2. Prekursorowy chłoniak limfoblastyczny z linii B	
Podtyp	Marker
wszystkie:	CD19 (+). I/lub CD79a (+). I/lub CD22 (+). (co najmniej 2 z 3 +) TdT (+). i HLA-DR (+).
pro-B	
common-ALL type	CD10(+).
pre-B	Cytoplazmatyczne IgM (+), powierzchniowe-Ig (-)
1. Chłoniak wielkokomórkowy anaplastyczny:	
	Marker
wszystkie:	CD 30 (+), EMA (+), ALK-1 (+), CD 15 (+,-), LCA(+), LMP-1 (-) lub EBER (-) CD 79A (+/-) i CD20 (+,-), CD3 (+) i CD43 (+)
niektóre	perforin, TIA1 i granzyme B
niektóre: na linię T	CD2, CD4, CD5, CD7, CD8 i CD43/CBF78
w indywidualnych przypadkach	MIB1 lub Ki-67 przeciwciała, BNH.9 Przeciwciała przeciwko komórkom dendrytycznym (CNA 42)
1. Chłoniak z dojrzałych komórek B:	
	Marker
wszystkie:	Tdt(-), CD10(+), CD 20(+), IqM(+)
Pierwotny chłoniak śródpiersia z linii B	CD 79a (+), CD 19 (+), CD 20 (+), CD 22 (+), IgG (-), CD 5 (-), CD 10 (-), CD 21(-)
p-ciała pomocnicze:	Bcl-2, kappa, lambda, c-myc

2. Dokonują stratyfikacji chorych do IV stopni zaawansowania klinicznego (I-IV) oraz różnych grup ryzyka w zależności od podtypu NHL • II etap programu - wykonywanie centralnej weryfikacji danych. Ośrodki realizujące ten etap, oprócz wymogów określanych dla 1 etapu, muszą dysponować laboratorium uznanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej jako referencyjne w danej dziedzinie diagnostycznej: histopatologii i immunocytochemii tkanki guza, cytomorfologii krwi obwodowej, szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego, immunofenotypowania NHL przy pomocy cytometrii przepływową, cytogenetyki chłoniaków, biologii molekularnej NHL

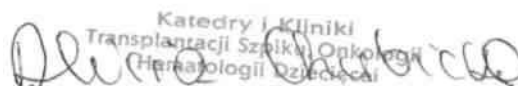
- III etap programu - ośrodek prowadzący Centralną Bazę Danych.
- Ośrodek powinien spełniać wszystkie kryteria określone dla etapu I, ponadto powinien to być ośrodek będący miejscem zatrudnienia koordynatora całego programu terapeutycznego leczenia NHL u dzieci w Polsce. Powinien mieć doświadczenie w zbieraniu danych epidemiologicznych zachorowań na nowotwory w Polsce.

Kryteria wyboru w procedurze konkursowej realizatorów II i III etapu programu.

VIII. Kontynuacja działań podjętych w programie.

- Możliwość kontynuacji zadań przewidzianych w programie przez inne jednostki, po zakończeniu okresu objętego finansowaniem z budżetu MZ,
- Możliwość powtórnego wykorzystania programu.

Katedry i Kliniki
Transplantacji Szpiku, Onkologii
Hematologii Dziecięcej



N
IK

Prof.^hab. Alicja Chyoyka

