

Немецкая Ассоциация Детской Онкологии и Гематологии

**ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫЕ НЕТЕСТИКУЛЯРНЫЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

MAKEI 96

(кооперативный, проспективный протокол терапии)

Координационный Центр:
Профессор Доктор U. Göbel
Доктор G. Calaminus
Клиника Детской Гематологии и Онкологии
Детская Больница
Heinrich Heine University Düsseldorf

Адрес
P.O. Box 10 10 07
D – 40001 Düsseldorf

Телефон:
0049/211/81 - 1 61 00
1 76 80
Факс:
0049/211/81 - 1 62 06

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1	ГИСТОГЕНЕЗ ГЕРМИНОГЕННОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ (ГКО)	5
1.2	РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕРМИНОГЕННОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ	5
2.	БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГКО – ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, ГИСТОЛОГИИ И ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ПРОГНОЗ	8
2.1	ВОЗРАСТ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ	8
2.2	ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (ВОЗ)	8
2.3	ГИСТОЛОГИЯ И ПЕРВИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	8
2.4	ЭКСПРЕССИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ	9
3.	ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ	11
3.1	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕКРЕТИРУЮЩИХ ГКО (НЕГЕРМИНОМ)	11
3.2	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ГЕРМИНОМЕ	13
4.	ОБЗОР ДАННЫХ GPOH MAKEI	14
4.1	СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПО MAKEI 86, 83 и 89	14
4.2	ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА В MAKEI 83/86, MAKEI 89 и ПРИМЕНЯЕМЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ	14
4.3.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТОКОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕКРЕТИРУЮЩИМИ ОПУХОЛЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГРУПП РИСКА	17
4.4	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТОКОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕКРЕТИРУЮЩИМИ ОПУХОЛЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ	19
4.5	MAKEI 83/86/89: Влияние полной/ неполной резекции и отсроченного хирургического вмешательства на бессобытийную выживаемость (EFS)	21
4.6	Влияние редукции дозы блеомицина или исключение блеомицина на выживаемость детей младшего возраста	23
4.7	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕРМИНОМОЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОТОКОЛ	23
5.	ТОКСИЧНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ	26

6.	ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С МАКЕИ 89	28
7.	ЦЕЛИ ПРОТОКОЛА ДЛЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГКО	30
7.1	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	30
7.2	ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА	30
7.3	МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ	30
7.4	СТРАТЕГИЯ «НАБЛЮДЕНИЯ И ВЫЖИДАНИЯ»	31
7.5	ХИМИОТЕРАПИЯ	32
7.6	ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ	33
7.7	ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ	32
7.8	РЕГИСТРАЦИЯ ТОКСИЧНОСТИ	32
8.	ПРОТОКОЛЬНЫЕ И НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ ПАЦИЕНТЫ	33
8.1	ИНИЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	33
8.1.1	ОЦЕНКА ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ	33
8.1.2	ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ)	34
8.1.3	ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ)	34
8.2	ХИРУРГИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	35
8.3	ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ	38
8.3.1	ХИМИОТЕРАПИЯ	38
8.3.2	ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ	38
8.3.3.	ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ	40
8.3.3.1	ПРИМЕНЕНИЕ ЦИСПЛАТИНЫ, ЭТОПОЗИДА, ИФОСФОМИДА (PEI)	40
8.3.3.2	ПРИМЕНЕНИЕ ЦИСПЛАТИНЫ, ЭТОПОЗИДА (PE)	40
8.3.3.3	МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ	40
8.3.3.4	СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	41
8.4	КРИТЕРИИ ОТВЕТА	41
8.5	ПРОТОКОЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ	42
8.6	ПАЦИЕНТЫ ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ	42
8.7	ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ	43
8.8	ИНФОРМАЦИЯ ПО ДОКУМЕНТАЦИИ	43
9.	ПРОТОКОЛЬНЫЙ КОМИТЕТ	45

10. ЭТИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ	46
11. СТАТИСТИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ, ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ГКО	47
11.1 Мощность исследования	47
11.2 Статистические условия	47
11.3 Стоп-критерии	47
11.3.1 СМЕРТЬ, СВЯЗАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ	48
11.3.2 ЗНАЧИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕССОБЫТИЙНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ	47
11.4 Административные условия	48
12. ЛИТЕРАТУРА	
13. ЛИСТЫ ДОКУМЕНТАЦИИ	
Регистрационный лист	
Информированное согласие	
Регистрация пациента по факсу	
Оценка пациента	
Химиотерапия	
Токсичность химиотерапии	
Сведения об опухолевых маркерах	
Пациенты, находящиеся под наблюдением	
Немецкое разъяснение согласия на терапию	
Немецкие <u>сообщаемые данные</u>	

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 Гистогенез герминогенноклеточных опухолей (ГКО)

Герминогенноклеточные опухоли у детей являются редкой разновидностью опухолей, показатель ежегодной заболеваемости составляет 0,6 случаев на 100 000 детей в возрасте до 15 лет (рисунок 1). Данные были оценены «Institut für Medizinische Dokumentation», г. Майнц, Германия (25). О возрастающих показателях частоты случаев заболевания в последние годы в Великобритании сообщалось в публикациях Mann и Stiller в 1994 году (29).

ГКО могут возникать в половых железах, любой части половых путей или в эктопических участках, определенных в модели эмбрионального развития (32). В ходе развития эмбриона примитивные герминогенные клетки мигрируют из энтодермы желточного мешка вдоль задней кишки к урогенитальному гребню в забрюшинном пространстве.

Плюрипотентная эмбриональная половая клетка (рисунок 2) может дифференцироваться в пределах эмбрионального развития в злокачественную эмбриональную карциному и тератому, которая может быть зрелой (доброкачественной) или незрелой (потенциально злокачественной). Злокачественная экстраэмбриональная дифференциация трофобластов дает развитие хориокарциноме, а злокачественная дифференциация желточного мешка – опухоли эндодермального синуса (43). Неопластические изменения, происходящие в герминогенных клетках, будут способствовать развитию герминомы.

Смешанные герминогенноклеточные опухоли встречаются почти в 20% случаев всех злокачественных ГКО (2). Они могут быть смесью как доброкачественных так и злокачественных элементов и могут локализоваться во всех различных первичных участках, как это было описано ранее. Для определения тактики лечения они классифицируются согласно классификации ВОЗ как тканевой компонент с предполагаемой наивысшей степенью злокачественности (30, 36)

1.2 Распространение герминогенноклеточных опухолей

Абберантные формы миграции могут привести к персистенции герминогенных клеток в такие участки как пинеальную область (15%), яичники (26%), копчик (27%), яички

(18%), и реже во влагалище, мочевой пузырь, забрюшинное пространство, желудок, печень, средостение, шею или носоглотку (14%) (рисунок 3) (14).

Рисунок 1: Заболеваемость ГКО (возраст ≤ 15 лет)

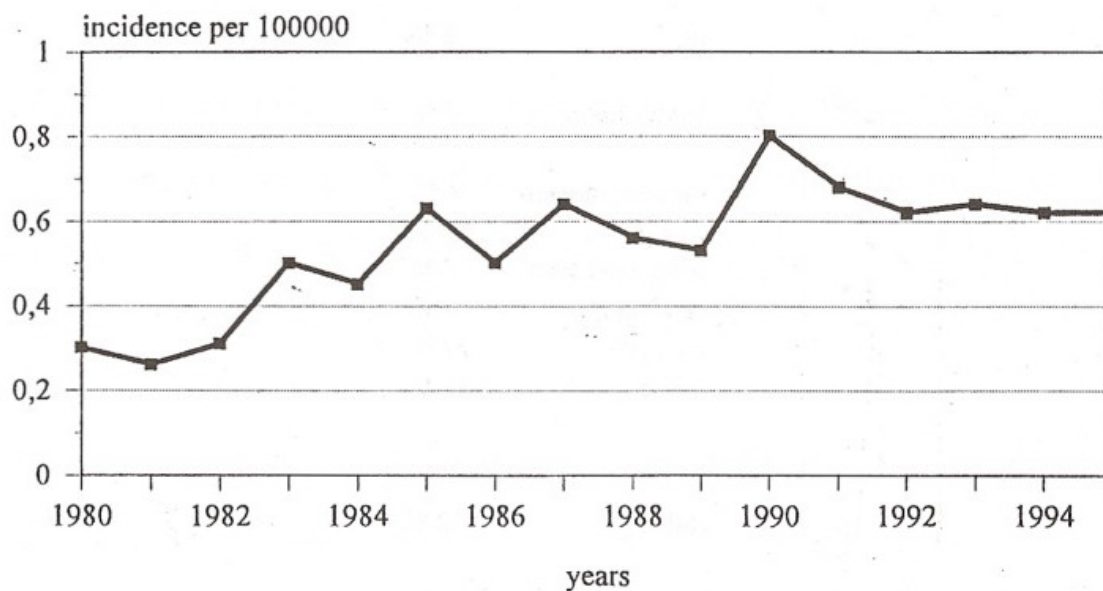


Рисунок 2: Холистическая концепция гистогенеза ГКО по Teilum и Gonzales-Crussi [20]

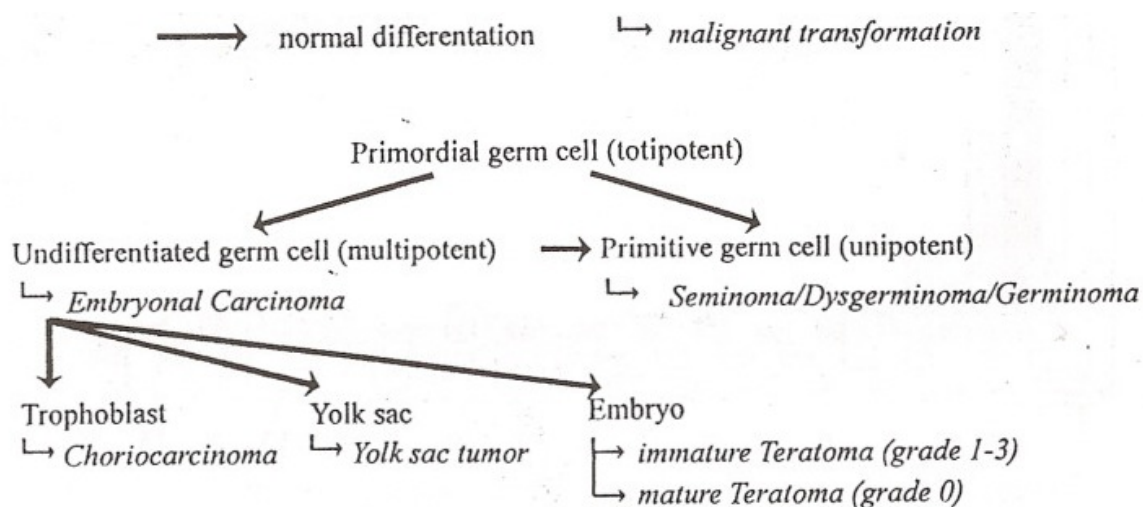


Рисунок 3: Первичная локализация (%) 670 случаев ГКО (пациенты ≤ 15 лет) [18, 22]

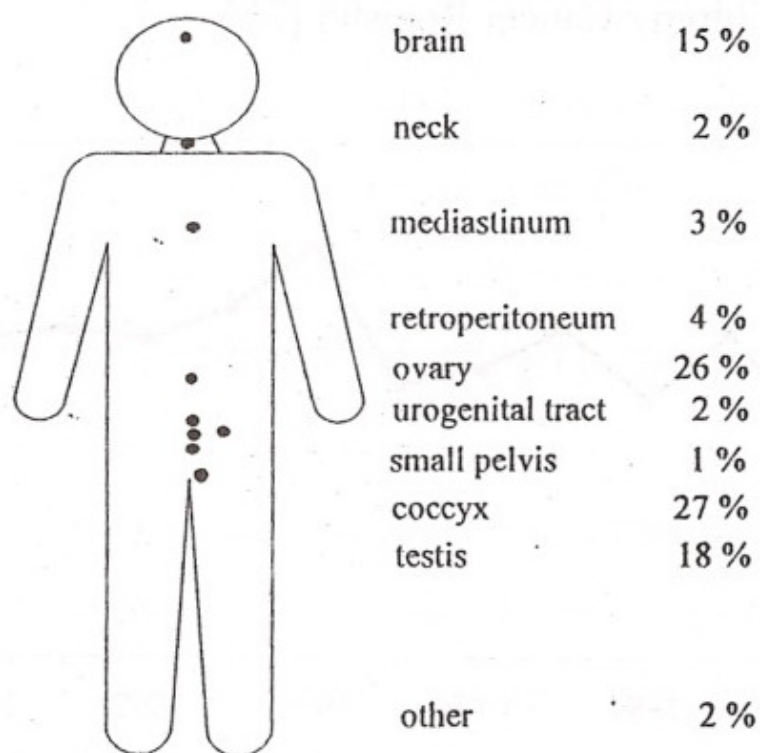
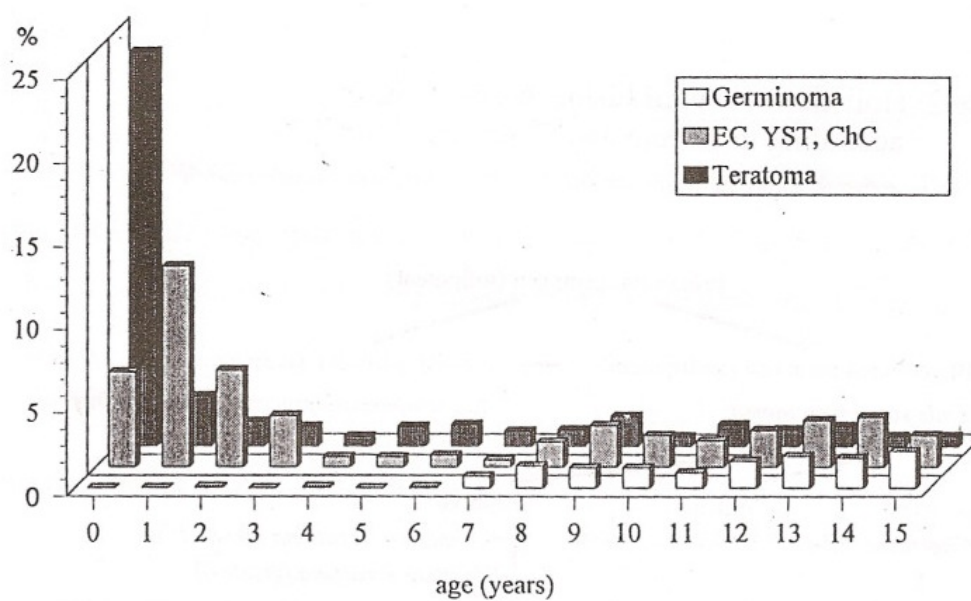


Рисунок 4: Возраст и гистология (%) 670 пациентов с ГКО [18, 22]



2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГКО – ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА, ГИСТОЛОГИИ И ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ПРОГНОЗ ГКО

2.1 Возраст проявления болезни

Частота различных гистологических подтипов ГКО зависит от возраста (график 4). Доброкачественные или зрелые тератомы наиболее часто встречаются при рождении (1,2,3), в то время как высоко злокачественные опухоли, такие как опухоли желточного мешка (ОЖМ), эмбриональная карцинома (ЭК) и хориокарцинома (ХК) наблюдаются у детей в возрасте от 1 до 5 лет или в возрасте старше 10 лет; герминомы в основном встречаются в возрасте старше 7 лет. Важным является наблюдение, что у мальчиков младше 2 лет с тестикулярными ГКО чистые ОЖМ являются доминирующим гистологическим вариантом, метастазы на момент диагностики отсутствуют. Полное удаление опухоли при тестикулярных ОЖМ стадии I приводило к бессобытийной выживаемости 84% у мальчиков во всех возрастных группах, и в сочетании с химиотерапией почти 100% мальчиков остаются живыми (22, 40). Пациенты с интракраниальными ГКО показывают наихудший прогноз за исключением случаев с герминоматозной гистологией.

2.2 Гистологическая классификация (ВОЗ)

Классификация ВОЗ (таблица 1) определяет вариабельность ГКО и величину каждого компонента. Следовательно, она включает большое число типов опухолей, особенно учитывая многочисленные возможности комбинаций более чем одного гистологического типа. Следовательно, для практического использования смешанные ГКО будут перечислены в соответствии с наиболее злокачественным компонентом.

2.3 Гистология и первичная локализация

ОЖМ чаще всего встречаются в копчиковой области и половых железах (45). Во младенческом возрасте (младше 2 лет) могут быть вовлечены копчиковая область и яички, в то время, как у более старших детей (6-14 лет) доминирующими первичными локализациями являются яичники и пинеальная область. Тестикулярные ГКО являются наиболее распространенными неоплазмами у молодых людей (7). Реже, но возможно появление ОЖМ во всех других первичных участках, где наблюдаются ГКО (1, 9, 16, 27, 31, 35).

Хориокарцинома (ХК) – редкая, но очень агрессивная разновидность ГКО и в основном расположена в средостении и половых железах; также может быть врожденной.

При герминомах, высоко злокачественном варианте опухоли, в педиатрической практике наиболее частыми локализациями являются яичник и пинеальная область. Герминомы составляют 20% всех опухолей яичников у детей и приблизительно 60% всех интракраниальных ГКО (1, 5, 39).

Эмбриональная карцинома (ЭК) не часто встречается как чистая гистологическая форма у младенцев и детей (1), но и не является необычной в сочетании с другими ГКО, такими как тератома и ОЖМ.

2.4 Экспрессия опухолевых маркеров

Большинство злокачественных ГКО у детей показывают экстраэмбриональную дифференциацию в основном в ОЖМ и очень редко в ХК. Оба опухолевых компонента могут продуцировать опухолевые маркеры: ОЖМ продуцирует альфа 1-фетопроtein (АФП), а ХК - хориогонадотропин (ХГЧ), которые могут быть значительно повышенными. Чистая ЭК редко описывается у детей. Нет четкой информации о секреции опухолевых маркеров при этой форме опухоли. Однако, в большинстве случаев ЭК сочетается с ОЖМ или ХК, поэтому большая часть высоко злокачественных ГКО имеют положительные опухолевые маркеры (22, 23). Злокачественные ГКО, содержащие в себе продуцирующие опухолевый маркер ОЖМ или ХК в качестве единственного или смешанного компонента, называются «секретирующими опухолями». Термин «секретирующей опухоли» предпочтителен для несеминоматозных или негерминогенных опухолей, так как диагноз может быть установлен при клиническом исследовании (опухолевые маркеры и визуализирующие методы диагностики). Опухолевые маркеры обеспечивают возможность контролировать эффективность терапии (10).

Около 20% зарегистрированных злокачественных экстракраниальных ГКО являются чистыми герминомами, локализующимися в основном в яичниках. Этот вариант опухоли продуцирует человеческую плацентарную алкалин фосфотазу (HPLAP) (43) и ХГЧ лишь в очень низких концентрациях (17, 18, 31, 37). Поэтому семинома яичек,

дисгерминома яичников, соответственно герминома мозга называются «несекретирующими» опухолями.

Таблица 1: Классификация ВОЗ ГКО яичников (36) и яичек (30)

Серов и другие (1973)	Mostofi и Sobin (1977)	Примечания
А. Дисгерминома	Семинома Сперматоцитная семинома	Синоним: герминома (хотя используется и для экстрагонадных опухолей этой группы) <i>HCG</i> -/(+) Локализация только в яичках (включая детей)
В. Опухоль эндодермального синуса	Опухоль желточного мешка	Термин может быть использован в качестве синонима при обеих локализациях <i>AFP</i> +
С. Эмбриональная карцинома	Эмбриональная карцинома	<i>AFP</i> +
Д. Полиэмбриома	Полиэмбриома	
Е. Хориокарцинома	Хориокарцинома	Простые формы редки. Чаще это только один из компонентов смешанных ГКО. <i>HCG</i> +
Ф. Тератома 1. незрелая 2. зрелая а) солидная б) кистозная i) дермоидная киста ii) дермоидная киста со злокачественной трансформацией 3. монодермальная или дифференцированная	Тератома незрелая зрелая Терматома со злокачественной трансформацией	Включая дермоидную кисту яичка Модификация Талерманна (1982); зрелая кистозная тератома (дермоидная киста) со злокачественной трансформацией. Гомологичные опухоли яичка, перечислены по классификации ВОЗ по отдельности
Г. смешанные формы (включая разновидности А-Ф)		Опухоли с более чем одним одиночным компонентом должны быть перечислены и определены в соответствии с наиболее злокачественной гистологической составляющей

3. ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Прогноз для злокачественных ГКО был улучшен с помощью применения современных протоколов (1, 6, 17, 18, 28). Как показали исследования разных рабочих групп, благодаря химиотерапии, основанной на применении платины, бессобытийная выживаемость при злокачественных тестикулярных опухолях составляет около 100% (2, 18, 22, 29). При нетестикулярных злокачественных ГКО бессобытийная выживаемость зависит от первичной локализации, стадии и интенсивности лечения.

3.1 Результаты лечения секретирующих ГКО (не герминома)

В соответствии с данными британских UKCCSG-исследований (28) в период с 1979 по 1987 годы зарегистрированы 97 пациентов. В зависимости от первичной локализации выживаемость составила 88% для злокачественных образований яичников и 67% для злокачественных ГКО в области копчика. Выживаемость в зависимости от стадии составила 97% для стадии I, 86% - для стадии II, 83% - для стадии III и 72% - для стадии IV. В Британских исследованиях были включены первичные тестикулярные и нетестикулярные опухоли. Пациенты с чистыми опухолями желточного мешка имели наилучший прогноз (99%), в то время как при смешанных ГКО выжили только 70% пациентов.

Во время регистрационного периода UKCCSG-исследований было применено 5 различных режимов лечения. Два режима были наиболее эффективными. При проведении режима РЕВ (платина, этопозид, блеомицин) у 33 пациентов бессобытийная выживаемость составила 84%, а при высокодозном режиме VAC (винбластин, актиномицин D, циклофосфамид), который был использован у 17 пациентов, пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 87%. Недостатками высокодозного VAC (HDVAC) являлось то, что он проводился в течение одного года, в то время как большинство детей получали полный курс химиотерапии по схеме РЕВ в течение 4 месяцев, а также, что циклофосфамид может вызвать бесплодие и являться канцерогеном. Пациенты, получавшие лечение низкими дозами VAC, имели результат хуже только в 8% случаев.

В серии Французских исследований в период с 1985 по 1989 годы (6) терапию получали 67 пациентов с несеминоматозными неметастатическими ГКО, включая 28

пациентов с первичной тестикулярной локализацией. При I и II стадиях хирургия являлась определяющим видом лечения. После полного удаления и при негативных показателях опухолевых маркеров дополнительная терапия не проводилась. Пациенты с III стадией получали предоперационную химиотерапию, состоящую из 3 чередующихся циклов, включавших актиномицин D/циклофосфамид (дни 1-5) в качестве одного цикла и цисплатин и винбластин/блеомицин в качестве второго цикла с 21 по 23 дни.

В случае рецидива или отсутствия ответа опухоли, применялась альтернативная химиотерапия двумя курсами цисплатина, этопозиды и ифосфамида или последующими четырьмя дополнительными курсами PEI или с высокодозным циклофосфамидом или этопозидом и цисплатином в комбинации с аутологичной трансплантацией костного мозга или стволовых клеток периферической крови.

Baranzelli со своими сотрудниками (6) нашли незначительные различия показателей 3-летней выживаемости без болезни (DFS) в зависимости от локализации. Как было описано, стадия оказывает влияние на выживаемость. 49 пациентов с опухолями I и II стадии достигли DFS 87%. При опухолях III стадии (всего 17 пациентов) показатель DFS снизился до 39%.

Albin и соавторы (2) сообщили об Американских исследованиях 93 детей, зарегистрированных в период с 1978 по 1984 годы. После резекции они получали двухнедельные циклы, содержащие винбластин, блеомицин, цисплатин, циклофосфамид, дактиномицин, доксорубицин. Поддерживающая химиотерапия проводилась в течение двух лет. Пациенты с остаточной опухолью после 2nd look операции получали лучевую терапию. Были отмечены существенные различия 4-летней EFS у пациентов с опухолями яичников и другими негонадными злокачественными ГКО (исключая опухоли мозга). EFS детей с ГКО яичников составила 63% против 48% в случаях с первичной негонадной локализацией. Гистологический подтип не оказывал влияния на исход. Возраст старше 11 лет на момент установления диагноза, неполная резекция при первичном хирургическом вмешательстве, вовлечение более чем одного органа в момент диагностики увеличивает риск неблагоприятных событий.

3.2 Результаты лечения при герминоме

Экстракраниальные герминомы встречаются в виде дисгерминомы яичников или семиномы яичек. Так как герминома чувствительна к лучевой терапии и химиотерапии с применением цисплатина, возникло противоречивое мнение о наиболее эффективном методе лечения, направленном на самые поздние отдаленные события у этих пациентов.

Teinturier и соавторы (38) представили результаты лечения 35 девочек с чистой дисгерминомой, получавших лучевую терапию в период с 1956 по 1985 года в Villejuif: 14 пациенток с I стадией заболевания после удаления опухоли яичника получили 20 Гр на лимфоузлы со стороны поражения: подвздошные, поясничные аортальные и подключичные, все живы без последующих событий. 18 пациенткам с II и III стадией заболевания проведена операция и лучевая терапия (30-40 Гр) на объем опухоли, все живы, но встречаются тяжелые последствия облучения. Четыре пациентки получили цисплатин-содержащие режимы химиотерапии по поводу диссеминированного заболевания из-за развития у них рецидива до окончания лучевой теарпии. Трое достигли полного ответа со стороны измеряемой опухоли. Показатель 5-летней общей выживаемости составил $94\pm4\%$. Показатель 5-летней DFS составил $82\pm7\%$.

В имеющихся в распоряжении данных о пациентах группы UKCCSG (28) представлено 5 больных с герминомами, которые получали лечение в соответствии с секретитующими опухолями. В 4 случаях местом первичной локализации опухоли был яичник. Пятый случай представлен мальчиком с образованием в средостении. 2/5 пациентов с герминомами умерли. Мальчик с торакальной опухолью IV стадии и повышенными AFP и HCG, диагноз которому был поставлен на основании аспирационной биопсии костного мозга, умер от остаточной опухоли (однако показатели сывороточных маркеров были в норме) и возможно токсичности блеомицина. Другая пациентка с опухолью яичника III стадии умерла от абдоминального рецидива после первой ремиссии, которая была достигнута с применением РЕВ.

4. ОБЗОР ДАННЫХ GPOH MAKEI

4.1 Сравнение результатов лечения по MAKEI 86, 83 и 89

В MAKEI 83/86/89 196 из 246 сообщенных пациентов со злокачественными ГКО, исключая интракраниальные и тестикулярные опухоли, получали лечение в соответствии с рекомендациями протокола. Основным гистологическим вариантом были ОЖМ (64%), либо как чистые ОЖМ (40%), либо как смешанные с тератомными элементами (24%) (18). В период между протоколами MAKEI 83, MAKEI 86 и MAKEI 89 независимо от стадии, локализации и гистологии бессобытийная выживаемость (EFS) повысилась с 77% до 87%. Этот результат был достигнут путем интенсификации терапии с редукцией кумулятивных доз в соответствии со стратификационным риском. Таким образом, 246 пациентов были зарегистрированы в качестве наблюдаемых пациентов в протоколах MAKEI 83/86/89. До сегодняшнего дня основаниями для установления пациентов, находящихся под наблюдением, являются лечение, несоответствующее протоколу (71% из наблюдаемых пациентов), возраст старше 20 лет (17%), позднее сообщение о рецидиве заболевания (первичное лечение не в соответствии с протоколом, 7%), ретроспективно изменившийся или неясный диагноз (5%). EFS у наблюдаемых пациентов колебалась между 48 и 75% (рисунки 5-7).

4.2 Определение групп риска в MAKEI 83/86, MAKEI 89 и применяемых режимов химиотерапии

В MAKEI 83/86 было выделено 2 группы риска в соответствии с первичной локализацией и стадией, опухоли яичников стадировались в соответствии с системой FIGO, а экстрагонадные опухоли согласно системе стадирования мягких тканей (см. раздел Обследование Пациента, с. 61-65).

Таблица 2: MAKEI 83\86 Тактика лечения нетестикулярных, экстракраниальных секреторирующих ГКО

низкий риск	яичники	стадия I	4xPVB
высокий риск	яичники	стадии II-IV	4xPVB + 4xPEI
	экстрагонадные	стадии I-IIb	

Рисунок 5. MAKEI 83: EFS пациентов со злокачественными нетестикулярными ГКО

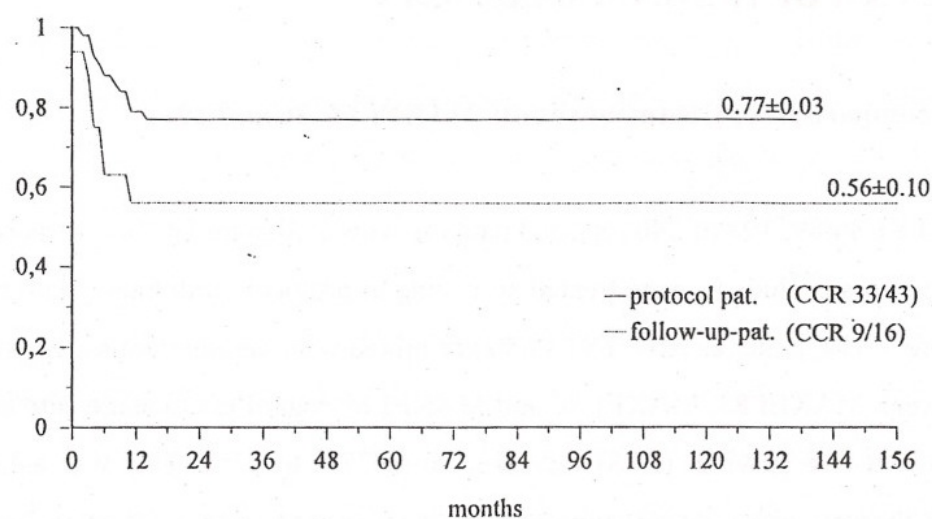


Рисунок 6. MAKEI 86: EFS пациентов со злокачественными нетестикулярными ГКО

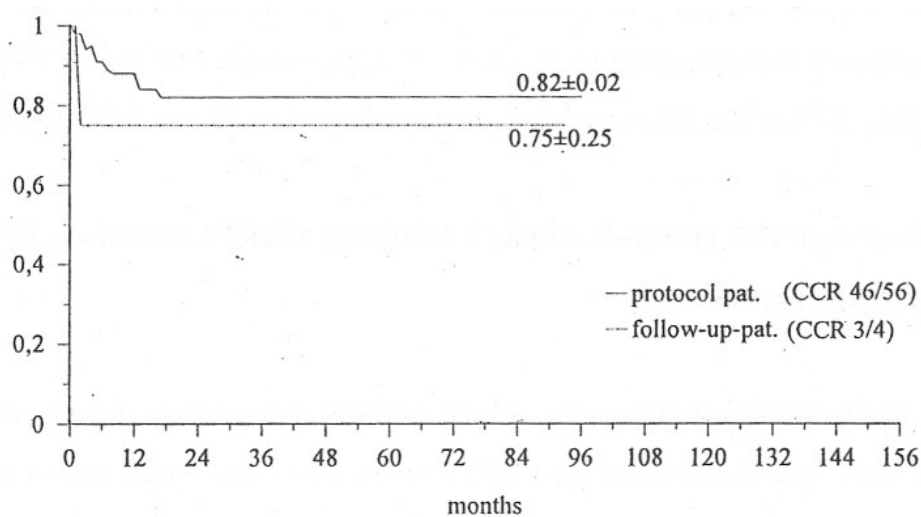
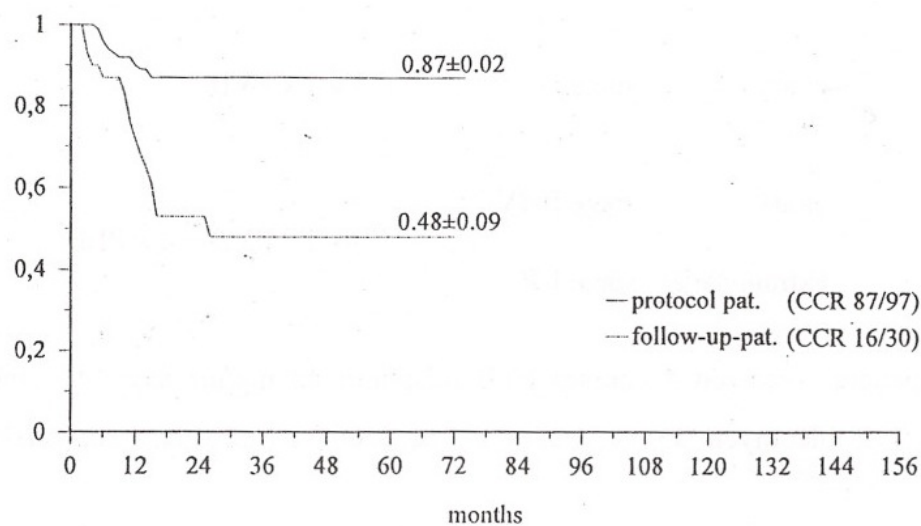


Рисунок 7. MAKEI 89: EFS пациентов со злокачественными нетестикулярными ГКО



Пациенты с низким риском получали 4 курса PVB (цисплатин 20 мг/м² в дни 4-9, винбластин 3 мг/м² дни 1+2, блеомицин 15 мг/м² дни 1-3 при непрерывной инфузии). Пациенты с высоким риском дополнительно получали 4 курса PEI (цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, этопозид 100 мг/м² в дни 1-3, ифосфамид 1,5 г/м² дни 1-5) после 2nd look операции.

В MAKEI 89 химиотерапия злокачественных секретирующих опухолей была сокращена и стратифицирована согласно трем группам риска.

Таблица 3: MAKEI 89 Тактика лечения нетестикулярных экстракраниальных ГКО

низкий риск	яичник	стадия I	3хРЕВ
средний риск	яичник	стадия II-III	3хРЕВ + 3хPIV
	экстрагонадные (исключая копчиковые)	стадия I-IIa	
высокий риск	экстрагонадные	стадия IIb	4хРЕВ + 4хPIV
	копчиковые	стадия I-IIb	
	яичник	стадия IV	

Пациенты с низким риском получали 3 курса РЕВ (цисплатин 20 мг/м² в дни 4-9, этопозид 100 мг/м² в дни 1-3, блеомицин 15 мг/м² дни 1-3) после первичной операции. Пациенты, отнесенные к группе среднего риска, получали после операции 3 курса РЕВ и 3 курса PIV (цисплатин 20 мг/м² в дни 1-5, ифосфамид 1,5 г/м² дни 1-5, винбластин 3 мг/м² дни 1+2). Пациентам с высоким риском после клинической диагностики или биопсии проводились 4 курса РЕВ с последующими отсроченной хирургией и дополнительными 4 курсами PIV. В октябре 1993 все сотрудничающие институты были проинформированы о закрытии рукава высокого риска, поскольку в 25% снижение кумулятивной химиотерапии, по сравнению с данными MAKEI 83/86 в рукавах низкого и среднего риска не приносило ущерба пациентам.

4.3. Результаты лечения протокольных пациентов с секретирующими опухолями в зависимости от групп риска

В MAKEI 83/86/89 18 пациентов были стратифицированы в группу низкого риска и 62 пациента – в группу высокого риска. В группе низкого риска 17 из 18 пациентов живы и без признаков заболевания (EFS $94\% \pm 6\%$), в то время как 47 из 62 пациентов группы высокого риска не имеют никаких событий (EFS $76\% \pm 2\%$) (рисунок 8).

В MAKEI 89 14 пациентов были отнесены к группе низкого риска, 21 пациент – к группе среднего риска и 38 – к группе высокого риска. В группе низкого риска 13/14 пациентов живы без событий (EFS $91\% \pm 9\%$). 18/21 пациентов группы среднего риска выжили без событий (EFS $83\% \pm 7\%$), в то время как 33/38 пациента группы высокого риска живы в полной продолжительной ремиссии (EFS $85\% \pm 7\%$) (рисунок 9).

Эти результаты предполагают положительное влияние интенсифицированной химиотерапии (PEB против PVB) и приближение к риск-адаптированной терапии MAKEI 89 в сравнении с MAKEI 83/86. По причине сокращения химиотерапии в группе пациентов с низким риском (3 курса против 4) и введения промежуточной группы риска (6 курсов против 8) в MAKEI 89 около 50% пролеченных пациентов, получили редуцированную терапию с отличным исходом (график 9), в то время как в MAKEI 83/86 около 77% получили полное лечение (EFS $76\% \pm 2\%$) (график 8). Поэтому предполагается, что более интенсивная инициальная химиотерапия позволит в дальнейшем сократить назначаемое лечение.

Рисунок 8

MAKEI 83/86: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО в зависимости от группы риска

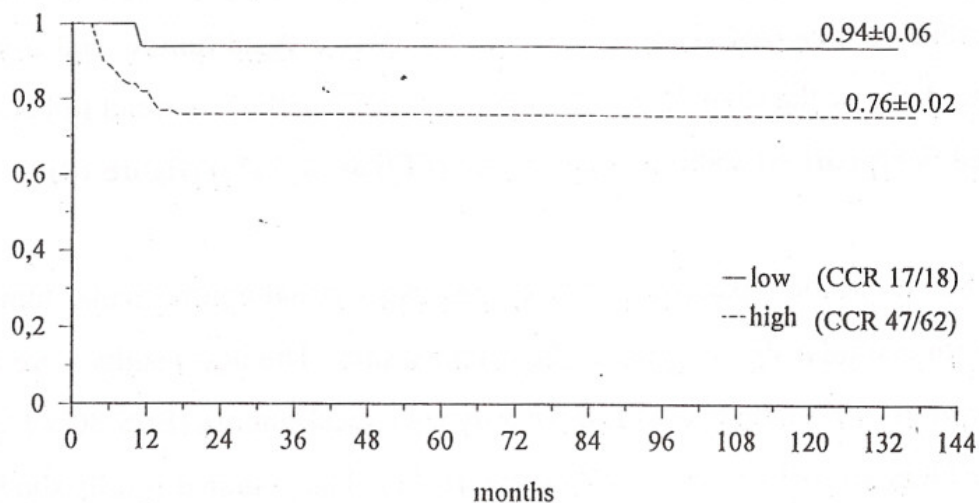
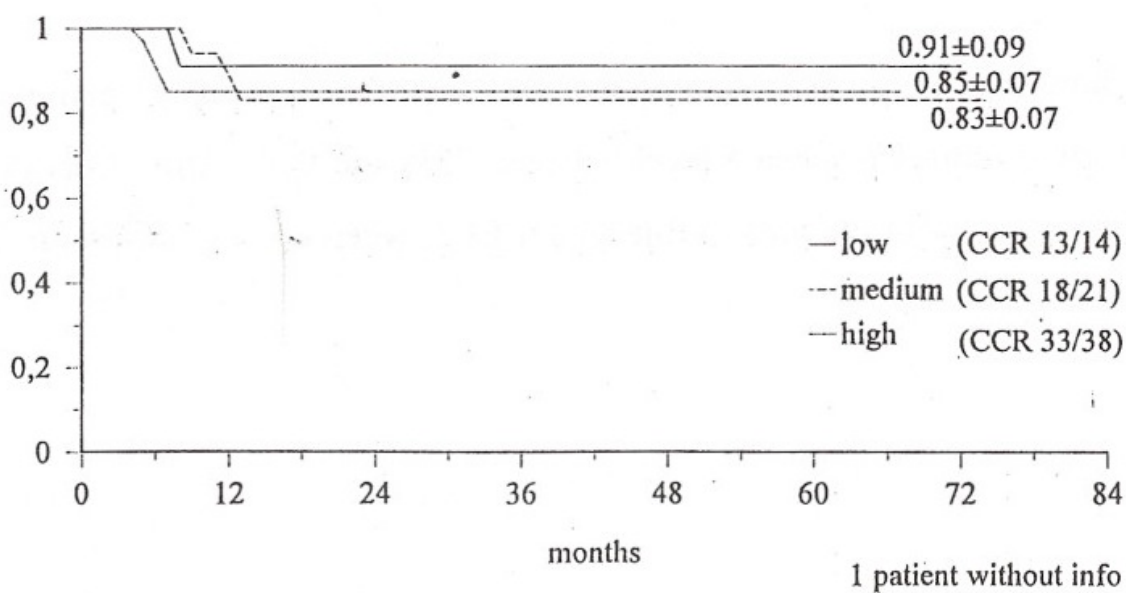


Рисунок 9

MAKEI 89: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО в зависимости от группы риска



4.4 Результаты лечения протокольных пациентов с секретирующими опухолями в зависимости от локализации

В MAKEI 83 было зарегистрировано 37 протокольных пациентов с секретирующими опухолями. Около половины детей имели опухоли в области копчика, 37% – злокачественные опухоли яичников и только 20% имели первичную локализацию в других местах. Пациенты с локализацией опухоли в копчике или яичнике показали примерно одинаковую EFS ($76\% \pm 7\%$ против $77\% \pm 9\%$). Несколько лучшие результаты были получены при первичной локализации в других областях ($EFS\ 86\% \pm 14\%$) (рисунок 10).

В MAKEI 86 было зарегистрировано 43 протокольных пациента с секретирующими экстракраниальными нетестикулярными опухолями с аналогичным распределением первичных локализаций. Наилучшие результаты были достигнуты при опухолях яичников ($EFS\ 92\% \pm 8\%$), затем следовали опухоли с локализацией в области копчика ($EFS\ 80\% \pm 6\%$) и с первичным расположением в других местах ($EFS\ 75\% \pm 12\%$) (рисунок 11). Достигнутые результаты не показывают существенной статистической разницы.

В MAKEI 89 было зарегистрировано 74 протокольных пациента с секретирующими ГКО. Около 50% пациентов имели первично опухоль яичника, 20% – в области копчика и 30% – в других областях. EFS при опухолях яичников составила $90\% \pm 4\%$ (график 12) и $87\% \pm 8\%$ при других локализациях. Пациенты с опухолями в области копчика имели примерно такой же показатель EFS, как и в MAKEI 83 ($74\% \pm 8\%$ против $76\% \pm 7\%$), соответственно в MAKEI 86 ($80\% \pm 6\%$) (рисунки 10, 11, 12).

Результаты показывают, что при введении риск-адаптированной терапии бессобытийная выживаемость при злокачественных нетестикулярных секретирующих опухолях достигла уровня между 75% и 90%. Тем не менее, как кажется, первичная локализация опухоли в копчике является наиболее значимо влияющей на EFS, в то время как опухоли яичников имеют самый лучший исход!

Рисунок 10

MAKEI 83: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО

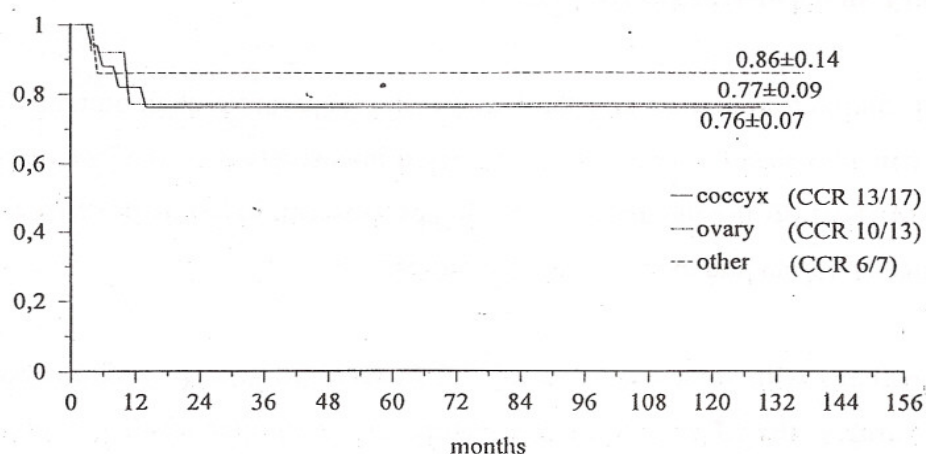


Рисунок 11

MAKEI 86: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО

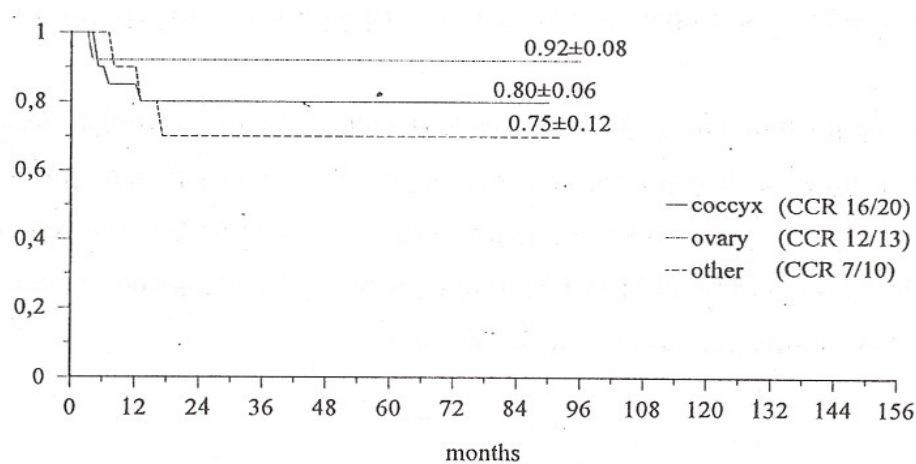
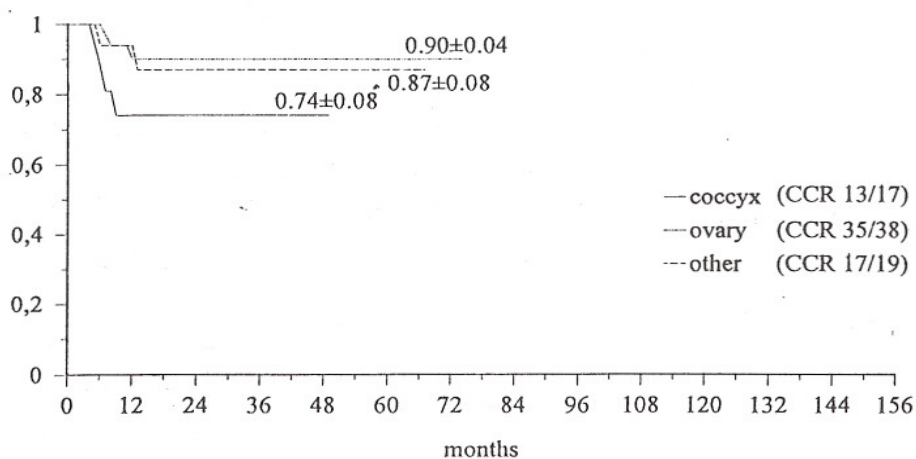


Рисунок 12

MAKEI 89: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО



4.5 MAKEI 83/86/89: Влияние полной/неполной резекции и отсроченного хирургического вмешательства на бессобытийную выживаемость (EFS)

Ценность полного удаления опухоли и польза предоперационной химиотерапии с последующей операцией при продвинутых ГКО интенсивно обсуждались в последние годы (4, 16, 18, 28). В протоколе MAKEI 86 предоперативная химиотерапия использовалась в качестве первого лечебного шага при опухолях яичников в продвинутой стадии и опухолях первичной экстрагонадной локализации.

49 протокольных пациентов с распространенными секретирующими ГКО получали предоперационную химиотерапию с последующим отсроченным хирургическим лечением, EFS составила $79\% \pm 4\%$ (рисунок 13). Такой же результат был достигнут в группе пациентов среднего риска с тотально удаленной опухолью и адъювантной химиотерапией, однако эта группа включает только 5 пациентов. Что касается протокола MAKEI 89, при опухолях яичников II-IV стадий и экстрагонадных первичных опухолях I-IIa стадий как в группе среднего риска, так и высокого, применение предоперационной химиотерапии показало результат EFS $88\% \pm 6\%$ (рисунок 14).

Относительно пациентов среднего и высокого риска у детей с неполной резекцией по данным MAKEI 83/86 EFS уменьшилась до $71\% \pm 5\%$ по сравнению с пациентами с тотальным удалением или предоперационной химиотерапией (EFS $80\% \pm 20\%$ и $79\% \pm 4\%$ соответственно) (рисунок 13). По данным протокола MAKEI 89, у пациентов с неполной резекцией ГКО интенсивная химиотерапия показала результат EFS $81\% \pm 6\%$ (рисунок 14).

Рисунок 13

МАКЕI 83/86: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО в зависимости от группы риска и объема резекции

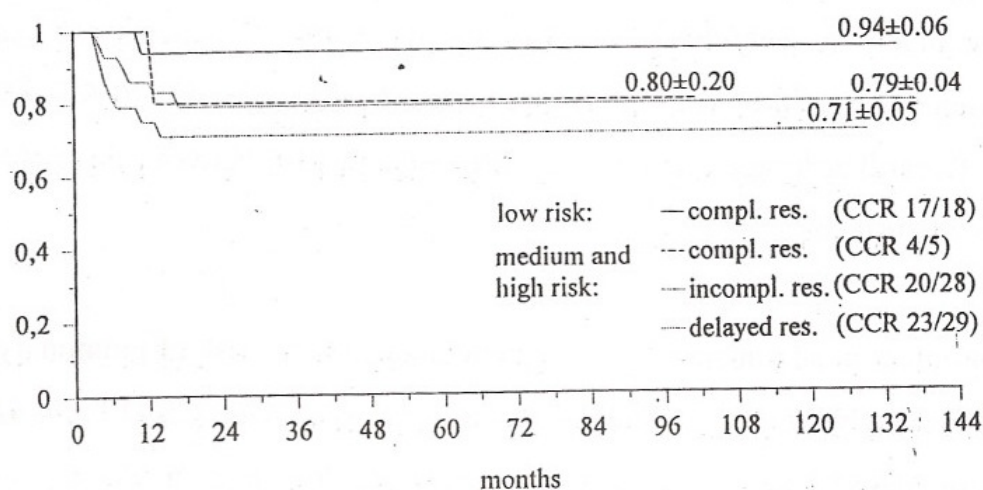
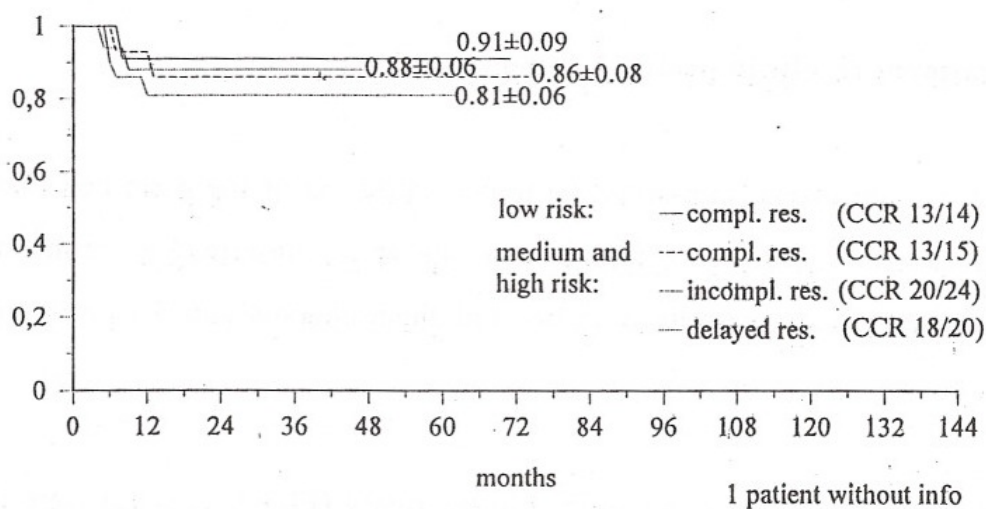


Рисунок 14

МАКЕI 89: EFS протокольных пациентов с нетестикулярными секретирующими ГКО в зависимости от группы риска и объема резекции



4.6 Влияние редукции дозы блеомицина или исключение блеомицина на выживаемость детей младшего возраста

Как известно, блеомицин является эффективным лекарственным препаратом для лечения ГКО в последние 20 лет (13, 19, 44). В протоколах MAKEI 83/86/89 34 ребенка в возрасте до 2 лет получали блеомицин в полной дозе с результатом EFS $74\% \pm 4\%$. 22 пациента в возрасте до 2 лет получали лечение без блеомицина или с редуцированной дозой. В этой группе EFS составила $85\% \pm 6\%$ (рисунок 15). Относительно возраста не было выявлено различий показателей EFS в этих двух группах ($85\% \pm 6\%$ против $85\% \pm 1\%$).

Главной проблемой применения блеомицина является риск легочного фиброза, на что оказывает влияние младший возраст, а так же применение некоторых наркотиков (13, 19, 44). На ранней стадии протокола MAKEI 89 двое детей в возрасте до 2 лет умерли от блеомицин-индуцированных легочных осложнений (рисунок 16), в MAKEI 89 курс блеомицина был исключен у детей в возрасте младше 1 года, и доза редуцирована на половину у детей младше 2 лет.

Эти результаты позволяют предположить, что редукция или отмена блеомицина в возрастной группе младше 2 лет не оказывали негативного влияния на EFS. В дальнейших терапевтических планах двухкомпонентная химиотерапия может быть достаточной для контроля опухоли у пациентов с низким риском

4.7 Результаты лечения пациентов с герминомой, включенных в протокол

Герминома – это агрессивное несекретирующее опухолевое образование из группы ГКО, которую лечат по другому в сравнении с описанными выше секретирующими злокачественными опухолями, в связи с отсутствием чувствительности к лучевой и химиотерапии и наиболее частой локализации в яичниках.

В MAKEI 83/86 дисгерминома, расположенная в яичнике (FIGO стадия Ia), лечилась только оперативно, в то время как при региональном заболевании (FIGO стадии Ic-III) следует дополнительно проводить лучевую терапию. Для широко распространенной болезни (FIGO стадия III с большой опухолевой массой и стадия IV) были предложены 4 курса PVB.

Рисунок 15

MAKEI 83/86/89: EFS протокольных пациентов с ЭК, ОЖМ, ХК в зависимости от возраста и дозы блеомицина

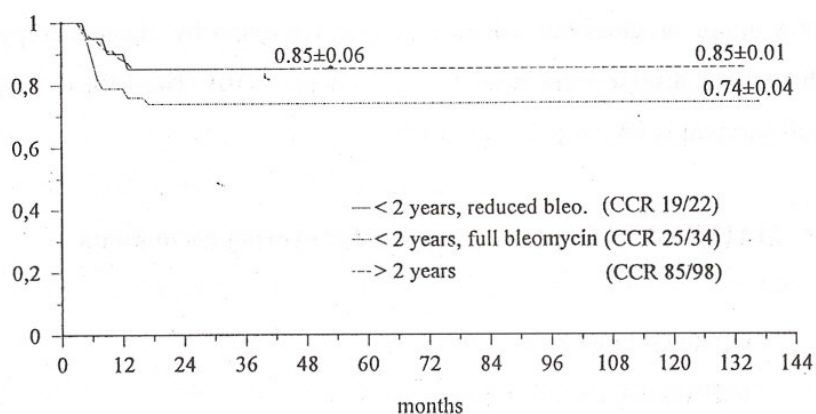


Рисунок 16

MAKEI 83/86/89: EFS протокольных пациентов с ЭК, ОЖМ, ХК в зависимости от возраста и дозы блеомицина

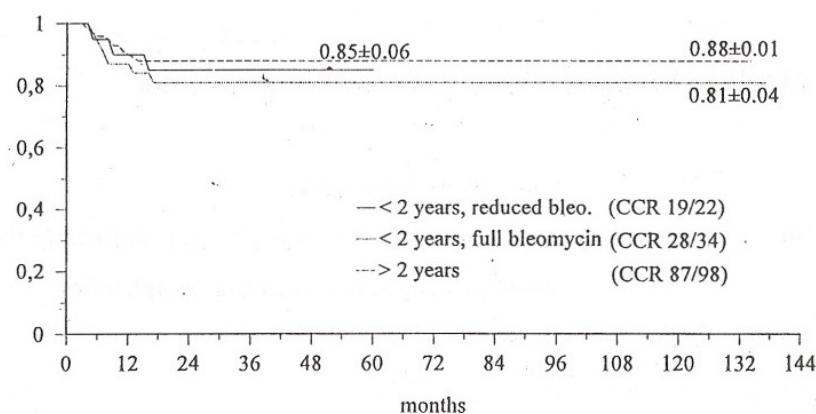
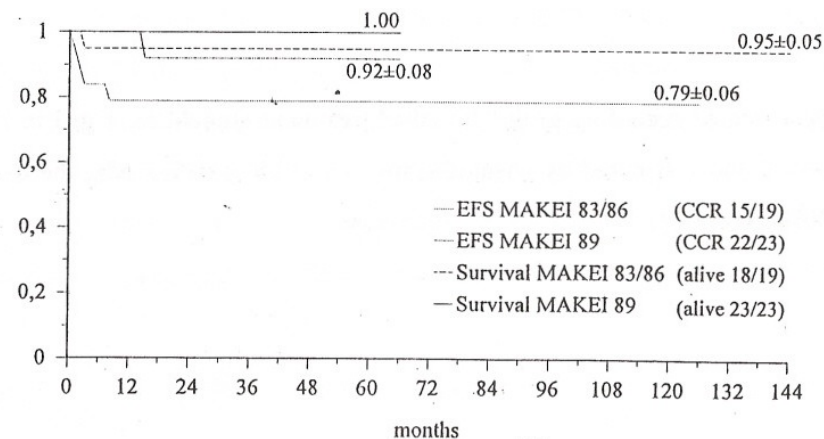


Рисунок 17

MAKEI 83/86/89: EFS пациентов с экстракраниальными нетестикулярными герминомами



Было зарегистрировано 19 пациентов с герминомами. 18 пациенток имели опухоль в яичниках и у одного мальчика – в средостении. У 7/18 девочек были опухоли яичников FIGO стадии Ia. У 2/7 девочек опухоль прогрессировала, но они достигли второй ремиссии с помощью химиотерапии. Большинство пациентов с региональной болезнью получали 4 курса PVB. Показатель EFS составил $79\% \pm 6\%$, а общая выживаемость - $95\% \pm 5\%$ (рисунок 17).

Таблица 4: MAKEI 83/86 Тактика лечения гермины яичника

стадия Ia	одностороннее удаление опухоли яичника
стадия Ia-II	послеоперационная лучевая терапия
стадия III-IV	4 послеоперационных курса VBC – лучевая терапия – 2nd look операция

Согласно опыту протоколов MAKEI 83/86 тактика лечения герминомы яичника была значительно изменена с целью сохранения фертильности (MAKEI 89).

Таблица 5: MAKEI 89 Тактика лечения герминомы яичника

стадия Ia	удаление опухоли яичника и аднексэктомия
стадия Ib и Ib	послеоперационная лучевая терапия (30 Гр), ограниченная малым тазом и парааортальными лимфоузлами
стадии Ic, IIa, IIc, III и IV	4 курса PEB

Предоперационная химиотерапия была предложена при подтвержденной биопсией стадии III по FIGO (большой опухолевый объем) и стадии IV по FIGO с последующей отсроченной резекцией опухоли. 2nd look операция была рекомендована только пациентам с измеримой остаточной опухолью. Локальное облучение назначалось только в случае обнаружения жизнеспособной опухоли в резецированной ткани после неoadъювантной химиотерапии.

23 пациента получали терапию согласно описанным лечебным рекомендациям. У одной девочки с заболеванием в стадии I по FIGO болезнь прогрессировала и была вылечена с помощью химиотерапии. EFS составила $92\% \pm 8\%$, общая выживаемость – 100% (рисунок 17).

5. ТОКСИЧНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ

Токсичность приходилось оценивать по показателям риска рецидива и частоты излечения. Это означает, что токсичность нельзя оценивать без учета пользы для пациента, соответственно токсичность оценивается только относительно частоты излечения. Необходимо избегать длительно текущей токсичности или поздних эффектов, и особенно фатальных исходов в результате лечения.

Комбинация цисплатины, винбластина и блеомицина (PVB), впервые использованная Einhorn и Donohue 1977 (15), как было доказано является успешной при лечении метастатических тестикулярных опухолей у молодых людей. PVB ассоциирован с периферической васкулярной окклюзионной болезнью (13, 26) и легочным фиброзом (24, 26). Сообщалось, что применение этого протокола является слишком токсичным у маленьких детей (12, 18, 46), что также приводит к ренальной дисфункции (13, 17, 18).

Группа UKCCSG прервала применение режима PVB по причине двух ятрогенных смертей. В других исследовательских группах не были описаны случаи смерти, связанные с лечением, но в последующем сообщалось об единичных случаях с клиникой легочной дисфункции после PVB (17) соответственно РЕВ (28). В протоколе MAKEI 89 блеомицин был исключен у младенцев (младше 1 года) и редуцирован до 50% у детей в возрасте от 1 до 2 лет.

В 3 случаях наблюдался летальный исход, ассоциированный с инфекцией после комбинации РЕИ-химиотерапии, используемой в протоколах МАНО и MAKEI 83/86. Эти события и наиболее высокая эффективность РЕИ в сравнении с PVB (17) нашли отражение в протоколе MAKEI 89 в интенсивной химиотерапии комбинацией РЕВ для пациентов с низким риском и в сочетании с менее миелотоксичным режимом PIV для пациентов с высоким риском.

Нарушение функции почек главным образом было вследствие применения ифосфамида и цисплатина и соответственно при комбинации обоих препаратов. Calaminus с соавторами наблюдали среди 25 пациентов, получавших лечение цисплатиной, и 34 пациентов, получивших цисплатин и ифосфамид в соответствии с протоколах MAKEI 83/86/89, 4 детей со сниженным уровнем фосфатов и 6 детей с немного повышенным уровнем креатинина ($>1.0 \leq 1.3$ мг/дл); нормальные показатели были продемонстрированы у 49 из

59 пациентов, и не было выявлено различий в этих двух группах. Профилактика выраженных нарушений функции почек была достигнута применением сильных маннытоловых диуретиков для расщепленной цисплатины и месны для ифосфамида, которая вводилась путем продолжительной инфузии в протоколах MAKEI.

Mann и соавторы в 1989 (28) сообщили о 28 выживших пациентах после химиотерапии РЕВ, у семи из которых имелись невыраженные нарушения функции почек, у пяти – умеренные и у одного пациента – тяжелые. Различия в почечных нарушениях после химиотерапии согласно протоколам MAKEI и UKCCSG могут быть объяснены различной фармакинетикой при применении разных режимов цисплатины (20 мг/м² дни 1-5 против 100 мг/м² в первый день).

Baranzelli и соавторы (6) сообщили только об одном из 45 пациентов, получавших лечение согласно протоколу SFOP, у которого отмечалось снижение уровня электролитов после однократного введения цисплатины в дозе 100 мг/м², эта очень низкая частота нарушения функции почек может быть объяснено продолжительным интервалом в 6 недель до следующего введения цисплатина.

Чтобы уменьшить цисплатин-индуцированную нефротоксичность, сочли необходимым использовать карбоплатин эквивалентно цисплатину (6, 24, 28, 32, 33). Однако у взрослых была описана худшая переносимость карбоплатина (350 мг/м² или даже 500 мг/м²) по сравнению с цисплатином (5x20 мг/м²) в комбинации с этопозидом.

6. ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С МАКЕИ 89

В заключении следует сказать, что предпочтительней будет интенсивная химиотерапия, избегающая высоких пиков уровней и короткой продолжительности протокола со снижением кумулятивных доз цитостатических препаратов. Следовательно, РЕИ будет применяться в инициальной позиции, так он лучше переносится, как и в протоколах МАКЕИ 83/86 после 4 курсов PVB.

Опыт лечения последних 10 лет, накопленный различными упомянутыми европейскими исследовательскими группами также как и в протоколах МАКЕИ 83/86/89, привел к повышению EFS в пределах от почти 75% при опухолях копчика до 90% при опухолях яичников и других первичных локализациях. Вследствие высоких показателей ремиссии особенно при последних видах опухолей дальнейшее значительное улучшение не может быть достигнуто, и дальнейшая редукция кумулятивных доз химиотерапии будет являться целью выбора. Следовательно, представляются следующие модификации лечения:

Пациенты с экстракраниальными герминомами сейчас получают лечение наравне с пациентами со злокачественными негерменогенными опухолями с редуцированной химиотерапией на низких стадиях.

Другие экстрагонадные злокачественные ГКО, исключая локализацию в копчике, сейчас классифицируются как опухоли с нормальным риском и будут лечиться с уменьшенной интенсивностью согласно стадиям, аналогичным при первичном расположении в яичниках.

Дети в возрасте до 4 месяцев со злокачественными ГКО в копчике (то есть ОЖМ или ЭК) будут получать лечение как и пациенты со стадией ps T2Nx/1 M0/1, но без ифосфамида.

Пациенты с радикально удаленной опухолью яичников FIGO стадия Ia и Ib, а также при экстрагонадной первичной локализации (ps T1N0M0) не будут получать адъювантную химиотерапию, если гарантирован тщательный контроль. Было доказано, что такая стратификация является достаточной для гермином и тестикулярных опухолей желточного мешка (6, 22).

Недавно была введена стратификация терапии для пациентов, предусматривающая полную и неполную резекцию опухоли, с проведением химиотерапии по схеме РЕ или соответственно РЕІ.

В частности модификация лечения для экстракраниальных злокачественных нетестикулярных опухолей представлена на графиках 18-20.

В случае отсутствия ответа будут предложены варианты лечения с интенсивной терапией вне протокола в специализированных лечебных центрах:

- Регионарная глубокая гипертермия в сочетании с РЕІ химиотерапией показала высокую эффективность у 8/12 детей при резистентности к химиотерапии и соответственно раннем рецидиве ГКО (41).
- Высокодозная химиотерапия с аутологенной трансплантацией стволовых клеток показала свою эффективность у взрослых пациентов с резистентными или рано рецидивирующими тестикулярными ГКО. Так как локальный контроль над опухолью является главной проблемой у детей с химиорезистентными ГКО, результаты, достигнутые у взрослых пациентов с раком яичка, не могут быть сопоставимы с детьми, у которых не была или была лишь частично удалена опухоль.

7. ЦЕЛИ ПРОТОКОЛА ДЛЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГКО

7.1 Эпидемиология

Документировать частоту случаев заболеваемости, локализацию и гистологический вариант нетестикулярных ГКО у детей и подростков в соответствии с возрастом.

7.2 Факторы прогноза

Оценить эти опухоли путем проспективной регистрации в Детских Регистрах злокачественных новообразований (т.е. в Германии «Институт Медицинской Статистики и Документации, Майнц») и продолжительного наблюдения в соответствии с возрастом, локализацией, стадией и режимом лечения, чтобы собрать и рассмотреть разные виды опухолей согласно документации в регистрах детских злокачественных опухолей (т.е. в Германии «Institut für Paidopathologie, Universität Kiel») и рецензировать опухоли рабочей группой экспертов-патологов (для Германии см. страницу 59 «в оригинальном протоколе»), чтобы разработать универсальные критерии для клинической оценки.

7.3 Маркеры опухолей

Утвердить для огромных опухолей, также как и при метастазирующем заболевании, клиническую диагностику путем определения опухолевых маркеров и рентгенологической диагностики в первую очередь. В таких случаях предоперационная химиотерапия применяется для того, чтобы достичь полного удаления опухоли при отсроченном хирургическом вмешательстве.

Оценить альфа-1-фетопроtein (АФП) и человеческий хорионический гонадотропин (ХГЧ) в соответствии с их прогностической релевантностью и в качестве полезного инструмента для мониторинга ответа. (Чтобы доказать ответ на химиотерапию, показатели АФП должны быть указаны в специальных бланках «Сообщение об опухолевых маркерах» (см. страницу 68)).

7.4 Тактика «наблюдения и выжидания»

Утвердить тактику «наблюдения и выжидания» при радикально удаленных опухолях яичника стадии Ia, b и экстрагонадных опухолях стадии Ia (исключая опухоли в области копчика), как доказавшую свою надежность в протоколе MAKEI 86 для гермином яичников. Около 25% зарегистрированных пациентов с ГКО имеют опухоли в первой стадии на момент диагностики. При таком режиме около 75% пациентов из этой группы могут избежать применения химиотерапии. Тщательный мониторинг является обязательным, так как 25% пациентов будут иметь рецидив, для лечения которого будет применена отсроченная химиотерапия.

7.5 Химиотерапия

Чтобы избежать легочной токсичности, у всех пациентов исключается блеомицин. Чтобы повысить показатели бессобытийной выживаемости у пациентов с прогрессирующими нетестикулярными ГКО путем интенсификации химиотерапии ифосфамид комбинируется с цисплатиной и этопозидом (PEI).

Чтобы избежать связанной с химиотерапией токсичности, химиотерапия будет заканчиваться после 2 курсов химиотерапии вместо 3 и соответственно – после четырех вместо шести. Если информация, полученная в отношении хирургии, говорит о полном удалении, пациенты с опухолями яичников или локализованными экстрагонадными опухолями, исключая опухоли в области копчика, старше 4 месяцев, будут получать комбинацию цисплатины и этопозида (PE) в качестве первого и второго курсов, и соответственно в качестве третьего курса (при экстрагонадных опухолях), в то время как при неполной резекцией опухоли и у пациентов с плохим прогнозом будут применены цисплатина, этопозид и ифосфамид (PEI), которые показали себя как высоко эффективные в протоколах MAKEI 83/86. Младенцы в возрасте младше 4 месяцев со злокачественными ГКО копчика (например, ОЖМ) будут получать лечение как пациенты с высоким риском четырьмя курсами PE, но без ифосфамида из-за неопределенного риска почечной токсичности.

7.6 Предоперационная химиотерапия

Чтобы избежать калечащей операции и повысить вероятность радикального удаления опухоли, предоперационная химиотерапия будет использоваться у пациентов с распространенными метастазирующими опухолями яичников и экстрагонадными метастазирующими опухолями. Эти пациенты получают лечение тремя курсами PEI до отсроченного оперативного вмешательства. Терапия будет завершена четвертым курсом PEI, если проведена полное удаление опухоли или не было обнаружено живых опухолевых клеток в не полностью резецированном материале. В случае неполной резекции опухоли и при наличии живых опухолевых клеток пациент исключается из протокола, и должна быть обсуждена высокодозная химиотерапия с аутооттрансплантацией ПСК.

7.7 Регионарная гипертермия

Если после первого курса PEI наблюдается отсутствие реакции опухоли, пациенты имеют высокий риск летального исхода. В таких случаях должны обсуждаться локальная гипертермия в комбинации с химиотерапией. В настоящее время химиогипертермия показала свою эффективность у маленькой группы детей с интенсивным предварительным лечением ГКО (41). Проведение такого лечения будет возможным только в специализированных учреждениях. Пожалуйста, в такой ситуации свяжитесь с координационным центром.

7.8 Регистрация токсичности

Токсичность обсуждается как главная проблема химиотерапии при злокачественных ГКО. В то время как острая токсичность вследствие интенсификации протоколов лечения является в основном миелотоксичной и транзиторной, поздние эффекты в основном происходят в результате продолжительной химиотерапии и кумулятивных доз химиотерапии. При переходе от протокола MAKEI 83 к протоколу MAKEI 96 химиотерапия была сокращена с восьми до четырех курсов PEI максимально, для того чтобы уменьшить поздние эффекты.

Специальные формы данных для регистрации кумулятивной токсичности проводимой химиотерапии представлены в частях «Химитотерапия» и «Токсичность химиотерапии» (страницы 66, 67). Согласно критериям ВОЗ в ходе терапии должны исследоваться функции органов и лабораторные показатели.

8. ПРОТОКОЛЬНЫЕ И НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ ПАЦИЕНТЫ

8.1 Инициальная диагностика

В случае предполагаемой или доказанной ГКО клинические обследования, диагностическая картина и лабораторные показатели являются обязательными для последующих решений:

- биопсия или
- резекция опухоли или
- предоперационная химиотерапия после клинической диагностики

Локализация опухоли и возможные пути ее распространения должны быть изучены в результате диагностического обследования, например:

опухоли таза распространяются по лимфатической системе, через перитонеальную жидкость или гематогенно в печень и легкие. Поражение костей встречается до 10% пациентов, главным образом в нижней части скелета. Метастазы в головной мозг, которые описаны почти у 4% взрослых, наблюдались только у одного из 296 детей со злокачественными экстракраниальными ГКО.

Далее описаны наиболее важные диагностические шаги, составляющие диагностическую картину (до и после лечения), лабораторные исследования (до и после лечения) и программа последующего наблюдения.

8.1.1 Оценка опухолевых маркеров

До начала и в течение терапии, должны быть определены опухолевые маркеры. Повышением считается $> 25\text{ng/ml}$ для АФП у детей в возрасте старше 2 лет и $>50\text{ U/l}$ для ХГЧ в сыворотке. Эти опухоли известны как «секретирующие опухоли». В первые 60 дней после определенного начала терапии (т.е. резекции опухоли или химиотерапии) опухолевые маркеры должны быть измерены как представлено в схемах 18-20. После этого, если показатели снизились до нормальных значений, они должны определяться дважды в месяц в течение 6 месяцев, а затем ежемесячно по меньшей мере до двух лет с момента установления диагноза. Для документации должны быть использованы логарифмические диаграммы (см. стр. 68) также как и «Сообщение об опухолевых маркерах», который должен заполняться в ходе лечения и должен быть отправлен обратно по окончании терапии.

Период полураспада АФП составляет примерно 6 дней на ранней стадии лечения. Когда интерпретация затруднена, особенно опухолевые маркеры могут повышаться при предоперационной химиотерапии на первой неделе лечения, пожалуйста свяжитесь с координатором (это может быть необходимым для сравнения с нормальными показателями особенно во младенчестве и раннем детском возрасте).

Период полураспада ХГЧ составляет примерно 16 часов. Если интерпретация затруднительна, пожалуйста, позвоните координатору.

8.1.2 Визуализирующие методы диагностики (перед лечением)

- ультразвуковое исследование опухоли и брюшной полости, включая лимфоузлы и печень
- КТ с контрастом и без него
- рентген грудной клетки в 2-х проекциях
- рентген левой кисти
- ЭЭГ
- ЭКГ и эхокардиограмма
- сцинтиграфия костей для опухолей с отдаленными метастазами или первичной локализацией в тазу
-

8.1.3 Лабораторные исследования (перед лечением)

- маркеры опухоли: альфа-1-фетопротеин, человеческий хорионический гонадотропин
- развернутая гемограмма, дифференциация, тромбоциты
- анализ мочи
- электролиты (Na, K, Ca, P, Mg)
- креатинин, клиренс креатинина
- общий белок сыворотки
- билирубин
- ферменты (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ)
- общие вирус-титры (включая гепатиты, ЦМВИ, ВПГ)
- оценка эндокринного статуса при опухолях яичников с признаками преждевременного полового созревания

8.2 Хирургические рекомендации

Если при КТ- или МРТ-сканировании выявлены четкая инфильтрация в окружающую ткань или метастазы в лимфоузлы или печень, легкие и др., первым терапевтическим шагом будет первичная химиотерапия после клинической диагностики с помощью опухолевых маркеров и рентгенологической визуализации.

В случае четко ограниченной опухоли первичное хирургическое вмешательство будет терапией выбора после инициальной диагностики, включающей опухолевые маркеры, ультразвуковое исследование, КТ- или МРТ-сканирование области опухоли.

Определение полной/неполной резекции

При ограниченных опухолях полное удаление является терапией выбора.

Полное удаление означает удаление всех частей, содержащих опухолевую ткань:

- При копчиковых опухолях удаление опухоли и капсулы и копчиковой кости в одном блоке является обязательным
- При опухолях яичников удаление должно включать пораженный яичник и фаллопиеву трубу
- Также необходимо полное стадирование всех срезов лимфоузла

Хирургическая резекция является неполной если:

- капсула опухоли разорвалась во время операции или ранее
- если замечена инфильтрация в окружающей ткани или наблюдаются приросшие участки опухоли и полное удаление невозможно.

Если ткань опухоли ограничена нечетко, обязательно отдельное исследование срезов за пределами подозрительной области для уточнения гистологии (гистологически), независимо от того, замечена инвазия опухоли или нет.

Образование псевдокапсулы возникает вследствие компрессии опухоли соседними структурами. Только достаточное и безопасное расстояние гарантирует возможность полного удаления опухоли. Если полная резекция возможна и четко определена патологическая стадия Ia, дальнейшая терапия не будет проводиться как в случае с опухолью яичника, так и при другой экстракраниальной локализации злокачественных

ГКО, исключая расположение в копчике. Но для всех этих пациентов обязательным является очень тщательное последующее врачебное наблюдение.

Биопсия:

Биопсия опухоли сопровождается риском диссеминации опухолевых клеток. Поэтому биопсия показана только тогда, когда диагностируется массивный предоперационный инфильтрат при отсутствии возможности полного удаления, а опухоль не показывает никаких опухолевых маркеров. Тогда вид опухоли может быть диагностирован только гистологически. В этом случае важно избежать осложнений во время биопсии. Это означает безопасную обработку окружающей ткани, а также определение границы, затронутой опухолевым поражением.

Оперативные методики:

Копчик: копчиковые опухоли часто презентируют в виде огромной массы. Поэтому дорзальный доступ удобен для копчиковой кости. Инфильтрированные участки кожи должны быть удалены единым блоком вместе с опухолью, так как последующее закрытие кожей операционного поля не проблематично. Отделение опухоли от прямой кишки главным образом возможно при пальцевом контроле. После операции функции кишки и мочевого пузыря обычно восстанавливаются. Резекция копчика вместе с опухолью является абсолютно обязательной при копчиковых опухолях. Копчиковая кость должна быть удалена в блоке для избежания разрыва опухоли. Так называемое образование в виде часового стекла в копчиковой опухоли описывают в виде огромной опухолевой части, находящейся в малом тазу, включая копчиковую область. В случае такого опухолевого образования, которое все еще определяется после предоперационной химиотерапии при секретирующей злокачественной ГКО, для достижения радикального удаления опухоли единым блоком полезным является дополнительный вентральный доступ

При опухолях яичников лучший интраоперационный обзор дает абдоминальный доступ через срединную линию, чем традиционный доступ. Абсолютно важно при опухолях яичников первоначально лигировать яичниковые вены и артерии, чтобы избежать диссеминации опухолевых клеток. Придатки инфильтрированного участка должны быть удалены тотально в блоке с опухолью.

Для интраоперационного стадирования важным являются точный размер опухоли, точная идентификация и цитология интраперитонеальной жидкости, а также обследование контрлатерального участка. Необходимо провести биопсию всех подозрительных участков и отдаленных лимфатических узлов.

Хирургический доступ к другим местам первичных локализаций, таких, как средостение, забрюшинное пространство, должен быть запланирован в соответствии с выявленной ситуацией.

Изолированные ретроперитонеальные опухоли лучше всего лечить аналогично опухолям копчика. Большинство опухолей средостения типично располагаются в переднем средостении, вызывая клинические симптомы в следствие смещения соседних (смежных) структур. Оперативным доступом в основном является правосторонняя торакотомия, иногда - стернотомия. В некоторых случаях отделение опухоли от крупных сосудов или ворот легких является проблематичным. Поэтому весьма важна анатомическая информация, полученная с помощью визуализирующих методов, таких как КТ- или МРТ-сканирование.

Тактика лечения изложена в соответствии с гистологией, расположением опухоли, стадией и резекцией (схемы 18, 19, 20). Гистологическая классификация согласно ВОЗ представлена в таблице 1 на странице 10.

8.3.1 Химиотерапия

Схема применения химиотерапии описана в таблице 6.

Таблица 6: Химиотерапия для пациентов с полной (PE) и неполной (PEI) резекцией злокачественных ГКО

PE – Химиотерапия

Цисплатина 20 мг/м²/день 1-5

Этопозид 100 мг/м²/день 1-3

PEI – Химиотерапия

Цисплатина 20 мг/м²/день 1-5

Этопозид 100 мг/м²/день 1-3

Ифосфомид 1500 мг/м²/день 1-5

В возрасте младше 2 лет доза должна быть рассчитана на кг (30 кг = 1 м²)

При Индексе Карновского менее 50 доза Ифосфамида 1000 мг/м²/день 1-5

В возрасте менее 4 месяцев Ифосфамид исключается в любом случае

8.3.2 Тактика лечения

В соответствии с факторами риска – локализация опухоли, стадия опухоли и метод резекции – рассматриваются три варианта лечения:

Лечение А (рисунок 18): Пациенты без метастазов и с первично удаленной опухолью

При опухолях яичников ps Ia и ps Ib и экстрагонадных опухолях ps T1 (исключая копчиковые опухоли) будет применена тактика «наблюдения и выжидания» после полной резекции с тщательным мониторингом опухолевых маркеров и КТ-сканированием или с ультразвуковым исследованием для раннего выявления рецидива.

При опухолях яичников стадии ps Ic-IIc после полного удаления будет проведено лечение 2 курсами PE (цисплатина, этопозид), если резекция неполная, то должны быть применены два курса PEI (цисплатина, этопозид, ифосфомид).

При экстрагонадных опухолях ps T1b – T2b (исключая опухоли копчика) будут применены 3 курса PE после полного удаления и 3 курса PEI при неполной резекции. Для мониторинга опухолевых маркеров и рентгенологического контроля смотри временной график (схема 18).

Лечение В (рисунок 19): Пациенты с метастазами и/или обширным процессом

Опухоли яичников стадии IIIb-IV и экстрагонадные опухоли T2 NX M1, включая все злокачественные ГКО копчика, могут быть выявлены путем клинического обследования (КТ/МРТ и опухолевые маркеры) или биопсии в неясной ситуации (отрицательные опухолевые маркеры), и особое значение придается проведению предоперационной химиотерапии.

После предоперационной химиотерапии (1хPEI) пациенты будут стратифицированы для дальнейшей терапии в соответствии с ответом опухоли. В случае ответа должны быть проведены 2 дополнительных курса PEI. Пациентам с сильной прогрессией опухоли возможно будут необходимы 4 курса предоперационной химиотерапии для достижения достаточной регрессии опухоли. В случае отсутствия ответа нужно будет обсудить PEI в комбинации с гипертермией (пожалуйста, свяжитесь с координационным центром).

При радикальном удалении опухоли будет проведен 4-й курс PEI после операции. В случаях неполностью резецированной и активной опухоли пациенты исключаются из протокола и в качестве альтернативного лечения обсуждается высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (пожалуйста, свяжитесь с координационным центром). С этой целью в начале курса лечения должен быть инициирован забор костного мозга или периферических стволовых клеток крови.

Для мониторинга опухолевых маркеров и рентгенологического контроля смотри временной график (схема 10).

Лечение С (рисунок 20): Пациенты с метастазами и/или обширным процессом после первичной неполной резекции

При стадиях ps IIIa-IM опухолей яичников и ps T2 экстрагонадных опухолей и копчика пациенты будут получать 4 курса PEI после первичной резекции с тщательным мониторингом ответа (смотри временной график, схема 20).

8.3.3 Применение химиотерапии

ПРИМЕЧАНИЕ: интервал между курсами химиотерапии составляет 3 недели, 21-й день является 1.

8.3.3.1 Применение цисплатины, этопозид, ифосфамида (PEI)

Этопозид нужно давать перед цисплатиной и ифосфамидом в виде часовой инфузии. Если объем разведения влияет на продолжительность инфузии, этопозид также можно применять в неразведенном виде. Цисплатина применяется в раздельной дозе по 20 мг/м²/день в комбинации с форсированным манитолом диурезом: Цисплатина дается в виде одночасовой инфузии. Маннитол 40 мл/м² должен вводиться за 3 часа и за 30 минут до цисплатины и через 30 минут/ 3 часа/ 6 часов после цисплатины. Обязательным является добавление магнезии в течении времени лечения цисплатиной (180 мг/м²) в дни с 1 по 21.

Ифосфамид дается после цисплатины непрерывно в течение 22 часов. Параллельно с ифосфамидом должна вводиться месна (уромитексан) в качестве уропротектора в эквивалентной дозе. 20% дозы месны дается болюсно в начале терапии, 80% дозы месны вводится непрерывно на протяжении инфузии ифосфамида. Месна должна применяться с 1-го по 7-й дни, т.е. на 2 дня дольше, чем ифосфамид. Гипергидратация (общий объем вводимой жидкости примерно 3 л/м²/сут.) рекомендуется во время химиотерапии. Тщательный мониторинг баланса жидкости, добавление кальция, калия и фосфатов в соответствии с содержанием в сыворотке и форсированный диурез являются обязательными в течение лечения.

8.3.3.2 Применение цисплатины, этопозид (PE)

Для применения цисплатины и этопозид смотрите предыдущую главу.

8.3.3.3 Модификация доз

Для пациентов с индексом Карновского менее 50% с интенсивным лечением доза ифосфамида должна быть снижена до 1000 мг/м²/день 1-5. Если количество лейкоцитов менее 1,5 x 10⁹/л или количество тромбоцитов менее 50 x 10⁹/л на начало терапии, необходимо ждать до повышения количества лейкоцитов (WBC) более 1,5 x 10⁹/л и количества тромбоцитов (PLTs) более чем 50 x 10⁹/л.

Если клиренс креатинина менее 50 мл/мин или количество сывороточного креатинина более чем 1,2 mg/dl в начале следующего курса химиотерапии, интервал между курсами должен быть продлен еще на одну неделю, а цисплатина должна быть сокращена до 3 дней вместо 5.

Если функция почек не улучшится, нужно отменить цисплатину и сократить дозу ифосфамида до 1 г/м².

Если есть возможность, аудиометрия является обязательной перед каждым курсом химиотерапии. Если слуховая функция снизилась более чем на 50 децибел при 2000 Герц, цисплатина не должна вводиться. В таком случае вместо цисплатины пациент должен получать карбоплатину 600 мг/м².

8.3.3.4 Сопроводительная терапия

Рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков в течение всего периода лечения во избежание пневмоцистной инфекции.

Пероральное применение Колистина рекомендуется при уровне лейкоцитов <1,0x10⁹/л. Для деконтаминации кишечника должны применяться пероральные антимикотики.

Применение антибиотиков при фебрильных эпизодах после гемокультур было признано обязательным. Если через 5 дней инфекционные параметры не снижаются, должно обсуждаться в/в применение антимикотиков.

Не рекомендуется использовать G-CSF или GM-CSF, так как у одного ребенка с предоперационной химиотерапией при массивной торакальной ГКО наблюдалось быстрое увеличение опухоли на второй день после введения G-CSF.

8.4 Критерии ответа

ПОЛНЫЙ ОТВЕТ (ПО, CR)

Нет признаков болезни клинически и при визуализирующих методах диагностики и , нормальные показатели опухолевых маркеров. Опухолевые маркеры, если они представлены во время диагностики, должны снизиться до нормального уровня в соответствии с периодом полужизни маркера (АФП – 6 дней, ХГЧ – 16 часов)

ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ (ЧО, PR)

Уменьшение более чем на 50% суммы объема всех измеряемых поражений (высчитывается, исходя из максимальных диаметров), нет признаков прогрессии какого-либо поражения, нет новых поражений и/или снижения уровня опухолевых маркеров, если они определялись при диагностике (АФП должен снизиться на 1-2 пункта, а ХГЧ - на 3-4 пункта в течение 3 недель).

СТАБИЛИЗАЦИЯ БОЛЕЗНИ (СБ, SD)

Уменьшение менее чем на 50% суммы объема всех измеряемых поражений, нет данных прогрессии какого либо поражения, нет новых поражений, маркеры опухолей (АФП или ХГЧ), если определялись при диагностике, неизменны или их снижение меньше критериев, определенных выше.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ (ПБ, PD)

Увеличение более чем на 25% размера любого из измеряемых поражений и/или появление новых поражений, повышение опухолевых маркеров (исключая первую неделю химиотерапии).

8.5 Протокольные пациенты

Протокол отвечает требованиям для всех пациентов в возрасте до 15 лет с нетестикулярными злокачественными ГКО, такими как герминома, ХК, ОЖМ и ЭК, а также смешанные ГКО, содержащие один или более этих видов опухолей.

Около 30% всех нетестикулярных ГКО проявляются на втором десятилетии жизни. Пока не существует соответствующий протокол для пациентов старше 15 лет, эти пациенты будут получать лечение по тому же протоколу, что и пациенты более младшего возраста.

8.6 Пациенты под наблюдением

Пациентами, находящимися под наблюдением, являются следующие:

- старше 15 лет
- поздно зарегистрированные (более чем через 4 недели после постановки диагноза)

- зарегистрированные во время рецидива
- получавшие другую химиотерапию
- без резекции или с неполной резекцией копчика у пациентов с опухолью копчика

Пациенты, находящиеся под наблюдением, будут вестись как протокольные пациенты, но будут оцениваться отдельно в отношении терапевтических аспектов.

8.7 Информация для пациентов

До начала терапии необходимо предоставить полную информацию родителям пациента или самому пациенту-подростку. Эта информация должна содержать план и цели лечения в соответствии со стратификацией (стр.57-58). Должна быть дана информация и согласие на сбор данных в Национальный Детский Раковый Регистр (т.е. в Германии: Институт Статистики и Документации, Майнц) и в Регистр Детского Рака, а также передачу данных рабочей группе экспертов-патологов (стр.59).

Помимо общих рисков химиотерапии таких как тошнота, рвота, потеря волос, склонность к кровотечению, иммуносупрессия и т.д., должна быть предоставлена информация в особенности о риске потери слуха, почечной дисфункции и смертельной инфекции или кровотечения. Злокачественная трансформация, как представлено в классификации опухолей ВОЗ, является редким, но серьезным осложнением.

8.8 Информация по документации

Система документации для экстаркраниальных нетестикулярных злокачественных герминогенноклеточных опухолей является результатом сотрудничества национального Регистра Детского Рака (т.е. в Германии: Институт Статистики и Документации, Майнц), где собраны данные о всех случаях детского рака у пациентов в возрасте до 15 лет, а также опыта MAKEI 83/86/89.

1. В случаях, когда получен опухолевый материал, образцы должны быть отправлены РЕФЕРЕНТУ-ПАТОЛОГУ для исследования.
2. Чтобы участвовать в этом новом протоколе, родители пациента или сам пациент – подросток должны подписать ДЕКЛАРАЦИЮ СОГЛАСИЯ на регистрацию и

участие в этом исследовании (а для пациентов Германии: в локальном опухолевом регистре, Национальном Регистре Детского Рака в Майнце (до 16 лет) и референс-патологии (стр.59, 72)). ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТ с вопросами, обсуждаемыми с пациентами и/или с их родителями, содержится в конце протокола (стр.57-58).

3. «ФАКС РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТА» (**Meldebogen**) (стр.60, 73) должен быть отправлен немедленно в Институт Медицинской Статистики и Документации, Майнц для пациентов Германии младше 15 лет. Для международных участников или пациентов старше 15 лет «ФАКС РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТА» должен быть немедленно отправлен по факсу в Координационный Центр.
4. В тоже время заполненный ПРОТОКОЛ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ и ПРОТОКОЛ ОПЕРАЦИИ должны быть направлены по факсу в Координационный Центр (если диагноз не основан только на визуализации и опухолевых маркерах).
5. «ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА» (**Ersterhebung**) (стр.61-65) должна быть отправлена в участвующее учреждение/врачу немедленно после получения «РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТА».
6. После получения «РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТА», заполненного ПРОТОКОЛА ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ и ПРОТОКОЛА ОПЕРАЦИИ (если диагноз не основан только на визуализации и опухолевых маркерах) будут разработаны рекомендации по терапии в соответствии со схемами лечения для конкретного пациента и отосланы обратно врачу/в лечебное учреждение.
7. Формы «ХИМИОТЕРАПИЯ» (стр.66), «ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ» (стр.67), включая «СВЕДЕНИЯ ОБ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРАХ» (стр.68) должны заполняться в течение лечения и отправляться обратно в Координационный Центр по завершению лечения.
8. Вы получите «ПРОГРАММУ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ» после лечения. Каждые 6 месяцев вы будете получать лист «ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ» для ваших пациентов.

9. Пожалуйста, обратите внимание: очень важно немедленно сообщать о любом событии (рецидив, вторичная злокачественная опухоль, смерть) в Координационный Центр по форме «ПОЯВЛЕНИЕ СОБЫТИЯ» (смотри стр.71).
10. Через 5 лет после диагностики заболевания запланировано ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.

9. ПРОТОКОЛЬНЫЙ КОМИТЕТ ПО ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ГКО

Хирургия:	Prof. Dr. J. Engert, Herne
Гинекология	Prof. Dr. Jonat, Hamburg
Онкология	Frau Dr. G. Calaminus, Düsseldorf Prof. Dr. U. Göbel, Düsseldorf Prof. Dr. R.-J. Haas, München Frau Prof. Dr. G. Janka-Schaub, Hamburg Prof. Dr. H.Jürgens, Münster Prof. Dr. U. Mittler, Magdeburg
Патология	Prof. Dr. D. Harms, Kiel
Урология	Prof. Dr. Weissbach, Berlin

10. ЭТИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Экспериментальный протокол должен быть утвержден этическим комитетом. Этот протокол был одобрен Комитетом по Этике в Heinrich-Heine-University г.Дюссельдорф (номер исследования 837, 8/95). Согласно законодательству Германии утверждение одним этическим комитетом является достаточным для проведения этого протокола в остальных институтах. В других странах, таких как Объединенное Королевство, требуется утверждение локальным этическим комитетом каждого участвующего учреждения до включения пациентов.

Подписанное пациентом и/или родителями согласие на участие в исследовании должно быть получено после полного объяснения этапов лечения, включая традиционные и общепринятые методы лечения, и способов лечения, где проводится лечение (см. страницы 57-59). Должно учитываться право пациента на отказ участвовать без объяснения причин.

После включения пациента в исследование, клиника должна иметь право предложить пациенту альтернативное лечение в том случае, если на любой стадии лечения она сочтет этот вариант наилучшим для пациента, но причины для такого перехода должны быть зарегистрированы, а пациенту придется остаться в исследовании с целью последующего наблюдения и анализа данных в соответствии с выбранным лечением. Также пациент может выйти из протокола на любой стадии лечения без объяснения причин и без ущерба для дальнейшего лечения.

Все пациенты и/или родители должны подписать согласие на включение в исследование, сбор данных и направление диагностического материала в референс-учреждения, которые во всех участвующих странах должны соответствовать национальным правовым нормам по охране данных.

11. СТАТИСТИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ, ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ ГКО.

11.1 Мощность исследования

Основываясь на опыте MAKEI 89 (для Германии), ежегодно ожидается набор 25 протокольных пациентов и 5 наблюдаемых пациентов, страдающих злокачественными ГКО. Продолжительность исследования составляет 5 лет.

11.2 Статистические условия

Эффективность лечения оценивается по вероятности выживания и бессобытийной выживаемости пациентов, входящих в исследование. Время выживаемости рассчитывается с момента постановки диагноза, который позволяет больному получать лечение, и заканчивается датой смерти пациента или датой анализа. Бессобытийная выживаемость начинается с даты диагноза, по которому пациенты подходят для терапии, и заканчивается рецидивом или смертью пациента или датой анализа.

Промежуточные анализы будут выполняться ежегодно, включая основные описательные оценки, графики выживаемости согласно Каплан-Майеру и одновариантные анализы log-rank теста для оценки различий между подгруппами или влиянием факторов риска.

11.3 Стоп-критерии

11.3.1 Смерть, связанная с терапией

Исследование прерывается, если смерти, связанные с токсичностью терапии, происходят более чем у 5% пациентов, входящих в исследование. Частота в 2,5% является допустимой. Оценка токсичности повторяется каждые 6 месяцев.

11.3.2 Значимые изменения бессобытийной выживаемости

Чтобы оценить показатели бессобытийной выживаемости будет использован log-rank тесты для сравнения проспективно оцененных показателей нового исследования с

ретроспективно оцененными данными. Если обнаруживается существенное снижение EFS пациентов, зарегистрированных в новом исследовании по сравнению с данными предыдущих исследований, исследование должно быть закрыто.

11.4 Административные условия

Протоколы являются доступными для всех учреждений, участвующих в исследовании.

Издательская политика: Никакие данные, относящиеся к MAKEI 96, не должны докладываться или публиковаться без предварительной консультации со всеми председателями исследования. Любые публикации, содержащие материалы из MAKEI, должны содержать имена авторов, которые написали статью, и быть подписаны всеми членами группы.

Все данные будут собраны в центре данных в Дюссельдорфе.