

Международный регистр рабдоидных опухолей любого анатомического расположения

ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕГИСТР РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

EU-RHAB



Контакты:

michael.fruehwald@klinikum-augsburg.de, graf@uks.eu



ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕГИСТР РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ EU-RHAB

ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕГИСТР РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ EU-RHAB

<i>1 Общая информация</i>	4
<i>1.1 Исследователи</i>	4
<i>1.2 Страница с подписями</i>	5
<i>1.3 Краткий обзор</i>	6
<i>1.4 Важное примечание</i>	7
<i>1.5 Список сокращений</i>	8
<i>2 Введение</i>	12
<i>3 Общие сведения</i>	13
<i>3.1 Обоснование регистра рабдоидных опухолей</i>	13
<i>3.2 Рабдоидные опухоли – Имеющиеся знания</i>	13
<i>3.2.1 Генетика рабдоидных опухолей</i>	13
<i>3.2.2 Патология рабдоидных опухолей</i>	14
<i>3.3 Исторический обзор лечения рабдоидных опухолей</i>	18
<i>3.3.1 Результаты ретроспективного анализа рабдоидных опухолей в Германии</i>	18
<i>3.3.2 Лечение интракраниальных рабдоидных опухолей (ATPO)</i>	18
<i>3.3.3 Лечение рабдоидных опухолей почек (РОП)</i>	19
<i>3.3.4 Лечение рабдоидных опухолей мягких тканей (РОМТ)</i>	20
<i>3.4. Роль лучевой терапии при лечении рабдоидных опухолей ЦНС (ATPO)</i>	20
<i>3.5 Роль интравентрикулярной терапии при рабдоидных опухолях ЦНС (ATPO)</i>	22
<i>3.6 Роль высокодозной химиотерапии (BXT) при лечении рабдоидных опухолей</i>	26
<i>4 Цели</i>	32
<i>4.1 Первоначальные цели</i>	32
<i>4.2 Второстепенные цели</i>	32
<i>5 Включение в регистр</i>	33
<i>5.1 Критерии включения</i>	33
<i>5.2 Критерии исключения</i>	33
<i>6 ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕГИСТР РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ – Главные ожидаемые результаты</i>	34
<i>6.1 Создание полного регистра рабдоидных опухолей</i>	34
<i>6.2 Патологический анализ рабдоидных опухолей</i>	34
<i>6.3 Молекулярно-генетическая оценка рабдоидных опухолей</i>	38
<i>7 Обработка данных и учет статистической информации</i>	42
<i>8 Учет этических и юридических стандартов</i>	43
<i>9 Приложение</i>	44
<i>9.1 Список использованной литературы</i>	44
<i>9.2 Участвующие группы</i>	49
<i>9.3 Необходимые адреса</i>	53
<i>9.4 Бланки информированного согласия</i>	55
<i>9.4.1 Бланки информированного согласия – немецкий</i>	55
<i>9.4.2 Бланки информированного согласия – английский</i>	56
<i>9.5 Индивидуальные регистрационные карты</i>	62
<i>9.5.1 Индивидуальные регистрационные карты – немецкий</i>	62
<i>9.5.2 Индивидуальные регистрационные карты – английский</i>	63
<i>9.6 Бланки экспертной оценки</i>	85
<i>9.6.1 Бланки экспертной оценки – немецкий</i>	85
<i>9.6.2 Бланки экспертной оценки – английский</i>	86

ПРИЛОЖЕНИЕ 90

ЧАСТЬ I: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОГЛАСОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС (АТРО – атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли) 91

- I.1 Диагностическая оценка 92
- I.2 Визуализирующие исследования - Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) 101
- I.3 Хирургический подход к пациентам с АТРО 103
- I.4 Химиотерапевтический подход к пациентам с АТРО 106
 - I.4.1 Схема химиотерапии 108
 - I.4.2 Химиотерапия 110
 - I.4.3 Интравентрикулярная химиотерапия (через резервуар Рикхама) для пациентов с АТРО 118
 - I.4.4 Метод высокодозной химиотерапии 120
- I.5 Метод лучевой терапии в случае пациентов с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью (АТРО) 124

Часть II: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОГЛАСОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОЧКИ (РОП - рабдоидная опухоль почек) 129

- II. 1 Диагностическая оценка 130
- II. 2 Визуализирующие исследования 138
- II.3 Хирургический подход к пациентам с рабдоидной опухолью почки 140
- II.4 Химиотерапевтический метод в случае пациентов с рабдоидными опухолями почки 141
 - II.4.1 Схематическая диаграмма химиотерапии 143
 - II.4.2 Химиотерапия 145
 - II.4.3 Метод высокодозной терапии 151
- II.5 Метод лучевой терапии в случае пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями 154

ЧАСТЬ III: ЕДИНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (РОМТ– злокачественная рабдоидная опухоль мягких тканей) 158

- III.1 Диагностическая оценка 159
- III.2 Визуализирующие исследования 167
- III.3 Хирургический подход к пациентам с экстракраниальными рабдоидными опухолями 169
- III.4 Химиотерапевтическая тактика лечения пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью мягких тканей 170
- III.4.1 Схема химиотерапии 172
- III.4.2 Химиотерапия 174
- III.4.3 Высокодозная химиотерапия 179
- III.5 Радиотерапевтический подход к лечению пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями 182

Часть IV: Общая информация, рекомендации и бланки 187

- IV.1 Информация по лекарственным препаратам 188
- IV.2 Неблагоприятные реакции 193
- IV.3 Поддерживающая терапия 196

1 Общая информация

1.1 Исследователи

Главный исследователь

Координационный центр:

Клиника для детей и подростков, Клиника Аугсбурга,
Германия

Имя:

Михаэль Ц. Фрювальд

Адрес:

Штенглинштр. 2; 86156 Аугсбург, Германия

Телефон:

+49 (0) 821 400-3405

Факс:

+49 (0) 821 400-3642

Эл. почта:

michael.fruehwald@klinikum-augsburg.de

Эл. почта (регистр):

eurhab@uni-muenster.de

Центр обработки данных (до 03/2011)

Детская больница при Университете Мюнстера,
Отделение детской гематологии и онкологии

Имя:

Барбара Крефельд

Адрес:

Домагкштр. 24

Телефон:

+49 (0) 251 83 56487

Факс:

+49 (0) 251 83 47828

Эл. почта:

barbara.krefeld@ukmuenster.de

Соисследователь

Координационный центр:

Университет Саарской области, Больница детской
онкологии и гематологии, Германия

Имя:

Норберт Граф

Адрес:

Строение 9; 66421 Хомбург (Саар)

Телефон:

0049 6841 1628397

Факс:

0049 6841 1628302

Эл. почта:

graf@uks.eu

Биометрия

Имя:

Йоахим Герсс

Должность/Квалификация:

Эксперт-статистик

Адрес:

Институт медицинской информатики и биоматематики

Домагкштрасе 9, 48149 Мюнстер

Телефон:

+49 (0)251 83 57205

Факс:

+49 (0)251 83 55277

Эл. почта:

joachim.gerss@ukmuenster.de

1.2 Страница с подписями

Главный исследователь:
Германия

Имя:

Михаэль Фрювальд, врач, д.н.

Мюнстер 20.10.2010

Местоположение, Дата



Подпись

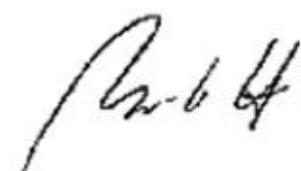
Соисследователь:
Германия

Имя:

Норберт Граф, врач,

Хомбург (Саар) 20.10.2010

Местоположение, Дата



Подпись

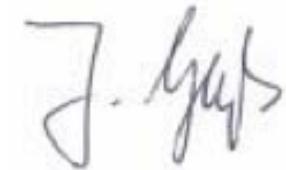
Биометрист:
Германия

Имя:

Йоахим Герсс, д.н.

Мюнстер 20.10.2010

Местоположение, Дата



Подпись

1.3 Краткий обзор

Название:	ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕГИСТР РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ Международный регистр рабдоидных опухолей любого анатомического расположения
Сокращенное название:	EU-RHAB
Исследователи / Германия:	Михаэль Ц. Фрювальд, врач, д.н., и Норберт Граф, врач
Показания:	Рабдоидные опухоли головного мозга, почек и мягких тканей
Первоначальные цели:	<ul style="list-style-type: none"> - Создание полной базы данных для пациентов с рабдоидными опухолями любого анатомического расположения, диагностированных в европейских странах. - Разработка структурированного плана для центрального исследования гистологии (включая иммуногистохимию <i>SMARCB1</i>) и молекулярной генетики. Доработка (нейро-) патолого-, клинико- и молекулярно-генетического описания рабдоидных опухолей. - Оказание поддержки уже существующим банкам опухолей и проведение биологических исследований, определение будущих терапевтических мишеньей. - Сотрудничество с: Группами, специализирующимися на детской саркоме мягких тканей (напр. CWS, EPSSG) и нефробластоме, на изучении сходств между рабдоидными опухолями вне (РОП и ЗРО) и внутри ЦНС (АТРО) и на определении общих лечебных процедур, используемых при АТРО и рабдоидных опухолях вне ЦНС. Взаимодействие с группами в США и Австралии, определение обоюдных интересов и возможностей для сотрудничества.
Второстепенные цели:	<ul style="list-style-type: none"> - Оценить бессобытийную и общую выживаемость пациентов. - Оценить время до прогрессирования заболевания у пациентов с рабдоидными опухолями, лечащимися по согласованной схеме лечения. - Оценить необходимость хирургического вмешательства, в частности эффект от полной хирургической резекции. - Оценить необходимость проведения лучевой терапии пораженного участка.
Участвующие центры и пациенты:	Регистр доступен всем центрам, находящимся в европейских странах-участницах.
Критерий включения:	Пациенты любого возраста с гистологически подтвержденными рабдоидными опухолями, проверенными центральным патологическим анализом. Наличие информированного согласия официальных опекунов о включении данных в регистр.
Критерий исключения:	Отсутствие информированного согласия официальных опекунов и/или пациента о включении данных в регистр.
Финансовая поддержка:	Немецкий фонд детской онкологии Союз «Горизонт» / Германия

1.4 Важное примечание

За последнее время прогноз для детей с рабдоидными опухолями улучшился, но он по-прежнему остается неблагоприятным для пациентов с определенными факторами риска, а выжившие подвержены серьезным побочным эффектам от терапии. Ввиду редкости заболевания не хватает проведения контролируемых исследований.

Цель *Европейского регистра рабдоидных опухолей* (EU-RHAB) – создание протокола для пациентов с рабдоидными опухолями в европейских странах. Данные, полученные из этого регистра, являются принципиально новыми и уникальными. Регистр должен заложить основу для последующих терапевтических испытаний. Таким образом, целью регистра является улучшение диагностики заболеваний и, как результат, лечения больных.

Объектами нашего исследования являются младенцы и очень маленькие дети (редко подростки), так как в большинстве случаев именно они подвержены данному заболеванию. Согласно международным и европейским правилам, дети могут быть и не исключены из дальнейших этапов медицинского исследования; однако скорее их следует включить в специально разработанные испытания. Поскольку на сегодняшний день не существует подобных исследований для детей с рабдоидными опухолями вне зависимости от их происхождения, Европейский регистр рабдоидных опухолей стал первым шагом на пути создания таких испытаний.

Европейский регистр рабдоидных опухолей включает рекомендации по стандартной терапии, которые были созданы на основе современной литературы, клиническом опыте исследователей и информации, взятой из исследований GPOH и SIOP опухолей Вильмса высокого риска, саркомы мягких тканей и злокачественных опухолей головного мозга у младенцев и детей.

На данный момент общий протокол лечения рабдоидных опухолей любого анатомического расположения нигде не используется. Рекомендации по проведению лечения отражают текущий уровень развития и поэтому не могут рассматриваться с исследовательской точки зрения. Они скорее являются результатом единогласного решения, основанного на доступной информации. **Ответственность за лечение и возможные побочные явления лежит на каждом лечащем враче.** Следование рекомендациям по лечению улучшит и облегчит оценку данных, полученных из регистра.

Конечная цель регистра – создать платформу, на которой будут основаны клинические испытания I/II фазы.

1.5 Список сокращений

ACGT		Продвинутые клинико-геномные исследования рака
AE	НЯ	Неблагоприятное явление
AIEOP		Итальянская ассоциация гематологов, онкологов и педиатров
AMG		Немецкий закон о лекарственных препаратах
AR	НР	Неблагоприятная реакция
AT/RT	АТРО	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль
BERA		Аудиометрия с помощью вызванных потенциалов ствола мозга
BSA	ППТ	Площадь поверхности тела
BW		Масса тела
CBC	ОАК	Общий анализ крови
CNS	ЦНС	Центральная нервная система
COG		Группа по изучению детской онкологии
CRF	ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
CSI	КСО	Краниоспинальное облучение
CSF	СМЖ	Спинномозговая жидкость
CTCAE		Критерии общей терминологии неблагоприятных явлений
CTV	КОМ	Клинический объем мишени
dHPLC	ДЖХВД	Денатурирующая жидкостная хроматография высокого давления
DNA	ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
DOX		доксорубицин
DVH	ГДО	Гистограмма доза-объем
ECG	ЭКГ	электрокардиограмма
EEG	ЭЭГ	электроэнцефалограмма
EFS		Бессобытийная выживаемость
EMA		Эпителиальный мембранный антиген
ENT	ЛОР	оториноларинголог
EpSSG		Европейская группа по исследованию саркомы мягких тканей
ESRT	ЭСЛТ	Экстракраниальная стереотаксическая лучевая

		терапия
EU	ЕС	Европейский союз
FISH		Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
FLAIR		Инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости
FS	ФУ	Фракция укорочения
G-BA		Федеральный объединенный комитет (Gemeinsamer Bundesausschuss)
GCP		Надлежащая клиническая практика
GEP		Надлежащая эпидемиологическая практика
GFAP	ГФКБ	Глиофибриллярный кислый белок
GFR	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
GTV	МОО	Макроскопический объем опухоли
Gy	Гр	Грэй
HDCT		Высокодозная химиотерапия
ICE		Ифосфамид, карбоплатин, этопозид
ICH		Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации медикаментов
ICRU		Международная комиссия по радиологическим единицам измерения
IHC	ИГХ	иммуногистохимия
IMRT	МИЛТ	Модулированная по интенсивности лучевая терапия
INN	МНН	Международное непатентованное наименование
ISHAGE		Международное общество гематотерапии и трансплантационной инженерии
ISRT	ИСЛТ	Интракраниальная стереотаксическая лучевая терапия
KPS		Состояние по Карнофски
LVEF	ФВЛЖ	Фракция выброса левого

		желудочка
MIBG	МЙБГ	метайодобензилгуандин
MRI	МРТ	Магнитно-резонансная томография
MRT	РОМТ	Рабдоидная опухоль мягких тканей
MUGA		Радиоизотопная вентрикулография
MV	МэВ	мегаэлектронвольт
NFP		Протеин нейрофиламента
NSE		Нейрон-специфическая энолаза
n.s.		незначимый
OAR		Орган, подверженный риску
ObTIMA		Онтологически обоснованная организация клинического исследования
OS	ОВ	Общая выживаемость
PBL		Лимфоциты периферической крови
PCR	ПЦР	Полимеразная цепная реакция
PD		Стадия прогрессирования заболевания
PFS		Выживаемость без прогрессирования заболевания
PI	ГИ	Главный исследователь
PRV		Предположительный объем органа, подверженного риску
PTV		Предположительный объем мишени
RT	ЛТ	Лучевая терапия
RTK	РОП	Рабдоидная опухоль почки
RTPS		Синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли
SAE		Серьезное нежелательное явление
SAR		Серьезная нежелательная реакция
SCA		Выделение стволовых клеток
SD	C3	Стабильное заболевание
SFOP		Французское общество детской онкологии
SIOP		Международное общество онкологических заболеваний у детей
SMA		Гладкомышечный антиген

SMARCB1		SW1/SNF-родственный, связанный с матрицей, актин-зависимый регулятор хроматина B1
i.ventr.		интравентрикулярно
SUSAR		Предполагаемая непредвиденная серьезная побочная реакция
TLS		Заданный уровень безопасности
TV		Объем облучаемых тканей
UKCCSG		Исследовательская группа Великобритании по изучению детских онкологических заболеваний
VCD	ВЦД	Винкристин, циклофосфамид, доксорубицин
VD	ВД	Винкристин, доксорубицин
vWF		Фактор фон Виллебранда

2 Введение

Основной задачей настоящей работы является стандартизированная регистрация эпидемиологических, молекулярных и клинических данных о пациентах с рабдоидными опухолями любой анатомической локализации.

Второстепенные задачи – изучение данных о выживших и ответной реакции на согласованное экспертами стандартное лечение.

Этот документ содержит рекомендации по согласованному лечению, которое основано на данных, полученных из современной литературы, личного опыта исследователей и информации из испытаний GPOH и SIOP опухолей Вильмса высокого риска, саркомы мягких тканей и злокачественных опухолей головного мозга у младенцев и детей. Эти рекомендации по проведению лечения не могут рассматриваться с исследовательской точки зрения и скорее являются результатом единогласного решения, основанного на доступной информации.

Каждый лечащий врач по своему усмотрению соблюдает или не соблюдает лечебные рекомендации в рамках данного документа. Также активно набираются пациенты на другие испытания, включая исследования экстракраниальных рабдоидных опухолей EpSSG и исследование опухолей почек высокого риска группой COG.

Конечная цель EU-RHAB – оптимизировать лечение больных путем получения эпидемиологических и молекулярно-биологических данных группы пациентов, которые получали лечение по стандартной программе. Таким образом, приоритетом данного документа является создание регистра рабдоидных опухолей. Данные, полученные из этого регистра, являются принципиально новыми и уникальными, что позволит улучшить диагностику заболеваний и, как результат, лечение больных.

Включение пациентов в регистр и применение лечебных рекомендаций требует определенных знаний и опыта в лечении детей и молодых взрослых со злокачественными заболеваниями, а также готовности следовать руководствам GCP и/или GEP. Решения, касающиеся лечения, принимаются по усмотрению лечащего врача. Исследовательский центр предоставит подробные рекомендации.

В Германии, например, данная процедура предполагает аккредитацию лечащего детского онкологического центра согласно руководству GBA (2006). Ввиду редкости рабдоидных опухолей и их неблагоприятного прогноза строго рекомендуется централизовать и ограничивать лечение данных пациентов в пределах выбранных детских онкологических центров.

Данный документ был составлен с максимальной тщательностью. Однако полностью исключить ошибки и неточности невозможно. Поэтому каждый лечащий врач несет полную ответственность за лечение. Перечисленные исследователи не могут официально считаться ответственными за возможное причинение вреда после лечения по рекомендациям.

Запатентованные названия были помечены знаком ®. Отсутствие данного знака не предполагает, что данное название относится к МНН.

3 Общие сведения

3.1 Обоснование регистра рабдоидных опухолей

Рабдоидные опухоли – достаточно редкие, очень агрессивные злокачественные новообразования, которые обычно принимают неблагоприятный клинический курс. Они были впервые описаны в ранние 80-е как самостоятельные анатомические образования (Хаас, и соав., 1981). На протяжении последних 25 лет ученые описывали рабдоидные опухоли практически любой анатомической локализации (Ода & Цунейоши, 2006). Несмотря на многочисленность серий случаев и отдельные отчеты, существует слишком мало надежных данных касательно распространенности, молекулярной основы данного заболевания, потенциальной рабдоидной стволовой клетки и наиболее обещающих объединенных национальных и международных подходов к лечению (Атель и соав., 2009; Кори и соав., 1991; Гурунган и соав., 1993; Хайроуз и соав., 1996). Недавно появившаяся статья показала, что CD133+ клетки АТРО проявляют характеристики раковых стволовых клеток и могут быть использованы как потенциальные мишени для будущих терапевтических стратегий (Чиоу, 2006). Большинство опубликованных отчетов состоит из небольших серий случаев или компиляции серий случаев. Последние публикации описывают успешные терапевтические подходы даже при изначально метастазирующем или рецидивирующем заболевании (Чи и соав., 2008; Зиммерман и соав., 2005). Наряду с принятыми схемами лечения характерно применение интенсивных программ полихимиотерапии, основанной на антрациклине, и агрессивной местной терапии, в большинстве случаев с использованием лучевой терапии (Чи и соав., 2008; Сквэр и соав., 2007; Вагнер и соав., 2002; Вальдрон и соав., 1999; Зиммерман и соав., 2005). В Европе общие терапевтические стратегии находятся сейчас на стадии планирования. На данный момент общий протокол лечения рабдоидных опухолей любой анатомической локализации нигде не применяется.

3.2 Рабдоидные опухоли – Имеющиеся знания

3.2.1 Генетика рабдоидных опухолей

Общей чертой рабдоидных опухолей почек, ЦНС и мягких тканей являются генетические мутации в гене-кандидате, *SMARCB1* (*hSNF5/INI1*) подавляющем опухоль. Ранее мутации были зарегистрированы в сегменте хромосомы 22q11.2 в более чем 80% случаев (Бигель и соав., 2002а; Джексон и соав., 2009; Верстиг и соав., 1998). Последние данные, полученные с использованием различных методов, показывают, что скорость генетической мутации может достигать 100%, где *SMARCB1* является единственным мутирующим локусом (Джексон и соав., 2009). Остается неизвестным, является ли данная мутация показателем общего гистогенетического происхождения или нет (Пархэм и соав., 1994; Уикс и соав., 1989; Уик и соав., 1995). В то время как элементы рабдоидной ткани присутствуют особенно у опухолей мягких тканей, таких как недифференцированная саркома и карцинома, рабдоидные опухоли в узком смысле могут характеризоваться геномной мутацией и подавлением экспрессии *SMARCB1* в результате проведения иммуногистохимических и молекулярно-генетических анализов (Джадкинс, 2007).

Потеря генетической информации в хромосоме 22q11 подтверждается молекулярно-генетическими анализами, FISH и исследованиями потери гетерозиготности (Бигель и соав., 1996; Рикерт и Паулус, 2004). Верстиг и соав. изолировали ген *SMARCB1* (*hSNF5/INI1*) от хромосомы 22q11.2 путем позиционного клонирования. *SMARCB1* является частью комплекса SWI/SNF (Верстиг и соав., 1998). Этот ген участвует в

транскрипции путем ремоделирования хроматина (Занг и соав., 2002). Трансгенные мыши, гетерозиготные для *SMARCB1*, подвержены развитию рабдоидных опухолей и Т-клеточной лимфомы (Робертс и соав., 2000; Робертс и соав., 2002). Во всех девяти экзонах были зарегистрированы мутации в *SMARCB1* (Бигель и соав., 2002b). Они были преимущественно бессмысленными и представляли собой мутации «сдвига рамки». Некоторые авторы утверждают, что рабдоидные опухоли ЦНС (АТРО) характеризуются мутациями в экзонах 5 и 9. Новейшие доклады противоречат этой точке зрения и показывают широкий мутационный диапазон *SMARCB1* в опухолях разных анатомических локализаций (Кордс и соав., 2009).

Не раз были отмечены мутации зародышевой линии в *SMARCB1*. Соответственно были описаны семьи, в которых было более одного заболевшего, а также пациенты с одновременными рабдоидными опухолями ЦНС и почек (Пруст и соав., 1999; Севенет и соав., 1999b; Тэйлор и соав., 2000). Наследственные случаи заболевания получили отдельное название «синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли» - RTPS (Кордс и соав., 2009; Луис и соав., 2007). В своем отчете Дженсон и соав. привел пример мутации зародышевой линии у заболевших детей и их здоровых сиблингов (Дженсон и соав., 2006). Несмотря на то, что большинство пациентов, подверженных синдрому предрасположенности к рабдоидной опухоли, характеризуются мутациями в *SMARCB1*, все же есть один доклад, описывающий семью с двумя заболевшими детьми без мутации в *SMARCB1* (Фрювальд и соав., 2006). Более того, была описана родословная, содержащая членов семьи, которые являлись носителями мутации зародышевой линии без проявления каких-либо признаков опухоли (Амерлаан и соав., 2007). Связь между мутационным статусом определенных нуклеотидов и клиническим течением болезни не была подтверждена. Однако отчеты из медицинской литературы показывают, что мутации зародышевой линии обычно возникают у маленьких детей, и их болезнь почти всегда принимает необратимый характер (Кордс и соав., 2009).

Важной целью настоящего регистра является центральный анализ зарегистрированных опухолей с участием группы патологов и молекулярных биологов. Эти анализы помогут в определении понятия «рабдоидная опухоль» и в понимании дифференциации между экстра- / интракраниальными и ренальными / экстраваренальными рабдоидными опухолями. Регистр стремится определить распространенность мутаций в *SMARCB1* в рабдоидных опухолях. В дополнение, ведутся поиски связи между типом мутации и клиническим фенотипом (например, генеративный / конституционный, 5 и 9 экзоны / другие экзоны и клинические данные о больных). Таким образом, возможно, удастся определить помогает ли общая терапевтическая стратегия с биологической точки зрения.

3.2.2 Патология рабдоидных опухолей

Рабдоидные опухоли характеризуются большим количеством клеток с необычным ядром и выдающимся ядрышком, обильной цитоплазмой с эозинофильными тельцами включения и отчетливой клеточной мембраной, напоминающую рабдомиобластную дифференцировку рабдомиосарком. Наблюдаются частые митозы, а также области некроза, кровотечений и кальциноза. Рабдоидная дифференцировка также может встречаться в ряде других форм, таких как менингома, метанома, лимфома и других.

Для рабдоидных опухолей любой анатомической локализации (АТРО, РОП, РОМТ) характерно присутствие очагов в хромосоме 22. Ген *hSNF5/INI1/SMARCB1*, который отвечает критериям гена-супрессора опухоли, находится на длинном плече хромосомы 22. В экспериментальных моделях на животных инактивация данного гена приводит к образованию рабдоидных опухолей (Робертс и соав., 2000). Мутации были обнаружены в

51 РОП из 76 и в 25 экстравернальных рабдоидных опухолях из 29 (АТРО и РОМТ) (Бигель, 2006). В предыдущих исследованиях предполагалось, что мутации могут меняться в зависимости от анатомической локализации опухоли, но последние данные показывают, что мутации являются распространенными и не закономерными. Потеря экспрессии белка INI1, вызванная мутациями *SMARCB1*, может быть продемонстрирована с помощью иммуногистохимии, подтверждающей диагноз «рабдоидная опухоль» (Джадкинс, 2007).

Рабдоидные опухоли были описаны в контексте семей, а также метахронно у детей, страдающих от рабдоидной опухоли почек и головного мозга. Поскольку дети с так называемым синдромом предрасположенности к рабдоидной опухоли (RTPS) обладают худшим прогнозом, медико-генетическое консультирование является обязательным в таких случаях. Предполагается, что в случае обнаружения мутации в *SMARCB1* в пределах опухолевой ткани, проводится анализ крови пациентов. При обнаружении мутации в конституционной ДНК (в крови пациента), родители могут проконсультироваться по поводу возможного риска для родных братьев/сестер больного.

Рабдоидные опухоли ЦНС (АТРО)

АТРО обычно встречается у младенцев и детей младше 3 лет. Очень редко эти опухоли обнаруживаются у детей старше 6 лет. Точное число заболеваний АТРО не известно, однако из наблюдений экспертов и данных раковых регистров следует, что у детей младше 1 года АТРО составляет 50% всех злокачественных опухолей головного мозга (Пакер и соав., 2002). Соотношение между супратенториальными и инфратенториальными опухолями составляет 1,3:1. Супратенториальные опухоли обычно располагаются в полушариях. Очень редко их можно найти в желудочковой системе, супраселлярной области или гипофизе. Инфратенториальные опухоли возникают в полушариях мозжечка, мостомозжечковом угле и стволе головного мозга. АТРО очень редко обнаруживаются в спинном мозге. Для них характерно распространение метастазов через спинномозговую жидкость, которые обнаруживаются в 20% случаев на момент диагностирования (Текаутц и соав., 2005).

АТРО макроскопически напоминает медуллобластому и сПНЭО (sPNET): мягкая, бледно-розовая, с зонами некроза и геморрагиями. Чаще всего для рабдоидных клеток характерна эозинофильная цитоплазма, большие ядра с эксцентрически расположенным ядрышком и выпуклая мембрана. Также видны цитоплазматические эозинофильные тельца включения. Эти диагностические клетки могут быть сгруппированы в гнезда, близкие к зонам, состоящим из нейроэктодермальных, мезенхимальных и эпителиальных тканевых типов. Только около 10-15% АТРО состоит почти полностью из рабдоидных клеток. АТРО проявляет широкий диапазон иммуногистохимических реакций, соответствующих различным подвидам тканей (Луис и соав., 2007). Рабдоидные клетки экспрессируют виментин, поверхностный антиген эпителиоцитов (EMA) и цитокератин, а также, менее постоянно, гладкомышечный актин (SMA). Иммуногистохимическое проявление потери экспрессии белка INI1 в опухолевых клетках является явным показателем АТРО, однако также выявляются редкие случаи АТРО с сохраненной экспрессией INI1.

Рабдоидные опухоли почек (РОП)

Рабдоидные опухоли почек (РОП) составляют 2% всех опухолей почек у младенцев и детей. РОП микроскопически демонстрируют экстенсивную инфильтрацию рассеянными круглыми клетками с широкой эозинофильной цитоплазмой (Сотело-Авила и соав., 1986). Чаще всего эксцентрично расположенные ядра довольно большие, с большими

ядрышками и выпуклой ядерной оболочкой. В цитоплазме можно увидеть включение промежуточных жгутиков. Типичное расположение клеток представляет собой довольно большое, неравномерно растущее скопление клеток, которые также могут принимать фокальную позицию. Другие области опухоли могут быть плотными, но по-прежнему проявляют цитологические изменения, типичные для рабдоидных клеток. При ИГХ анализе можно обнаружить коэкспрессию виментина и цитокератинов, реже – десмин, S-100, NSE и другие антигены. Также характерны мутации в *SMARCB1* (Джексон и соав., 2009; Томлинсон и соав., 2005).

Рабдоидные опухоли мягких тканей (РОМТ)

Рабдоидные опухоли мягких тканей редко встречаются и могут располагаться практически в любой части тела. Они часто встречаются в печени, сердце и ЖКТ. Также они поражают шею, спину и кожу (Бордо и соав., 2008). Микроскопически эти опухоли не покрыты капсулой, и на момент диагностирования их размер чаще всего достигает менее 5 см в диаметре. Поверхность данных опухолей мягкая, бледно-серая. Обычно у них присутствуют зоны некроза и геморрагий. На гистологическом анализе можно обнаружить типичные клетки рабдоидной опухоли, характеризующиеся огромными, эксцентрически расположенными ядрами, эозинофильной цитоплазмой и тельцами включения. Однако также могут быть зарегистрированы опухоли, состоящие преимущественно из мелких голубых круглых клеток с исключительно рассеянными гнездами и островками типичных рабдоидных клеток. Такая характеристика может вызывать трудности при дифференциальной диагностике (Гуруранган и соав., 1993; Мадиган и соав., 2007).

Локализация	АТРО	РОМТ	РОП
Антиген			
Поверхностный антиген эпителиоцитов (EMA)	++	++	+
Виментин	++	++	+
Гладкомышечный актин (SMA)	+		
Глиофибриллярный кислый белок (GFAP)	+		
Нейрофиламентные белки (NFP)	+		
Нейрон-специфическая энолаза (NSE)		+	+
Синаптофизин	+	+	
Миоглобин		-	
CD 34		-	
CD99		+	+
Кератин	++	++	++
Десмин		-	+
S100		+	+
SMARCB1	--	--	--

Таблица 3.1 Иммуногистохимические характеристики рабдоидных опухолей

3.3 Исторический обзор лечения рабдоидных опухолей

3.3.1 Результаты ретроспективного анализа рабдоидных опухолей в Германии

В промежутке между 1984 и 1999 годами в Германии рабдоидная опухоль (любой анатомической локализации) была диагностирована у 70 детей. 35 из них были младше 1 года, 10 детей – в возрасте от 1 года до 2 лет и 9 – в возрасте от 2 до 3 лет. И только 10 детей были старше 4 лет. 32 опухоли были локализованы в почках (РОП), 25 – в мягких тканях (РОМТ) и 13 – в ЦНС (АТРО). На момент диагностирования у 20% пациентов с АТРО и у 40% пациентов с РОП наблюдалась метастазы. Лечение проводилось в соответствии с доступными в то время протоколами (HIT, SIOP, CWS). 28 пациентов проходили лучевую терапию (от 30 до 40 Гр) в дополнение к операции и химиотерапии. Из 70 зарегистрированных пациентов 46 умерли в течение 2 лет после постановки диагноза. Еще два пациента скончались в течение 4 лет после постановки диагноза. В настоящий момент другие данные наблюдения не доступны. Прогноз был неблагоприятным вне зависимости от локализации первичной опухоли или используемого протокола. Единственным статистически значимым прогностическим фактором являлась метастазирующая опухоль (Рейнхард и соав., 2008). Очевидно, что в данной группе диагноз «АТРО» был недостаточно представлен.

3.3.2 Лечение интракраниальных рабдоидных опухолей (АТРО)

В обзоре Хильден *и соав.* описал процент выживших (17%, 6/35) пациентов, страдающих АТРО (Хильден и соав., 1998). В данном докладе наблюдение в среднем длилось от 5 до 89 месяцев. Выжившие пациенты получали лечение, представлявшее собой комбинацию нейрохирургии, лучевой терапии и химиотерапии. Из цитостатических лекарств в основном применялись цисплатин, этопозид, винкристин, ifосфамид, доксорубицин, актиномицин-D, циклоfosфамид и некоторые интравентрикулярные препараты.

Текаутц *и соав.* сообщает об опыте Центра Сент Джуд, который принял 31 пациента с АТРО. 22 из них были младше 3 лет (Текаутц и соав., 2005). Большинство пациентов, диагностированных с заболеванием после достижения 3 лет, проходили лечение с применением химио- и лучевой терапии. После операции 30 из 31 пациента получали химиотерапию. Три из четырех пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время терапии, могли быть спасены с помощью лечения, включающего ICE. В этом исследовании единственным статистически значимым прогностическим фактором являлся возраст. 89% детей младше 3 лет, что составляет большинство пациентов (n=20), скончалось от болезни.

В базах данных немецких исследований HIT (1988-2004) 57 пациентам поставили диагноз «АТРО» (подтверждено консультирующим патологом). Из них было 22 девочки, а 29 пациентов были младше 1,5 лет. По анатомическому положению было выделено 27 супратенториальных и 27 инфратенториальных опухолей. 3 опухоли были одновременно супра- и инфратенториальными. На момент диагностирования у 28 пациентов не были выявлены метастазы (M0). У 13 пациентов были подозрительные результаты анализа СМЖ (M0/M1), у 5 пациентов было обнаружено заболевание M1, а у 10 пациентов – заболевание M2/M3. Об одном пациенте доступных данных не было. Пациенты с метастазами были младше пациентов без них. Полная нейрохирургическая резекция была возможна в 18 случаях (31,6%). Для такого же числа пациентов было возможно субтотальное или частичное удаление. В двух случаях была назначена только биопсия.

Лучевую терапию проходили 27 пациентов, а химиотерапию – 55. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,5 года. З-летняя БВ и ОБ составили 22 и 16% соответственно. У 12 пациентов не наблюдалось прогрессирования опухоли более года после лечения (от 1,1 до 10,7 лет). Семь пациентов из 10 достигли полной ремиссии. Прогрессирование опухоли после первичной постоперационной химиотерапии было диагностировано в 60% случаев. Положительными и статистически значимыми прогностическими факторами являлись: возраст старше 3 лет, отсутствие метастазов и полный ответ на химиотерапию. Интравентрикулярная терапия не оказала значительного влияния на выживаемость, однако она не была официально протестирована для подтверждения того или иного результата (von Hooff, представлено 2010).

Наиболее успешная терапевтическая стратегия была опубликована Чи и соав. (Чи и соав., 2008). Согласно этой стратегии, после интенсивной индукционной химиотерапии, основанной на антрациклине, включая интравентрикулярную химиотерапию, ранняя лучевая терапия (ЛТ) применялась с продолжением лечения темозоломидом и актиномицином-Д. Интравентрикулярная терапия проводилась во время ЛТ и после нее. За два года ОБ и БВ составили $70\pm10\%$ и $53\pm13\%$ соответственно. Протокол продемонстрировал значительную токсичность – зарегистрирована 1 смерть от интоксикации и ряд тяжелых побочных эффектов, таких как поперечный миелит и местные воспалительные реакции.

3.3.3 Лечение рабдоидных опухолей почек (РОП)

В Великобритании пациенты с рабдоидными опухолями почек проходили лечение согласно исследованиям опухоли Вильмса UKW2 и UKW3, которые включали в себя комбинацию винクリстина, актиномицина-Д и доксорубицина. Коэффициент выживших из 21 пациента составил 35% ($C_3 \pm 9\%$). Все смертельные случаи были зарегистрированы в течение 13-ти месяцев после диагностики. Выжило 2 пациента с I стадией; 3 пациента с III стадией погибли. Четыре из девяти пациентов с III стадией выжили. Из 7 пациентов с IV стадией заболевания выжил только один. Двум пациентам из группы с заболеванием III стадии проводилась лучевая терапия. Один пациент с РОП IV стадии по-прежнему жив спустя 10 лет после диагностирования опухоли (*личное сообщение*). После первичной нефрэктомии ему назначили интенсивную схему лечения с винкристином (2 мг/м²), карбоплатином (500 мг/м²), эпирюбицином (100 мг/м²) и этопозидом (300 мг/м²). Курсы лечения были заменены на схему, включающую винкристин (2 мг/м²), ифосфамид (7,5 г/м²) и актиномицин-Д (1,8 мг/м²). Данный интенсивный режим сопровождался поддерживающей терапией с применением этопозида перорально.

До настоящего времени в США пациенты с РОП включались в исследования NWTS, применяющие винкристин, актиномицин-Д и доксорубицин с циклофосфамидом или без него (Д'Анджео и соав., 1989; Томлинсон и соав., 2005). Однако, несмотря на высокоинтенсивную терапию, выживаемость в этих терапевтических группах была удовлетворительной. В исследовании SIOP был отмечен похожий уровень выживаемости (Вужанич и соав., 1996). Для улучшения результатов испытание NWTS5 вбирает стратегию с использованием карбоплатина и этопозида с циклофосфамидом (Схема РОП). Предварительные анализы показывают, что уровень выживаемости равен приблизительно 26%. Из-за отсутствия улучшений по сравнению с предыдущим исследованием данная схема была преждевременно отменена. Наиболее важным заключением из исследований NWTS1-5 является зависимость исхода от возраста на момент постановки диагноза. Основываясь на недавно полученной информации, можно сказать, что роль лучевой терапии при лечении РОП нельзя переоценивать (Томлинсон и соав., 2005). Недавнее

window-исследование с использованием топотекана в индукционной терапии было досрочно закрыто ввиду своей неэффективности (COG AREN0321).

3.3.4 Лечение рабдоидных опухолей мягких тканей (РОМТ)

В литературе представлено довольно мало клинических данных о пациентах с экстракраниальными или экстравернальными рабдоидными опухолями. В ретроспективном анализе испытаний IRS III только 26 случаев из 3000 были сопоставимы с диагнозом «рабдоидная опухоль». В этих 26 случаях опухоли были локализованы в конечностях, мягких тканях туловища, забрюшинном пространстве, брюшной полости и тазе. Только 5 из 26 пациентов выжили в период от 2-х до 13-ти лет (Коде и соав., 1991). В тот же промежуток времени были отобраны 22 ребенка с экстракраниальными / экстравернальными рабдиодными опухолями для участия в британских исследованиях UKW2 и 3. Из этих пациентов выжил только один – он получал лечение с применением винкристина, этопозида, эпиребицина, актиномицина-Д, ифосфамида и карбоплатина. В то время еще невозможно было провести гистопатологическую оценку *SMARCB1*. В докладе экспертов из Детской больницы Лос-Анджелеса также упоминаются девять пациентов с экстракраниальными / экстравернальными рабдиодными опухолями. Спустя 26, 33 и 104 месяца после постановки диагноза у трех из девяти пациентов не были обнаружены следы заболевания. Период времени до начала прогрессирования заболевания был непродолжительным (в среднем 3,6 месяца). На протяжении 10 месяцев после постановки диагноза не было зафиксировано ни одного случая рецидива или смерти. Все выжившие проходили комбинированное лечение, включавшее химиотерапию и операцию, а 2 пациента также прошли лучевую терапию. Один из пациентов получал высокодозную химиотерапию. После рецидива или прогрессирования заболевания выживших не было (Мадиган и соав., 2007). Подобные неблагоприятные результаты в еще более крупных исследованиях экстракраниальных рабдоидных опухолей были упомянуты Бордо и соав. (Бордо и соав., 2008).

3.4. Роль лучевой терапии при лечении рабдоидных опухолей ЦНС (АТРО)

Лечебные стратегии радионкологии для детей с АТРО основаны на ретроспективных данных, полученных из немецких исследований НИТ и опубликованных испытаний, проведенных более крупными американскими центрами, такими как Детская научно-исследовательская больница Сент Джуд.

Регистр АТРО НИТ (Даннеманн-Стерн и соав., 2006)

Между 1988 и 2004 годом у 65 детей была диагностирована АТРО. 61 ребенок из 65 прошел централизованный осмотр экспертами-патологами. 28 детей из 65 (в основном младенцы) проходили химиотерапию только после первичной операции. 36 пациентов получали лучевую и химиотерапию. 44 (68,8%) были младше 3-х лет. 18 из них получали комбинированное лечение с применением лучевой и химиотерапии. 18 пациентов из группы детей старше 3-х лет получали лучевую терапию. В 18 случаях лучевая терапия (ЛТ) применялась при лечении детей младше 3-х лет. У 19 пациентов ЛТ являлась частью первичной терапии, а у 17 – частью противорецидивного лечения.

14 пациентов (39%) получали местную ЛТ (семь из них в курсе первичной и семь в курсе противорецидивной терапии). У 21 пациента ЛТ применялась как КСО с последующим облучением опухолевой области (58%). Здесь в 11 случаях такое лечение входило в первичную терапию, а в 10 случаях – в противорецидивную терапию. Об одном пациенте доступных данных не было. ЛТ соответствовала лечебным рекомендациям протокола НИТ

91 с соблюдением дозировки для детей младше 3-х лет (по аналогии с НИТ SKK). 33 пациента получали стандартно фракционированную ЛТ. Дозы КСО были равны от 23,4 и 36,8 Гр, медиана дозы - 35,2 Гр. Местные дозы были равны от 44,5 до 59,4 Гр с медианой 54,6 Гр. Два пациента проходили ЛТ в режиме гиперфракционирования (одному пациенту был поставлен диагноз «медуллобластома», его лечение проходило согласно НИТ 2000). Один пациент прошел разовую стереотаксическую ЛТ (16 Гр).

У 12 пациентов из 33 гематологическая токсичность получила оценку 3 из 4 по шкале критериев общей токсичности (СТС). После фокальной ЛТ она наблюдалась у 3 пациентов из 12 (25%), а после ЛТ-КСО – у 9 из 21 (43%). Неврологическая токсичность (3/4 по шкале СТС) была обнаружена лишь у одного пациента, у которого произошло кровоизлияние в ствол головного мозга рядом с опухолевой областью после завершения фокальной ЛТ. После первичной ЛТ у 9 детей из 19 не наблюдалось признаков болезни (47,4%). У пяти пациентов произошел локальный рецидив, еще у пяти – рассеянный. Во время первичной химиотерапии у 3 из 44 пациентов рецидив зарегистрирован не был. 17 пациентов из 41, у которых произошел рецидив, получали ЛТ, входящую в резервную терапию.

19 пациентов из 64, все из которых получали ЛТ, являвшуюся как частью первичной, так и частью резервной терапии, прожили более 24 месяцев, медиана выживаемости – 37,5 месяцев (от 24 до 109 месяцев). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания после первичной ЛТ была равна 22 месяцам и четырем месяцам – после первичной химиотерапии. ОВ после первичной ЛТ составила 31 месяц, а ОВ после первичной химиотерапии – 9 месяцев. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания после местной ЛТ составила 59 %, а после краиноспинальной ЛТ – 46% ($p = n.s.$). В соответствии с этим, двухлетняя ОВ после местной ЛТ составила 54%, а после КСО – 46%. При сравнении первичной и противорецидивной ЛТ выживаемость без прогрессирования заболевания и ОВ были одинаковы. Соответствующая выживаемость без прогрессирования спустя 2 года после первичной ЛТ была равна 53%, а после резервной ЛТ – 58%. Общая выживаемость составила 55% и 52% соответственно.

Регистр ATPO, Кливленд (Хильден и соав., 2004)

Этот регистр содержит информацию о 42 пациентах, из которых 20 проходили ЛТ. Девять из них получали местную ЛТ, а четверо – КСО. Медиана выживаемости составила 48 месяцев (от 10 до 96 месяцев). На момент публикации 8 из этих детей (62%) были живы. Очевидно, что местная ЛТ оказывает положительный эффект на выживаемость.

Регистр ATPO, Мемфис (Текаутц и соав., 2005)

Регистр содержит ретроспективные данные о 31 пациенте, из которых 21 проходил лучевую терапию. Для 10 пациентов из 21 лучевая терапия была частью первичной терапии. Восемь детей из группы, которая проходила ЛТ как часть первичной терапии, были живы на момент проведения анализа (80%).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- ЛТ может улучшить контроль за локальной опухолью.
- Пациенты, прошедшие ЛТ, могут достичь длительной ремиссии.
- Уровень выживаемости без прогрессирования заболевания и уровень общей выживаемости одинаковы как после локальной ЛТ, так и КСО.
- После ЛТ при первичном заболевании или ЛТ при рецидиве уровень выживаемости без прогрессирования заболевания и уровень общей выживаемости одинаковы

3.5 Роль интравентрикулярной терапии при рабдоидных опухолях ЦНС (АТРО)

Из-за устойчивости заболевания к системной химиотерапии и негативного влияния лучевой терапии на развитие головного мозга интравентрикулярная химиотерапия была введена в лечение маленьких детей с опухолями головного мозга высокого риска.

Первые работы об интравентрикулярной терапии при АТРО были написаны в 90-х. Чоу и соав. сообщил о пациенте, который проходил ЛТ после субтотальной резекции (Чоу и Андерсон, 1991). Спустя четыре месяца после окончания лечения у пациента появилась гидроцефалия, которую лечили с помощью имплантации ВП-шунта. Пациент получил 2 дозы метотрексата по 12 мг каждая интравентрикулярно. Несмотря на вмешательство, болезнь продолжала прогрессировать, и пациент скончался.

Вайнблatt и соав. опубликовали данные о пациенте, который проходил комбинированное лечение после резекции, включающее трехкомпонентную интравентрикулярную терапию (Вайнблatt и Кохен, 1992). Данный пациент прожил 4,5 года.

В своей работе Сато и соав. сообщают о 3-летней девочке с АТРО, которую не удалось удалить несмотря на несколько попыток хирургов. Интравентрикулярная терапия включала МТХ 0,3 мг/кг с ЛТ всего головного мозга. Пациент скончался на 13 месяце лечения.

В 1993 году Олсон и соав. впервые опубликовали информацию об успешном лечении пациента с АТРО и персистирующем заболеванием после лучевой терапии (Олсон и соав., 1995). Также данные авторы пишут о трех пациентах с АТРО, которые проходили трехкомпонентную интравентрикулярную терапию. Основой для этого лечения, включающего прием метотрексата, цитарарабина и гидрокортизона интравентрикулярно, стало руководство по лечению параменингеальной рабдомиосаркомы из исследования IRS III. В двух случаях была возможна только субтотальная резекция, а у одного пациента из трех наблюдались метастазы в ЦСЖ. В дополнение к интравентрикулярной терапии все три пациента получали полихимотерапию, основанную на антрациклине, а также лучевую терапию. На момент опубликования данной работы пациенты прожили 5 лет, 2 года и 9 месяцев соответственно со времени диагностирования. Побочные явления терапии включали в себя слабую задержку в развитии и парез лицевого нерва.

Хильден и соав. сообщают о четырех пациентах, получавших тиотепу интравентрикулярно после субтотальной резекции опухоли, химиотерапию и высокодозную химиотерапию. На момент публикации данных один из этих пациентов прожил 46 месяцев после диагностирования заболевания (Хильден и соав., 1998).

В 2004 году Ронге и соав. опубликовали курс лечения двоих пациентов. Один из них получал трехкомпонентную интравентрикулярную терапию после субтотальной резекции и химиотерапию, а также высокодозную химиотерапию после аутологичной пересадки костного мозга. Этот пациент жив и у него не наблюдается никаких неврологических побочных эффектов. Прошло 43 месяца после диагностирования. Второй пациент прошел субтотальную резекцию с последующей полихимиотерапией, интравентрикулярной и лучевой терапией. Данный пациент также жив и не проявляет никаких признаков заболевания. Прошло 55 месяцев с момента постановки диагноза (Ронге и соав., 2004).

В 2004 году Хильден и соав. опубликовали результаты регистра по 42 пациентам с АТРО. 2/3 этих пациентов были мужского пола (Хильден и соав., 2004). На момент постановки диагноза медиана возраста составила 24 месяца. У 20 пациентов удалось провести полную первичную резекцию опухоли. Для всех пациентов лечение включало полихимиотерапию, для 13 пациентов – только ЛТ и для 13 – только высокодозную химиотерапию. 16 пациентов получили интравентрикулярную химиотерапию. 27 пациентов скончались от болезни (медиана – 12 месяцев с момента постановки диагноза). Еще один пациент скончался через 5,5 месяцев из-за интоксикации. У оставшихся 14 пациентов нет следов заболевания, у 10 из которых оно не наблюдается уже более 24 месяцев после постановки диагноза. В данной группе наиболее важным прогностическим фактором являлся возраст. У восьми из 13 пациентов, проходивших ЛТ, отсутствуют какие-либо следы болезни. 16 пациентов получили интравентрикулярную терапию, а 13 из них прошли трехкомпонентную терапию (метотрексат, цитарabin, гидрокортизон). У семерых из этих пациентов нет рецидива, медиана выживаемости равняется 23 месяцам. Из 14 пациентов, которые преодолели заболевание на момент опубликования, десять прошли полную резекцию, а шестеро из 10 получили интравентрикулярную терапию. Пятеро из этих пациентов также прошли лучевую терапию. На момент постановки диагноза медиана возраста выживших пациентов была равна 30 месяцам; медиана бессобытийной выживаемости – 42 месяцам.

В 2005 году Зиммерманн и соав. сообщили о четырех пациентах с АТРО (n=2 первое заболевание, n=2 рецидивы). Все четверо получали полихимиотерапию, включавшую 11 доз трехкомпонентной интравентрикулярной терапии (метотрексат, цитарабин, гидрокортизон). Пациенты, которым впервые поставили такой диагноз, проходили облучение. Один из пациентов проходил стереотаксическую ЛТ. На момент публикации все четыре пациента были живы, без признаков заболевания, однако у них были замечены значительные неврологические расстройства, такие как гемипарез (Зиммерманн и соав., 2005). Новое наблюдение показывает, что один пациент скончался от прогрессирования заболевания спустя 3 года после диагностирования; второй страдает вторичной недифференцированной саркомой (Зиммерманн, личное сообщение).

В своем докладе на конференции Лоус сообщил о группе из 51 пациента с АТРО, которых лечили в центрах UKCCSG. 40 из них скончались от заболевания, а 11 пациентов живы и не проявляют признаков болезни уже на протяжении 2-10 лет после диагностирования. Шестеро из 11 выживших пациентов прошли полную резекцию, 10 – первичную химиотерапию, 3 – интратекальную химиотерапию, 2 – высокодозную химиотерапию, а 8 – первичную лучевую терапию.

В 2008 году Чи и соав. опубликовали данные о 20 пациентах с АТРО. Все получали химиотерапию, включающую интравентрикулярную терапию. 12 пациентов из 20 все еще живы. Все они прошли дополнительный курс лучевой терапии. Девятыи из 12 была проведена полная резекция.

Яно и соав. опубликовали в 2008 году случай с 21-месячной девочкой с интраспинальной АТРО, которая проходила комбинированное лечение, включающее полную экстирпацию, пять курсов химиотерапии с винкристином, адриамицином, циклофосфамидом, цисплатином, этопозидом и трехкомпонентную интратекальную терапию, с последующей высокодозной терапией с тиотепой, карбоплатином и этопозидом. Данная терапия вела к уменьшению опухоли, пока ребенок не достиг 33 месяцев, когда стало возможным проведение лучевой терапии. Эта девочка достигла полной ремиссии в 4 года.

Автор	Пациенты [N=]	Операция	Интратекаль-но	Выжившие [N=]	Адьювантная терапия у выживших	Адьювантная терапия у погибших
Чоу (1991)	1	субтотальная	MTX (2x12мг)	0		ЛТ
Вайнблatt (1992)	1	Макроскопическая	MTX, ARA-C, гидрокортизон	1	ХТ, ЛТ	
Сато (1993)	1	субтотальная	MTX(2x0,3мг/к гКГ, 1 x 3 мг/кгКГ)	0		ХТ (ACNU), ЛТ
Ольсен (1995)	3	Пац 1: ЧР Пац 2: ЧР Пац 3: ПР	MTX 6 мг, ARA- C 12 мг, гидрокортизон 6 мг	3	ХТ, ЛТ	
Хильден (1998)	2	Пац 1: ЧР Пац 2: ЧР	Пац 1: 6 x тиотепа Пац 2: тиотепа, ИТТ (ИТТ 7 x)	Пац 1	ХТ, ЛТ, ВТ	ХТ
Хёрт (2003) Доклад	1	ПР	11 доз: ARA-C 12 мг, MTX 6 мг, Метилпреднизолон 2 мг	1	ХТ, операция Гамма-ножом	
Ронге (2004)	2	Пац 1: ЧР Пац 2: ЧР	9 элементов ИТТ	2	Пац 1: ХТ, ВТ Пац 2: ХТ, ЛТ	
Хильден (2004)	16	10 x ПР 5 x ЧР 1 x биопсия	2 пациента: только MTX, 12 пациентов: ИТТ 1 пациент: только тиотепа 1 пациент: ИТТ и тиотепа	7	7 x ХТ, 6 x ЛТ	7 x ХТ, 2 x ХТ+ЛТ
Зиммерманн (2005)	4	Пац 1: ЧР Пац 2: ПР Пац 3: ПР Пац 4: ПР	ИТТ: MTX 15 мг/м ² , Ara-C 60 мг/м ² , max 60 мг гидрокортизон 30 мг/м ² , max 30 мг Пац 2 и 3 Дополнительный Мафосфамид интратекально	4	4 x ХТ, 3 x ЛТ (кроме пац. 3)	
Лоус (2007)	8 (с ИТТ)	н.и.	н.и.	3	н.и.	
Чи (2008)	20	11 x ПР (10 живы, 1 смерть от интоксикации) 6 x ЧР (4 живы, 2 умерли) 3 x биопсия (3 умерли)	ИТТ: M0: MTX, ARA-C, гидрокортизон в каждом химио-курсе Полож. ЦСЖ-цитология: еженедельно, пока 2 образца не станут отриц., затем такая же схема, как для M0	12	Все: ХТ, ЛТ	8 x ХТ, 3 x ЛТ 4 x нет ЛТ, разовое обследование
Яно (2008)	1	ПР	ИТТ: MTX, ARA-C, гидрокортизон (5 элементов)	1	ХТ, ЛТ, ВХТ	

ХТ= химиотерапия, ЛТ= лучевая терапия, ВТ= высокодозная терапия, ВХТ= высокодозная химиотерапия, МТХ= метотрексат, АРА-С= цитарабин, ИТТ= интравентрикулярная трехкомпонентная терапия (метотрексат, цитарабин, гидрокортизон), ЧР= частичная резекция, ПР – полная резекция, н.и.= нет информации

Таблица 3.2: Опубликованные данные о пациентах с АТРО, проходивших лечение с интравентрикулярной химиотерапией

3.6 Роль высокодозной химиотерапии (ВХТ) при лечении рабдоидных опухолей

Первые упоминания о лечении рабдоидных опухолей с использованием высокодозной химиотерапии, предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток, опубликованы в работе Хильдена и соав. в 1998 году. Эти авторы сообщают о двух пациентах, прошедших трансплантацию стволовых клеток во время лечения по поводу АТРО (Хильден и соав., 1998). Первому пациенту на момент лечения было 38 месяцев. После субтотальной резекции (70%) последовали 2 курса с цисплатином, этопозидом, винкристином, ifосфамидом и доксорубицином. Затем этот пациент еженедельно получал винкристин и тиотепу интравентрикулярно на протяжении шести недель. Спустя 13 месяцев после постановки диагноза была проведена аутотрансплантация стволовых клеток после кондиционирования мелфаланом и циклофосфамидом. На момент публикации данный пациент не проявлял признаков заболевания уже 46 месяцев, за исключением небольших неврологических расстройств и глухоты. Второй пациент был 18-месячным мальчиком с АТРО в pineальной области. Опухоль была удалена субтотально. Этот пациент получал 2 курса цисплатина и этопозида, с последующим применением винкристина и тиотепы интравентрикулярно каждую неделю. Были назначены два дополнительных блока химиотерапии с ifосфамидом и доксорубицином. Спустя 6 месяцев после диагностирования у мальчика обнаружилось распространение менингеальной опухоли. Повторная индукционная химиотерапия включала этопозид, циклофосфамид и 7 доз интравентрикулярной терапии (цитарабин, метотрексат, преднизон). Была проведена высокодозная химиотерапия с мелфаланом, бусульфаном и тиотепой, а также аутологичная пересадка стволовых клеток. Поскольку заболевание прогрессировало, была назначена лучевая терапия. Несмотря на все усилия, пациент скончался на 19 месяце лечения. На вскрытии была видна персистирующая опухоль в pineальной области и распространение метастазов по позвоночнику.

В 2003 году Катценштайн и соав. сообщили о 21-месячном пациенте со злокачественной рабдоидной опухолью в печени, метастазами в локальных лимфоузлах и отдаленными метастазами в легких (Катценштайн и соав., 2003). Так как очаг считался неоперабельным, было назначено лечение, включающее химиотерапию цисплатином, амифостином, винкристином, 5-фторурацилом, ifосфамидом, карбоплатином, этопозидом, циклофосфамидом и доксорубицином. Вслед за данным лечением была назначена высокодозная химиотерапия с применением этопозида, карбоплатина и циклофосфамида в первом блоке и мелфалана и циклофосфамида во втором. Несмотря на все принятые агрессивные меры, опухоль продолжила прогрессировать, и пациент скончался спустя 9 месяцев после постановки диагноза.

В 2003 году Садев и соав. опубликовали доклад об одногодицовых близнецах, которые оба страдали от рабдоидной опухоли почек (Садев и соав., 2003). Первому пациенту диагноз был поставлен в возрасте 5 месяцев. После полной резекции опухоли были обнаружены метастазы в легких и головном мозге. Несмотря на химиотерапию карбоплатином, этопозидом и циклофосфамидом, болезнь прогрессировала. Этот пациент получил два цикла таксола, но в итоге скончался в возрасте 12 месяцев. У второго ребенка симптомы начали проявляться в два года. У него также наблюдались метастазы в легких и головном мозге. После субтотальной резекции и шести блоков химиотерапии с применением цисплатина, доксорубицина, винкристина, циклофосфамида, актиномицина-Д, этопозида и ifосфамида опухоль показала хорошую ответную реакцию. Благодаря химиочувствительности опухоли была проведена высокодозная терапия этопозидом, тиотепой и циклофосфамидом. На момент публикации пациент был жив, без следов заболевания спустя 6 лет после окончания лечения.

Ронге и соав. (2004) сообщают об успешном лечении одного пациента. Этой 14-месячной девочке с АТРО была назначена субтотальная резекция (Ронге и соав., 2004). Затем она получала индукционную химиотерапию винкристином, актиномицином-Д, ifosфамидом, эпиреубицином, карбоплатином и этопозидом. В добавление к этому она получила 9 доз интравентрикулярной трехкомпонентной химиотерапии. Чтобы избежать ЛТ, закрепляющее лечение было проведено с применением высокодозной химиотерапии бусульфаном и тиотепой. На момент публикации, спустя 52 месяца после постановки диагноза, у пациента не наблюдалось признаков заболевания.

Хильден и соав. пишут о более многочисленной группе пациентов с АТРО (Хильден и соав., 2004). В их группе из 42 пациентов 13 прошли консолидацию с миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток в дополнение к индукционной химиотерапии. Девять пациентов прошли высокодозную монохимиотерапию. Пятеро из них были живы на момент публикации и не проявляли признаков заболевания, трое умерли в период от 10 до 22 месяцев после постановки диагноза. Еще пять пациентов прошли высокодозную химиотерапию, представлявшую собой три мини-трансплантации. Из этих пяти пациентов выжил только один спустя 48 месяцев после постановки диагноза. В данной группе не было замечено влияния резекции, возраста или сопутствующей терапии на выживаемость.

В 2005 году Текаутц и соав. сообщают о группе из 37 пациентов с АТРО. Только два пациента в этой группе получали высокодозную химиотерапию (Текаутц и соав., 2005). Исход лечения этих пациентов не ясен из опубликованных данных.

В своей работе Даллорсо и соав. обсуждают роль высокодозной химиотерапии при лечении опухолей головного мозга в целом (Даллорсо и соав., 2005). В группе из 29 пациентов с АТРО, которые были включены в исследование AIEOP, 13 пациентов получали миелоаблативную химиотерапию. Бессобытийная выживаемость через 5 лет после лечения среди пациентов, получавших стандартную химиотерапию, и тех, кто получал высокодозную химиотерапию, была одинаковой, из чего авторы заключили, что эффективность высокодозной химиотерапии сомнительна.

В 2005 году Фуджита и соав. опубликовали случай опухоли глазницы у новорожденного (Фуджита и соав., 2005). В 10 месяцев было проведено вылущивание глазной опухоли, и гистологический анализ подтвердил диагноз АТРО. При визуализации был обнаружен еще один очаг в четвертом желудочке ЦНС. Этот очаг был полностью удален. Пациент получал индукционную химиотерапию с цисплатином, этопозидом, ifosфамидом, карбоплатином, винкристином и нимустином. Консолидация включала тиотепу и мелфалан с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток. На момент публикации, когда прошло 24 месяца после операции, пациент был жив, без признаков заболевания.

В 2006 году Ватанабе и соав. сообщают о 15-месячном мальчике с РОМТ глазницы (Ватанабе и соав., 2006). После субтотальной резекции была применена индукционная химиотерапия, включавшая цисплатин, этопозид и винкристин. Так как на нее не наблюдалось реакции, к терапии добавили доксорубицин и ifosфамид. После двух циклов появился клинический и радиологический ответ. Поскольку родители пациента отказались от радикальной операции, в дополнение к высокодозной химиотерапии была проведена операция гамма-ножом. Первый цикл высокодозной химиотерапии включал мелфалан и циклофосфамид, а второй – ifosфамид и тиотепу. На момент публикации данной работы, когда прошло 4 года после постановки диагноза, пациент был жив.

В 2006 году Бесчорнер и соав. сообщили о 14-месячном мальчике с АТРО (Бесчорнер и соав., 2006). После субтотальной резекции и индукционной химиотерапии, спустя 1 год после диагностирования, произошел рецидив. Повторная индукционная химиотерапия включала карбоплатин, этопозид и тиотепу. После операции была проведена высокодозная химиотерапия карбоплатином, тиотепой, этопозидом и метотрексатом. Поскольку нейрорентгенологическая визуализация показывала полную ремиссию, пациенту назначили местную ЛТ (54 Гр) для консолидации. Этот пациент находился в ремиссии на протяжении 8 лет после постановки диагноза. Но потом у него произошел рецидив в тройничном нерве. После операции из-за рецидива пациенту назначили ЛТ киберножом. На момент публикации пациент был жив в течение 3-х месяцев.

Мадиган и соав. сообщают о группе из 14 пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями, которые проходили лечение в период между 1983 и 2003 (Мадиган и соав., 2007). Из этих 14 пациентов описываются 5 выживших в течение продолжительного времени. Все они прошли радикальную операцию и химиотерапию с ЛТ или без нее. Два выживших пациента прошли высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией стволовых клеток в дополнение к химиотерапии. Первый пациент – 6-месячный мальчик с рабдоидной опухолью почки. После полной резекции и химиотерапии с винкристином, адриамицином, циклофосфамидом, цисплатином и этопозидом была проведена высокодозная химиотерапия, включающая карбоплатин, этопозид и мелфалан. Этому пациенту не проводилась ЛТ. Он был жив на момент публикации, когда прошло 34 месяца после постановки диагноза. Вторым пациентом была 30-месячная девочка с рабдоидной опухолью шеи. Она прошла субтотальную резекцию, а затем индукционную химиотерапию с винкристином, актиномицином-Д, циклофосфамидои и ифосфамидом/адриамицином. Потом она получала карбоплатин, этопозид и мелфалан в миелоаблативных дозах в качестве консолидации. Далее она прошла местную ЛТ в 45 Гр. На момент публикации, спустя 104 месяца после диагностирования, у пациента не наблюдалось признаков заболевания.

В своем докладе на конференции Гарре и соав. представили опыт проведения исследования AIEOP (итальянский регистр) на младенцах с АТРО, лечившихся в период 1995-2003. Все пациенты были включены в лечение по протоколу медуллобластомы и других похожих заболеваний. Одиннадцать пациентов лечились по протоколам со стандартной химиотерапией, а 13 проходили ВХТ. В обоих группах показатели пятилетней беспрогрессивной выживаемости не отличались (18,2% против 15,4%).

Яно и соав. опубликовали в 2008 году случай интраспинальной АТРО у 21-месячной девочки, которая проходила комбинированное лечение, включающее полную экстирпацию, 5 курсов химиотерапии с винкристином, адриамицином, циклофосфамидом, цисплатином, этопозидом интратекальную трехкомпонентную теарпию, с последующей высокодозной терапией с тиотепой, карбоплатином и этопозидом. Данная терапия позволила добиться уменьшения опухоли, пока девочка не достигла 33 месяцев, когда стало возможным проведение лучевой терапии. Сейчас ей 4 года, и она находится в состоянии ремиссии.

Совсем недавно была получена информация об одном пациенте (4 месяца) с АТРО, который достиг длительной безрецидивной выживаемости, несмотря на частичную резекцию и отсутствие курса ЛТ в своем лечении. Он прошел только интенсивную химиотерапию, а затем двухкомпонентную высокодозную химиотерапию (Гидвани и соав., 2008).

Французское общество детской онкологии недавно сообщило о своем опыте применения интенсивной индукционной схемы, включающей антрациклины, с последующим проведением ЛТ и, в качестве консолидационной меры, ВХТ. К сожалению, выживаемость не превысила 33% после 2-х лет (К. Дюфор, *личное сообщение*).

Похожие результаты опубликованы группой «Хэд Старт» (Дж. Финлей, *личное сообщение*). Ни II, ни III «Хэд Старт» не показали существенного преимущества в сравнении со стандартной химиотерапией.

Автор	n=	Возраст (месяцы)	Операция	BXT	Выжившие [n =]	Адьювантная терапия у выживших	Адьювантная терапия у погибших
Хильден (1998)	2	Пац 1: 38 Пац 2: 18	Пац 1: ЧР Пац 2: ЧР	Пац 1: мелфалан, циклофосфамид Пац 2: мелфалан, бусульфан, тиотепа	1 (Пац 1)	ХТ, ИТ-Химиотиотепа, ЛТ	ХТ, ИТТ + тиотепа, стереотаксическая радиохир. Операция, ЛТ
Катценштайн (2003)	1	21	биопсия	1.: этопозид, карбоплатин, циклофосфамид 2.: мелфалан, циклофосфамид	0		ХТ
Садев (2003)	1	24	ЧР	Этопозид, тиотепа, циклофосфамид	1	ХТ	
Ронге (2004)	1	14	ЧР	Бусульфан, тиотепа	1	ХТ, ИТТ	
Хильден (2004)	13	DOD: 7, 14, 22, 31, 46, 52, 72 NED: 6, 19, 22, 40, 44, 49	DOD: ПР: 4, ЧР: 3 NED: ПР: 3, ЧР: 3	Варьирующаяся схема	6	ХТ: 6 ЛТ: 2 интратекальная ХТ: 2	ХТ: 7 ЛТ: 3 интратек. ХТ: 2
Текаутц (2005)	2	?	?	?	?	?	?
Даллорсо (2005)	13	?	?	?	?	?	?
Фуджита (2005)	1	1	ПР	тиотепа, мелфалан	1	ХТ	
Ватанабе (2006)	1	15	ЧР	1.: мелфалан, циклофосфамид 2.: ифосфамид, тиотепа	1	ХТ, операция Гамма-ножом	
Бесчорнер (2006)	1	14	ЧР	Карбоплатин, тиотепа, этопозид, МТХ	1	ХТ, ЛТ, операция Гамма-ножом	
Мадиган (2007)	2	Пац 1: 6 Пац 2: 30	Пац 1: ПР Пац 2: ЧР	Пац 1 и 2: карбоплатин, этопозид, мелфалан	2	Пац 1: ХТ Пац 2: ХТ, ЛТ	
Яно (2008)	1	21	ПР	Тиотепа, карбоплатин, этопозид	1	ХТ, ИТТ, ЛТ	
Гидвани (2008)	1	4	ЧР	Последовательно: карбоплатин, этопозид, тиотепа 2. бусульфан, мелфалан, тиотепа	1	ХТ	

ХТ= химиотерапия, ЛТ= лучевая терапия, ВХТ= высокодозная химиотерапия, МТХ= метотрексат, ИТТ= интравентрикулярная трехкомпонентная терапия (метотрексат, цитаребин, гидрокортизон), ЧР= частичная резекция, ПР – полная резекция

Таблица 3.3: Опубликованные данные о пациентах с рабдоидными опухолями, получавших ВХТ

Последние данные предполагают, что при лечении рабдоидных опухолей:

- У пациентов наблюдаются улучшения от терапии, основанной на антрациклине.
- Схемы с сокращенными интервалами оказывают благотворное влияние.
- Местная терапия является важным прогностическим показателем.
- Ранняя лучевая терапия оказывает положительный эффект.
- Интравентрикулярная терапия во время или после лучевой терапии является высоко токсичной.
- Важность ВХТ остается не определенной.

4 Цели

4.1 Первоначальные цели

Первоначальными целями Европейского регистра рабдоидных опухолей являются:

- Создание полной базы данных для пациентов с рабдоидными опухолями любого анатомического расположения, диагностированных в европейских странах.
- Разработка структурированного плана для центрального исследования гистологии (включая иммуногистохимию *SMARCB1*) и молекулярной генетики. Улучшить (нейро-) патологическое, клинико- и молекулярно-генетическое описание рабдоидных опухолей.
- Оказание поддержки уже существующим банкам опухолей и проведение биологических исследований, определение будущих терапевтических мишеней.
- Сотрудничество с: Группами, специализирующимиися на детской саркоме мягких тканей (напр. CWS, EPSSG) и нефробластоме, на изучении сходств между рабдоидными опухолями вне (РОП и ЗРО) и внутри ЦНС (АТРО) и на определении общих лечебных процедур, используемых при АТРО и рабдоидных опухолях вне ЦНС. Взаимодействие с группами в США и Австралии, определение обояндых интересов и возможностей для сотрудничества.

4.2 Второстепенные цели

Второстепенными целями Европейского регистра рабдоидных опухолей являются:

- Оценка бессобытийной и общей выживаемости пациентов.
- Оценка времени до прогрессирования заболевания у пациентов с рабдоидными опухолями, лечащимися по согласованной схеме лечения.
- Оценка необходимости хирургического вмешательства, в частности эффекта от полной хирургической резекции.
- Оценка необходимости проведения лучевой терапии пораженного участка.

5 Включение в регистр

5.1 Критерии включения

- Пациенты с гистологически подтвержденными рабдоидными опухолями, проверенными центральным патологическим анализом.
- Как правило, для включения в исследование необходимо отсутствие ядерного окрашивания SMARCB1. Однако, так как были опубликованы случаи рабдоидных опухолей без мутации *SMARCB1*, эксперты-патолого-анатомы могут включить в исследование опухоли с положительным SMARCB1 окрашиванием, но с точными диагностическими критериями для гистопатологической диагностики рабдоидной опухоли.
- Пациенты, которые ранее проходили лечение из-за подозрения на ренальную опухоль (РОП), злокачественную опухоль головного мозга (например, глиобластома, сПНЭО или медуллобластома) (АТРО) или опухоль мягких тканей.
- Наличие информированного согласия официальных опекунов о включении данных в регистр.

5.2 Критерии исключения

- Диагнозы, отличные от диагноза «рабдоидная опухоль».
- Отсутствие информированного согласия официальных опекунов.

6 ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕГИСТР РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ – Главные ожидаемые результаты

6.1 Создание полного регистра рабдоидных опухолей

Точные данные о распространенности рабдоидных опухолей очень трудно получить. Целевое население с опухолями высокого риска включает новорожденных и младенцев до 3-х лет, однако рабдоидные опухоли также обнаруживаются и у детей школьного возраста, и крайне редко у взрослых. Клинический регистр рабдоидных опухолей Кливленда уже на протяжении нескольких лет собирает данные о лечении, молекулярной биологии опухолей и пациентах, однако не существует сопоставимых данных для детей, проходящих диагностику в пределах Европы или же в отдельных европейских странах. Во многих случаях национальные раковые регистры могут вовсе не получать информацию о детях, поскольку они не попадают к детским онкологам и поэтому могут «затеряться», когда им назначают паллиативное лечение, поскольку нет другого выхода.

Оценки из серии зарегистрированных случаев, институциональные группы пациентов и Клинический регистр Кливленда предполагают, что рабдоидные опухоли могут быть намного более распространенным заболеванием, чем сообщалось ранее. Данные из итальянского регистра AEIOP предполагают, что подгруппа с АТРО может составлять до 50% всех опухолей головного мозга, диагностированных у младенцев до 6 месяцев, и 25-30% у детей до 1-го года. Данные о детях с рабдоидными опухолями почек (РОП) и мягких тканей (РОМТ) в основном были собраны в базах данных сотрудничающих исследовательских групп по опухоли Вильмса и рабдомиосаркоме. Однако, поскольку в пределах данных групп рабдоидные опухоли являются крайне редким диагнозом, не хватает многих данных, чтобы вычислить настоящий показатель частоты заболеваемости.

В рамках предложенного регистра мы хотим осветить проблему рабдоидных опухолей у младенцев и детей. В сотрудничестве с Немецким раковым регистром в Майнце, Германия, и европейскими регистрами все клинически важные данные о детях с рабдоидными опухолями будут собираться проспективно. Таким образом, будет возможно изучать пациентов с точки зрения эпидемиологических данных, например, возраст на момент постановки диагноза, пол, связь с заболевшими членами семьи и т.д. Регистр является первой попыткой собрать в полном объеме важную информацию о всех детях с данным видом опухолей, вне зависимости от их анатомической локализации. Более того, регистр закладывает базу для дальнейших совместных терапевтических исследований, а также дополнительных анализов молекулярной биологии рабдоидных опухолей и, в конце концов, обнаружение молекулярных мишенией для инновационных терапевтических подходов.

6.2 Патологический анализ рабдоидных опухолей

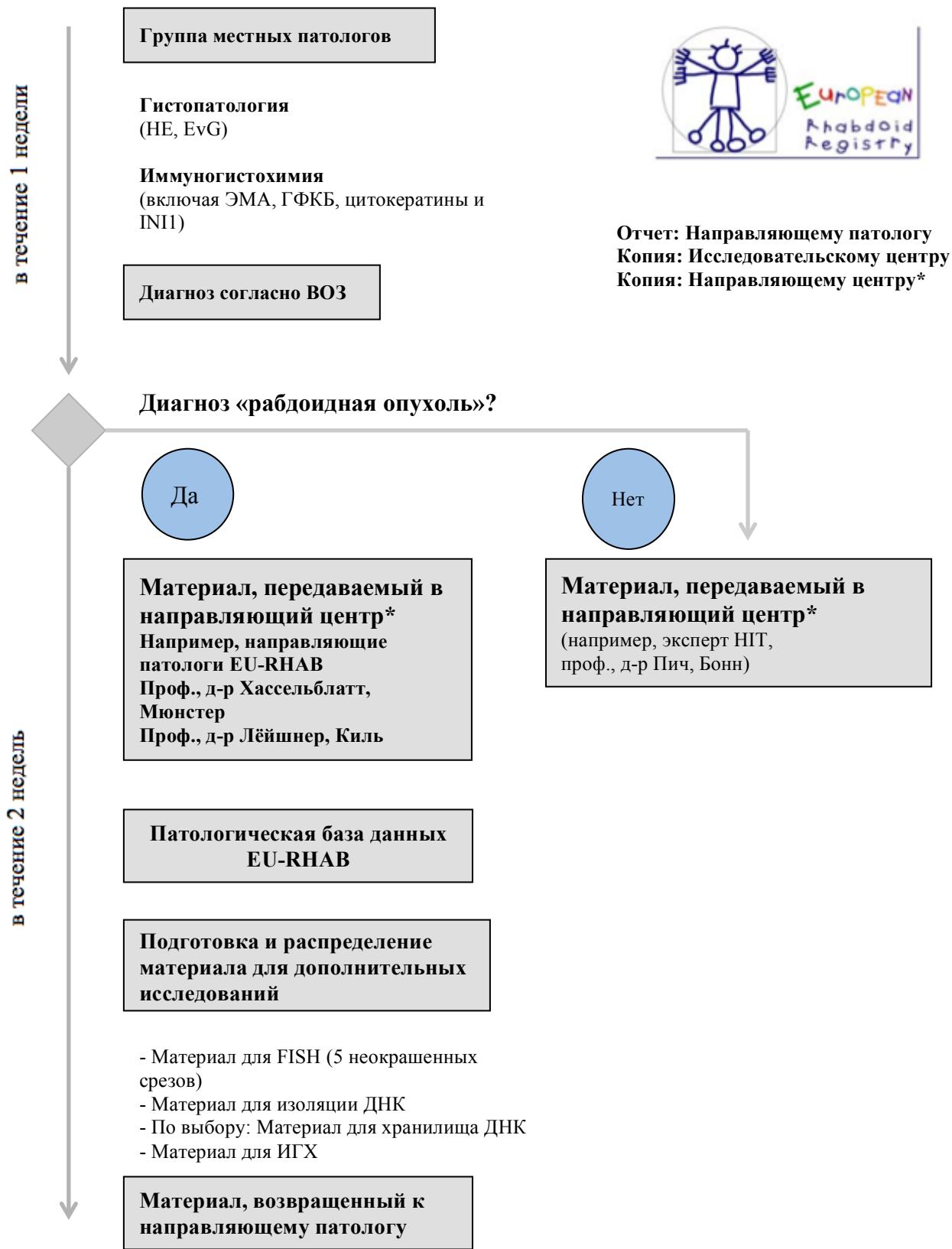
Рабдоидные опухоли, вне зависимости от их происхождения, имеют схожие черты, но в некоторых аспектах они действительно различаются.

Общими чертами всех рабдоидных опухолей являются:

- Клетки от среднего до большого размера;
- Форма от круглой до овальной или полигональной;
- Большие овальные, полигональные, почкообразные или вытянутые ядра;
- Открытый или неравномерно распределенный рисунок хроматина;
- Ядрышки от маленького до умеренно большого размера;
- Эксцентрическое положение ядер;
- Мелкозернистая, гомогенная цитоплазма;

- Плохо прорисованные, плотные розовые тельца, напоминающие цитоплазматические включения;
- Четкие границы клеток;
- Хорошо видны фигуры митоза.

Кроме того, у более 80% опухолей отсутствует экспрессия протеина SMARCB1. Поэтому опухоли без иммунореактивности SMARCB1 следует считать рабдоидными, если не будет доказано иначе. Формы с потерянным SMARCB1 и несопоставимые с рабдоидными опухолями определенно являются невриномами, медуллярными гипернефромами, эпителиоидно-клеточными саркомами, карциномами сплетений и новой формой, названной решетчатой нейроэпителиальной опухолью (CRINET) (Бордо и соав., 2007; Ченг и соав., 2008; Хассельблатт и соав., 2009; Маннан и соав., 2009).



*Варианты: см. Приложение 9.6 или IV.8

Схема 6.1: Предложенный алгоритм для патологической оценки любой рабдоидной опухоли

Для рабдоидных опухолей любого анатомического расположения характерны мутации *SMARCB1*, которые наблюдаются в более 80% опухолей. Остается спорным вопрос о том, имеют ли, например, рабдоидные опухоли печени и ЦНС похожие стволовые опухолевые клетки или нет. Здесь можно провести параллель с интра- и экстракраниальными герминогенными опухолями, которые происходят от общей эктодермальной клетки-предшественника.

Необходимо собрать группу экспертов-патологов, чьей главной задачей будет определение однозначных критериев для диагностики рабдоидных опухолей с мутациями *SMARCB1* или без них. В особенности дифференциация от других потенциально излечимых болезней (например дефицит карнитин пальмитоил трансферазы, эпителиоидная саркома и др.) должна основываться на диагностических критериях.

В Германии гистопатологическая диагностика проводится местным невропатологом, а образец опухоли затем посыпается к эксперту-патологу. В рамках немецкой сети НИТ образцы опухолей головного мозга с неизвестной гистологией сначала отправляются в невропатологический экспертный центр НИТ в Бонне. Как только исключаются другие диагнозы, например глиобластома или медуллобластома, образец направляют в центр в Мюнстере (д-р М.Хассельблattt, профессор) на экспертную оценку. Если местный патолог диагностирует АТРО, то образец должен быть сразу направлен в Мюнстер.

В пределах стран Южной Европы Институт невропатологии в Риме, возглавляемый профессором Ф.Джиангасперо, продемонстрировал широкие знания и большой интерес качественно данных опухолей. Таким образом, материалы можно направлять в любой из двух нижеуказанных институтов.

В Германии все экстракраниальные рабдоидные опухоли направляют на экспертизу в экспертный центр детской патологии в Киле (д-р И.Лёйшнер, профессор).

Так как в Европе существует много патологических экспертных центров, мы просим, чтобы в экспертно-консультационный центр в Мюнстере, Германия, был направлен хотя бы доклад эксперта-патолога, если экспертиза не была проведена в упомянутых центрах.

Таким образом, предполагается, что **оценка экспертами-патологами** производится в любом из нижеуказанных институтов:

Рабдоидные опухоли ЦНС (АТРО):

- 1) Д-р М.Хассельблattt, проф., Институт невропатологии, Мюнстер, Германия
- 2) Д-р Ф.Джиангасперо, проф., Институт невропатологии, Рим, Италия

Рабдоидные опухоли мягких тканей и почек (РОМТ/РОП):

- 1) Д-р И.Лёйшнер, проф., Институт патологии, Киль, Германия

Бланки для экспертной оценки находятся в приложении 9.6 и IV.8.

6.3 молекулярно-генетическая оценка рабдоидных опухолей

Рабдоидные опухоли, вне зависимости от своего анатомического расположения, могут возникнуть на фоне синдрома предрасположенности, в некоторых случаях обладающего аутосомно-доминантным признаком (Бигель и соав., 1999; Севенет и соав., 1999а). При синдроме предрасположенности к рабдоидной опухоли (СПРО) опухоли обычно являются многоочаговыми, проявляются в раннем грудном возрасте и встречаются у более одного родственника.

Было описано около 40 мутаций в гене *SMARCB1* на зародышевой линии. Они включают точечные мутации или мутации сайта спласинга в пределах кодирующей последовательности или в сайтах сплайсинга. Кроме того, были обнаружены нуклеотидные делеции и вставки, а также делеции всего экзона и гена. Подобные мутации могут привести к появлению «кусченного» продукта и, как следствие, нефункционального белка. Также были описаны делеции всего *SMARCB1* локуса, выявленные цитогенетиками (Бигель и соав., 1999). Несмотря на то, что мутации *SMARCB1* обнаруживаются у 90% рабдоидных опухолей, они также были описаны в эпителиоидных саркомах, невриномах, медуллярных гипернефромах и CRINET (Байд и соав., 2008; Ченг и соав., 2008; Хассельблатт и соав., 2009; Маннан и соав., 2009). Более того, проводилось наблюдение за одной семьей с СПРО без мутации *SMARCB1* (Фрювальд и соав., 2006).

Так как мутации зародышевой линии оценивались у пациентов с рабдоидными опухолями несистематически, их фактическая степень распространенности на настоящий момент неизвестна. По оценкам, они встречаются у одной трети пациентов, заболевших в возрасте до 2-х лет (Бордо и соав., 2007). Однако некоторые мутации зародышевой линии были обнаружены у детей с «поздней» рабдоидной опухолью (Севенет и соав., 1999а).

Вновь возникшие мутации во время гаметогенеза у одного родителя или во время раннего эмбриогенеза (соматический мозаицизм) служат причиной заболевания у большинства предрасположенных детей. Случаи семейного заболевания редки. В большинстве случаев болезнь поражает двух сиблиングов. У них присутствует общая мутация, в то время как родители не являются носителями. В таких семьях причиной заболевания может являться гонадный мозаицизм у одного родителя. Впрочем недавно был опубликован случай семьи, несколько родственников в которой являлись носителями *SMARCB1* мутации, однако опухоли у них не возникли, и они достигли зрелого возраста (Аммерлаан и соав., 2007).

Существует определенный риск возникновения рецидива у сиблиングов заболевшего ребенка. В большинстве случаев этот риск невелик, но он является непредсказуемым и может меняться от случая к случаю. Были описаны только две семьи с участком доминантного менделеевского расщепления предрасположенности к рабдоидной опухоли (Дженсон и соав., 2006; Тэйлор и соав., 2000). В целом, взрослые-носители мутации не заболевали в младенчестве рабдоидной опухолью, что указывает на возможность неполного проявления мутации, несмотря на ее высокую интенсивность. В еще одной семье отец и дочь являлись носителями гетерозиготной мутации в *SMARCB1* на зародышевой линии, но ни у кого из них не появилось рабдоидной опухоли. Интересно, что они оба страдали шванноматозом. Соответственно, полная инактивация гена *SMARCB1* наблюдалась в спорадических шванномах (Хульсебос и соав., 2007). В настоящее время не существует объяснения исключительному фенотипу и ему сопутствующей мутации в *SMARCB1* в этой семье.

Требуется больше знаний, чтобы оценить настоящую частотность и значимость генеративных и соматических мутаций в *SMARCB1* и других потенциальных локусах. В частности, не хватает информации о степени генеративных мутаций в позднем младенчестве или зрелости и, как следствие, о риске позднего проявления рабдоидной опухоли и/или шванном.

На сегодняшний день не существует рекомендаций по надлежащему изучению сиблиングов заболевших детей или незаболевших носителей генеративных мутаций. Нужно собирать больше информации – это и является одной из задач данного исследования.

Поиск генеративной мутации в *SMARCB1* должен отвечать следующим аспектам:

- Невозможно предоставить надежную стратегию для носителей мутации в профилактических целях. Обнаружение генеративной мутации у здорового родственника провоцирует достаточное беспокойство, но может и *не* привести к изменениям в клиническом ведении.
- Единственной клинической целью обнаружения генеративной мутации является генетическая консультация для семей, желающих завести еще одного ребенка.

Поиск генеративной мутации в *SMARCB1* должен рассматриваться в следующих случаях:

- точный диагноз «рабдоидная опухоль» (отрицательная ИГХ на *SMARCB1*)
- пациент с многоочаговыми опухолями или/и младше 2-х лет на момент постановки диагноза или/и связанный с другими случаями в семье
- по возможности следует параллельно проводить анализ опухолевой и зародышевой ДНК (кровь)

Нужно указать, что генетическая консультация используется для того, чтобы объяснить родителям проблему и дать им рекомендации. Будут собираться информированные согласия. Следует отметить, что у родителей есть право отрицать информацию о генетической причине заболевания их ребенка.

Высокая степень пенетрантности и агрессии заболевания обосновывает проведение пренатальной диагностики. Данная процедура может быть предложена только тем семьям, где была обнаружена как минимум одна генеративная мутация у ближайшего родственника. Пренатальная диагностика должна основываться на биопсии ворсин хориона.

При спорадических рабдоидных опухолях ситуация может несколько отличаться. Однако мы предполагаем, что при данных опухолях также следует по возможности проводить молекулярно-генетические анализы в согласии с родителями. Настоящая литература затрагивает вопрос о том, отличаются ли экстракраниальные рабдоидные опухоли от рабдоидных опухолей ЦНС (АТРО) или нет. Некоторые исследования показывают, что участки мутации в *SMARCB1* характерны для различных анатомических положений, в то время как другие данные противоречат данной точке зрения (Кордес и соав., 2009).

Важная цель данного исследования – прояснить эту ситуацию путем оценки молекулярно-генетических изменений в *SMARCB1* и других потенциальных генах-кандидатах. Полученные молекулярно-генетические данные будут рассматриваться в контексте патологических и клинических данных, а структуры будут изучены. В дальнейшем все это

поможет при стратификации пациентов и выявлении молекулярных структур для целевой терапии.

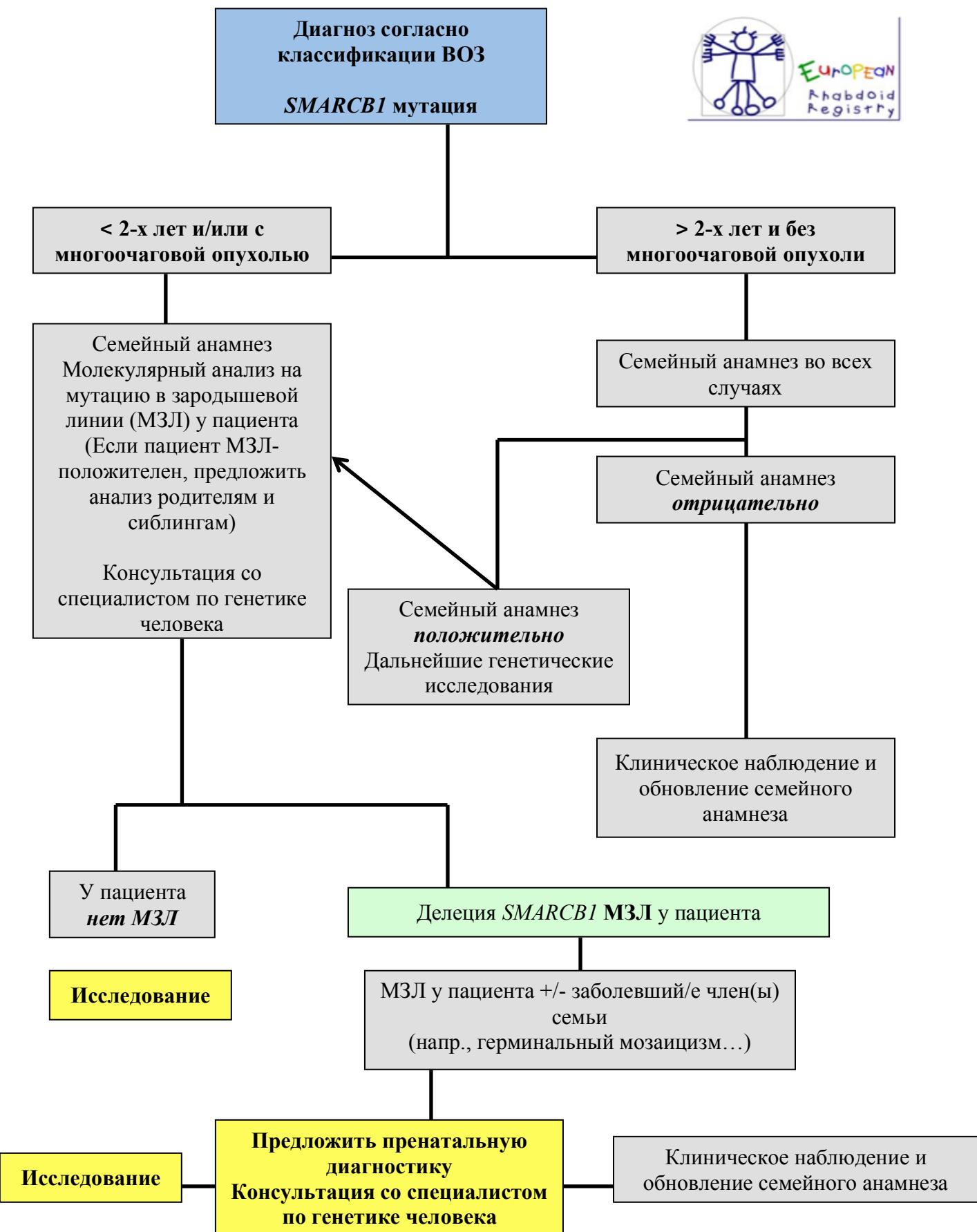


Схема 6.2: Алгоритм для генетического консультирования пациентов с подозрением на предрасположенность к рабдоидной опухоли

Существует множество разновидностей молекулярных методов, применяемых для определения хромосомных изменений и мутаций в ДНК. Генетическая экспертная оценка для Европейского регистра рабдоидных опухолей будет основываться на следующих надежных и многократно проверенных методах (Фрювальд и соав., РВС 2006):

FISH анализы

Флюоресцентная гибридизация *in situ* проводится на метафазных клетках из образцов периферической крови (если доступно), а также на интерфазных клетках из участков тканей рабдоидных опухолей, используя 4 зонда для локуса *SMARCB1* в 22q11.2 (RPCI11-BAC клоны 1112A23, 71G19, 911F12 и 76E8).

Мутационный анализ *SMARCB1*

Геномная ДНК, образовавшаяся из рабдоидных опухолей и лимфоцитов периферической крови больных пациентов (или родителей и сиблингов в случае, когда генеративная мутация была обнаружена у указанного пациента), используется для анализа аминокислотной последовательности белка. Все девять кодирующих экзонов и фланкирующие инtronные последовательности *SMARCB1* расширяются с помощью ПЦР, используя праймеры, выбранные из опубликованных последовательностей (Генбанк доступ № Y17118 - Y17126). Все продукты ПЦР секвенируются напрямую с помощью автоматического секвенатора ABI 310. Доза гена определяется количественной ДЖХВД после сопоставительного ПЦР анализа последовательностей *SMARCB1* по отношению к эталонной мишени (экзон 3 vWF гена).

Экспертная оценка молекулярной генетики и цитогенетики должна проводиться в следующих лабораториях:

Анализ цитогенетики и молекулярной цитогенетики, включая FISH:

Д-р Р. Зиберт, проф., Институт генетики человека, Киль, Германия или

Д-р О. Делаттр, проф., Исследовательский центр Института Кюри, Париж, Франция

Молекулярная генетика

Д-р Р. Шнеппенхайм, проф., Детская гематология/онкология, Гамбург, Германия

Д-р О. Делаттр, проф., Исследовательский центр Института Кюри, Париж, Франция

Бланки для экспертной оценки (молекулярная генетика и цитогенетика) находятся в приложении 9.3 и IV.8.

7 Обработка данных и учет статистической информации

По подсчетам каждый год в Европе диагностируется как минимум 40 случаев АТРО. В 2007 году только в Немецкий регистр детского рака было сообщено о 14 таких пациентах. Такие же или похожие цифры были зарегистрированы во Франции, Италии и Великобритании. Мы предполагаем, что также диагностируется подобное или большее число РОП и РОМТ. Одной из целей регистра является получение более точной оценки данных чисел.

Вся информация о пациентах будет собираться с помощью ИРК. Была создана электронная база данных с использованием системы, которая финансируется ЕС. Эта база данных (ACGT, ObTIMA[©]) позволяет импортировать и экспортировать данные для статистических целей и станет основой европейской базы данных. Каждый отдельный европейский исследователь имеет доступ к данным из соответствующей страны и может использовать ACGT для анализа конечных результатов.

Все пациенты, зарегистрированные на данное исследование, будут включены в итоговый анализ. Также будет уточняться число пациентов, которые не подлежали оценке, умерли или покинули исследование до начала лечения. Статистический анализ будет выполняться в соответствии с целями исследования и поставленными вопросами.

Главным образом, включаются:

- эпидемиологическая характеристика группы больных (демографические данные, локализация опухоли и ее распространение),
- идентификация генетических мутаций и
- оценка токсичности терапии.

В основном, данные будут анализироваться дескриптивными и индуктивными статистическими методами. Дескриптивные анализы включают подготовку таблиц частот, вычисление одномерных и двумерных величин (среднее, стандартное отклонение, квантиль, отношение шансов) и графические диаграммы (например, диаграмма вида «ящик с усами», кривая Каплана-Майера для данных о выживаемости). Индуктивные статистические анализы будут выполняться при помощи критериев значимости (*t*-критерий Стьюдента или непараметрические альтернативы, χ^2 критерий и логранговский критерий для данных о выживаемости). Все критерии значимости будут устанавливаться с максимальной (двусторонней) ошибкой типа I $\alpha=5\%$. При необходимости доверительный интервал нужных вычислений будет установлен в размере 95% уровня значимости. Также будут проведены одномерные и многомерные анализы, основанные на модели (например, модель пропорциональных рисков Кокса для данных о выживаемости). При анализе данных о выживаемости будет описано распределение периодов наблюдения, также будет подготовлен отчет о числе пациентов, оставшихся без наблюдения. При возможности будет указана частота ответа.

8 Учет этических и юридических стандартов

Настоящий документ был проверен комитетом по этике Вестфальского университета имени Вильгельма в Мюнстере, Германия.

Одобрение было получено 01.03.2010 и указано в бланке копии в Приложении IV.10.

В случае, если в регистр будет добавлено еще одно испытание экспериментальных лекарственных препаратов, комитет по этике будет предупрежден об этом, а все европейские и национальные рекомендации по таким испытаниям будут своевременно выполняться.

Информированное согласие

Перед приемом данных о пациенте в регистр каждый пациент пройдет консультацию по различным частям регистра и информированному согласию для ввода его данных. Здесь предоставлен и может использоваться типовой бланк согласия местного учреждения. Пациенты будут проинформированы о своем праве выйти из регистра и соответствующих терапевтических процедур в любое время. Были созданы и распространены бланки информированного согласия, изложенные в доступной форме.

Данные будут зарегистрированы сразу после того, как исследовательский центр рассмотрит информированное согласие. Все пациенты-участники информируются о том, что данные, касающиеся их личности и болезни, будут обрабатываться с осторожностью и по возможности в анонимной форме. Они дают согласие в письменной форме на использование этих данных для научной оценки. Бланки информированного согласия подписываются пациентом, законным опекуном и лечащим врачом. Данные бланки можно найти в Приложении 9.4 и IV.5.

Юридические аспекты

Европейский регистр не отвечает критериям I, II или III фазы испытания. Тем не менее, он соответствует рекомендациям ККП, КЭП и ЕС, касающимся безопасности данных о пациентах.

Финансовые вопросы

В настоящее время регистр поддерживается Немецким фондом детского рака (DKKS) и ограниченным грантом Немецкой ассоциации родителей (Союз «Горизонт»).

Правила публикации

Публикация будет осуществлена сразу после того, как в регистре наберется необходимое количество пациентов. Председатели отдельных стран будут являться соавторами рукописи. Порядок соавторов будет определяться в соответствии с порядком набора пациентов.

9 Приложение

9.1 Список использованной литературы

- Ammerlaan, A.C., Ararou, A., Houben, M.P., Baas, F., Tijssen, C.C., Teepen, J.L., Wesseling, P. & Hulsebos, T.J. (2007). Long-term survival and transmission of INI1-mutation via nonpenetrant males in a family with rhabdoid tumour predisposition syndrome. *Br J Cancer*, **18**, 18.
- Athale, U.H., Duckworth, J., Odame, I. & Barr, R. (2009). Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Hematol Oncol.*, **31**, 651-63.
- Beschorner, R., Mittelbronn, M., Koerbel, A., Ernemann, U., Thal, D.R., Scheel-Walter, H.G., Meyermann, R. & Tatagiba, M. (2006). Atypical teratoid-rhabdoid tumor spreading along the trigeminal nerve. *Pediatr Neurosurg.*, **42**, 258-63.
- Biegel, J.A. (2006). Molecular genetics of atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neurosurg Focus*, **20**, E11.
- Biegel, J.A., Allen, C.S., Kawasaki, K., Shimizu, N., Budarf, M.L. & Bell, C.J. (1996). Narrowing the critical region for a rhabdoid tumor locus in 22q11. *Genes Chromosomes Cancer*, **16**, 94-105.
- Biegel, J.A., Kalpana, G., Knudsen, E.S., Packer, R.J., Roberts, C.W., Thiele, C.J., Weissman, B. & Smith, M. (2002a). The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res*, **62**, 323-8.
- Biegel, J.A., Tan, L., Zhang, F., Wainwright, L., Russo, P. & Rorke, L.B. (2002b). Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res*, **8**, 3461-7.
- Biegel, J.A., Zhou, J.Y., Rorke, L.B., Stenstrom, C., Wainwright, L.M. & Fogelgren, B. (1999). Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res*, **59**, 74-9.
- Bourdeaut, F., Freneaux, P., Thuille, B., Bergeron, C., Laurence, V., Brugieres, L., Verite, C., Michon, J., Delattre, O. & Orbach, D. (2008). Extra-renal non-cerebral rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer*, **51**, 363-8.
- Bourdeaut, F., Freneaux, P., Thuille, B., Lellouch-Tubiana, A., Nicolas, A., Couturier, J., Pierron, G., Sainte-Rose, C., Bergeron, C., Bouvier, R., Rialland, X., Laurence, V., Michon, J., Sastre-Garau, X. & Delattre, O. (2007). hSNF5/INI1-deficient tumours and rhabdoid tumours are convergent but not fully overlapping entities. *J Pathol.*, **211**, 323-30.
- Boyd, C., Smith, M.J., Kluwe, L., Balogh, A., MacCollin, M. & Plotkin, S.R. (2008). Alterations in the SMARCB1 (INI1) tumor suppressor gene in familial schwannomatosis. *Clin Genet.*, **74**, 358-66 Epub 2008 Jul 21.
- Cheng, J.X., Tretiakova, M., Gong, C., Mandal, S., Krausz, T. & Taxy, J.B. (2008). Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol.*, **21**, 647-52 Epub 2008 Mar 7.

Chi, S.N., Zimmerman, M.A., Yao, X., Cohen, K.J., Burger, P., Biegel, J.A., Rorke-Adams, L.B., Fisher, M.J., Janss, A., Mazewski, C., Goldman, S., Manley, P.E., Bowers, D.C., Bendel, A., Rubin, J., Turner, C.D., Marcus, K.J., Goumnerova, L., Ullrich, N.J. & Kieran, M.W. (2008). Intensive Multimodality Treatment for Children With Newly Diagnosed CNS Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor. *J Clin Oncol*, **26**, 8-14.

Chou, S.M. & Anderson, J.S. (1991). Primary CNS malignant rhabdoid tumor (MRT): report of two cases and review of literature. *Clin Neuropathol*, **10**, 1-10.

Corey, S.J., Andersen, J.W., Vawter, G.F., Lack, E.E. & Sallan, S.E. (1991). Improved survival for children with anaplastic Wilms' tumors. *Cancer*, **68**, 970-4.

D'Angio, G.J., Breslow, N., Beckwith, J.B., Evans, A., Baum, H., deLorimier, A., Fernbach, D., Hrabovsky, E., Jones, B., Kelalis, P. & et al. (1989). Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer*, **64**, 349-60.

Dallorso, S., Dini, G., Ladenstein, R., Cama, A., Milanaccio, C., Barra, S., Cappelli, B. & Garre, M.L. (2005). Evolving role of myeloablative chemotherapy in the treatment of childhood brain tumours. *Bone Marrow Transplant*, **35**, S31-4.

Frühwald, M.C., Hasselblatt, M., Wirth, S., Köhler, G., Schneppenheim, R., Subero, J.I., Siebert, R., Kordes, U., Jürgens, H. & Vormoor, J. (2006). Non-linkage of familial rhabdoid tumors to *SMARCB1* implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 273-278.

Fujita, M., Sato, M., Nakamura, M., Kudo, K., Nagasaka, T., Mizuno, M., Amano, E., Okamoto, Y., Hotta, Y., Hatano, H., Nakahara, N., Wakabayashi, T. & Yoshida, J. (2005). Multicentric atypical teratoid/rhabdoid tumors occurring in the eye and fourth ventricle of an infant: case report. *J Neurosurg*, **102**, 299-302.

Gidwani, P., Levy, A., Goodrich, J., Weidenheim, K. & Kolb, E.A. (2008). Successful outcome with tandem myeloablative chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplants in a patient with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Neurooncol*, 4.

Gururangan, S., Bowman, L.C., Parham, D.M., Wilimas, J.A., Rao, B., Pratt, C.B. & Douglass, E.C. (1993). Primary extracranial rhabdoid tumors. Clinicopathologic features and response to ifosfamide. *Cancer*, **71**, 2653-9.

Haas, J.E., Palmer, N.F., Weinberg, A.G. & Beckwith, J.B. (1981). Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol*, **12**, 646-57.

Hasselblatt, M., Oyen, F., Gesk, S., Kordes, U., Wrede, B., Bergmann, M., Schmidt, H., Frühwald, M.C., Schneppenheim, R., Siebert, R. & Paulus, W. (2009). Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a non- rhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favourable prognosis. *J Neuropathol Ex Neurol*, **70**, 10-17.

Hilden, J.M., Meerbaum, S., Burger, P., Finlay, J., Janss, A., Scheithauer, B.W., Walter, A.W., Rorke, L.B. & Biegel, J.A. (2004). Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol*, **22**, 2877-84.

Hilden, J.M., Watterson, J., Longee, D.C., Moertel, C.L., Dunn, M.E., Kurtzberg, J. & Scheithauer, B.W. (1998). Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: response to intensive therapy and review of the literature. *J Neurooncol*, **40**, 265-75.

- Hirose, M., Yamada, T., Toyosaka, A., Hirose, T., Kagami, S., Abe, T. & Kuroda, Y. (1996). Rhabdoid tumor of the kidney: a report of two cases with respective tumor markers and a specific chromosomal abnormality, del(11p13). *Med Pediatr Oncol*, **27**, 174-8.
- Hulsebos, T.J., Plomp, A.S., Wolterman, R.A., Robanus-Maandag, E.C., Baas, F. & Wesseling, P. (2007). Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet.*, **80**, 805-10.
- Jackson, E.M., Sievert, A.J., Gai, X., Hakonarson, H., Judkins, A.R., Tooke, L., Perin, J.C., Xie, H., Shaikh, T.H. & Biegel, J.A. (2009). Genomic analysis using high-density single nucleotide polymorphism-based oligonucleotide arrays and multiplex ligation-dependent probe amplification provides a comprehensive analysis of INI1/SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res.*, **15**, 1923-30 Epub 2009 Mar 10.
- Janson, K., Nedzi, L.A., David, O., Schorin, M., Walsh, J.W., Bhattacharjee, M., Pridjian, G., Tan, L., Judkins, A.R. & Biegel, J.A. (2006). Predisposition to atypical teratoid/rhabdoid tumor due to an inherited INI1 mutation. *Pediatr Blood Cancer*, **47**, 279-84.
- Judkins, A.R. (2007). Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology. *Adv Anat Pathol.*, **14**, 335-9.
- Katzenstein, H.M., Kletzel, M., Reynolds, M., Superina, R. & Gonzalez-Crussi, F. (2003). Metastatic malignant rhabdoid tumor of the liver treated with tandem high-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell rescue. *Med Pediatr Oncol*, **40**, 199-201.
- Klingebiel, T., Boos, J., Beske, F., Hallmen, E., Int-Veen, C., Dantonello, T., Treuner, J., Gadner, H., Marky, I., Kazanowska, B. & Koscielniak, E. (2008). Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer*, **50**, 739-45.
- Kodet, R., Newton, W.A., Jr., Sachs, N., Hamoudi, A.B., Raney, R.B., Asmar, L. & Gehan, E.A. (1991). Rhabdoid tumors of soft tissues: a clinicopathologic study of 26 cases enrolled on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol*, **22**, 674-84.
- Kordes, U., Gesk, S., Frühwald, M.C., Leuschner, I., Hasselblatt, M., Jeibmann, A., Oyen, F., Peters, O., Pietsch, T., Siebert, R. & Schneppenheim, R. (2009). Clinical and molecular features in patients with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Genes Chrom Cancer*, в печати.
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvet, A., Scheithauer, B.W. & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*, **114**, 97-109.
- Madigan, C.E., Armenian, S.H., Malogolowkin, M.H. & Mascarenhas, L. (2007). Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer*, **110**, 2061-6.
- Mannan, A.A., Rifaat, A.A., Kahvic, M., Kapila, K., Mallik, M., Grover, V.K., Bharati, C. & Perry, A. (2009). Proximal-Type Epithelioid Sarcoma in the Groin Presenting as a Diagnostic Dilemma. *Pathol Oncol Res*, **8**, 8.
- Oda, Y. & Tsuneyoshi, M. (2006). Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: clinicopathological and molecular genetic review and distinction from other soft-tissue sarcomas with rhabdoid features. *Pathol Int*, **56**, 287-95.

- Olson, T.A., Bayar, E., Kosnik, E., Hamoudi, A.B., Klopfenstein, K.J., Pieters, R.S. & Ruymann, F.B. (1995). Successful treatment of disseminated central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, **17**, 71-5.
- Packer, R.J., Biegel, J.A., Blaney, S., Finlay, J., Geyer, J.R., Heideman, R., Hilden, J., Janss, A.J., Kun, L., Vezina, G., Rorke, L.B. & Smith, M. (2002). Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop. *J Pediatr Hematol Oncol*, **24**, 337-42.
- Parham, D.M., Weeks, D.A. & Beckwith, J.B. (1994). The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electron microscopy. *Am J Surg Pathol*, **18**, 1010-29.
- Proust, F., Laquerriere, A., Constantin, B., Ruchoux, M.M., Vannier, J.P. & Freger, P. (1999). Simultaneous presentation of atypical teratoid/rhabdoid tumor in siblings. *J Neurooncol*, **43**, 63-70.
- Reinhard, H., Reinert, J., Beier, R., Furtwängler, R., Alkasser, M., Rutkowski, S., Fröhwald, M., Koscielniak, E., Leuschner, I., Kaatsch, P. & Graf, N. (2008). Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep.*, **19**, 819-23.
- Rickert, C.H. & Paulus, W. (2004). Chromosomal imbalances detected by comparative genomic hybridisation in atypical teratoid/rhabdoid tumours. *Childs Nerv Syst*, **20**, 221-4. Epub 2004 Feb 4.
- Roberts, C.W., Galusha, S.A., McMenamin, M.E., Fletcher, C.D. & Orkin, S.H. (2000). Haploinsufficiency of Snf5 (integrase interactor 1) predisposes to malignant rhabdoid tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **97**, 13796-800.
- Roberts, C.W., Leroux, M.M., Fleming, M.D. & Orkin, S.H. (2002). Highly penetrant, rapid tumorigenesis through conditional inversion of the tumor suppressor gene Snf5. *Cancer Cell*, **2**, 415-25.
- Ronghe, M.D., Moss, T.H. & Lowis, S.P. (2004). Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*, **42**, 254-60.
- Sahdev, I., James-Herry, A., Scimeca, P. & Parker, R. (2003). Concordant rhabdoid tumor of the kidney in a set of identical twins with discordant outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*, **25**, 491-4.
- Sevenet, N., Lellouch-Tubiana, A., Schofield, D., Hoang-Xuan, K., Gessler, M., Birnbaum, D., Jeanpierre, C., Jouvet, A. & Delattre, O. (1999a). Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet*, **8**, 2359-68.
- Sevenet, N., Sheridan, E., Amram, D., Schneider, P., Handgretinger, R. & Delattre, O. (1999b). Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet*, **65**, 1342-8.
- Sotelo-Avila, C., Gonzalez-Crussi, F., deMello, D., Vogler, C., Gooch, W.M., 3rd, Gale, G. & Pena, R. (1986). Renal and extrarenal rhabdoid tumors in children: a clinicopathologic study of 14 patients. *Semin Diagn Pathol*, **3**, 151-63.
- Squire, S.E., Chan, M.D. & Marcus, K.J. (2007). Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol*, **81**, 97-111 Epub 2006 Jul 20.
- Taylor, M.D., Gokgoz, N., Andrulis, I.L., Mainprize, T.G., Drake, J.M. & Rutka, J.T. (2000).

Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the hSNF5 gene. *Am J Hum Genet*, **66**, 1403-6. Epub 2000 Mar 14.

Tekautz, T.M., Fuller, C.E., Blaney, S., Fouladi, M., Broniscer, A., Merchant, T.E., Krasin, M., Dalton, J., Hale, G., Kun, L.E., Wallace, D., Gilbertson, R.J. & Gajjar, A. (2005). Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, **23**, 1491-9.

Tomlinson, G.E., Breslow, N.E., Dome, J., Guthrie, K.A., Norkool, P., Li, S., Thomas, P.R., Perlman, E., Beckwith, J.B., D'Angio, G.J. & Green, D.M. (2005). Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol*, **23**, 7641-5.

Versteege, I., Sevenet, N., Lange, J., Rousseau-Merck, M.F., Ambros, P., Handgretinger, R., Aurias, A. & Delattre, O. (1998). Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature*, **394**, 203-6.

Vujanic, G.M., Sandstedt, B., Harms, D., Boccon-Gibod, L. & Delemarre, J.F. (1996). Rhabdoid tumour of the kidney: a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology*, **28**, 333-40.

Wagner, L., Hill, D.A., Fuller, C., Pedrosa, M., Bhakta, M., Perry, A. & Dome, J.S. (2002). Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol*, **24**, 385-8.

Waldron, P.E., Rodgers, B.M., Kelly, M.D. & Womer, R.B. (1999). Successful treatment of a patient with stage IV rhabdoid tumor of the kidney: case report and review. *J Pediatr Hematol Oncol*, **21**, 53-7.

Watanabe, H., Watanabe, T., Kaneko, M., Suzuya, H., Onishi, T., Okamoto, Y., Miyake, H., Yasuo, K., Hirose, T. & Kagami, S. (2006). Treatment of unresectable malignant rhabdoid tumor of the orbit with tandem high-dose chemotherapy and gamma-knife radiosurgery. *Pediatr Blood Cancer*, **47**, 846-50.

Weeks, D.A., Beckwith, J.B. & Mierau, G.W. (1989). Rhabdoid tumor. An entity or a phenotype? *Arch Pathol Lab Med*, **113**, 113-4.

Weinblatt, M. & Kochen, J. (1992). Rhabdoid tumor of the central nervous system. *Med Pediatr Oncol*, **20**, 258.

Wick, M.R., Ritter, J.H. & Dehner, L.P. (1995). Malignant rhabdoid tumors: a clinicopathologic review and conceptual discussion. *Semin Diagn Pathol*, **12**, 233-48.

Zimmerman, M.A., Goumnerova, L.C., Proctor, M., Scott, R.M., Marcus, K., Pomeroy, S.L., Turner, C.D., Chi, S.N., Chordas, C. & Kieran, M.W. (2005). Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. *J Neurooncol*, **72**, 77-84.

9.2 Участвующие группы

Рабочая группа по изучению опухолей головного мозга SIOP по АТРО

Австрия:	Ирэн Славк, Вена
Франция:	Кристелль Дюфо и Франк Бордо, Париж
Италия:	Мария Лиуза Гаррэ, Генуя; Лоренца Гандола, Милан
Германия:	Михаэль Фрювальд, Мюнстер
Нидерланды:	А.Я.Н. ван-Шутен-Меетерен, Амстердам
Португалия:	Дуардо Сальгадо, Лиссабон
Польша:	Данута Перек, Варшава
Скандинавия:	Карстен Нисом, Копенгаген
Испания:	Аврора Навахас, Валенсия; Офелия Крус, Барселона
Швейцария:	Майкл Гротцер, Цюрих
Великобритания:	Стивен Лоус, Бристоль; Гэри Николин, Сайтгемптон

Экспертная группа / Германия (Специалисты по АТРО, РОМТ, РОП)

Детская онкология

Проф. д-р Й. Боос	Мюнстер	boosj@uni-muenster.de
Проф. д-р Э. Косильняк	Штутгарт	E.Koscielniak@klinikum-stuttgart.de
Проф. д-р С. Рутковски	Гамбург	s.rutkowski@uke.uni-hamburg.de
Проф. д-р Р. Шнеппенхайм	Гамбург	schneppenheim@uke.uni-hamburg.de

Детская хирургия

Проф. д-р фон Швайнитц	Мюнхен	dietrich.vonschweinitz@kk-i.med.uni-muenchen.de
------------------------	--------	---

Нейрохирургия

Д-р Й. Краусс	Вюрцбург	Krauss J@klinik.uni-wuerzburg.de
---------------	----------	----------------------------------

Диагностическая радиология

Проф. д-р Вармут-Метц	Вюрцбург	warmuth@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
Д-р Г. Шнайдер	Хомбург	dr.guenther.schneider@uniklinikum-saarland.de

Лучевая терапия

Проф. д-р Кортманн	Лейпциг	rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de
д.фарм.н., д-р Т. Бёлинг	Мюнстер	tobias.boelling@ukmuenster.de
д.фарм.н., д-р Б. Тиммерманн	Эссен	Beate.Timmermann@uk-essen.de

Патология

Проф. д-р М. Хассельблатт	Мюнстер	Martin.Hasselblatt @ukmuenster.de
Проф. д-р И. Лёйшнер	Киль	ileuschner@path.uni-kiel.de

Молекулярная генетика

Проф. д-р Р. Шнеппенхайм	Гамбург	schneppenheim@uke.uni-hamburg.de
--------------------------	---------	----------------------------------

Цитогенетика и молекулярная цитогенетика

Проф. д-р Р. Зиберт	Киль	rsiebert@medgen.uni-kiel.de
---------------------	------	-----------------------------

Биометрия – обработка данных

Д.е.н. Й. Герсс	Мюнстер	Joachim.gerss@ukmuenster.de
-----------------	---------	-----------------------------

Биометрия – анализ данных

Проф. д-р М. Фрювальд	Аугсбург/	michael.fruehwald@klinikum-augsburg.de
Проф. д-р Н. Граф	Хомбург	graf@uks.eu

Экспертная группа / Испания (Специалисты по АТРО, РОМТ, РОП)

Детская онкология

Офелия Крус	Барселона	ocruz@hsjdbcn.org
Аврора Навахас	Валенсия	Aurora.navajasgutierrez@osakidetza.net
Адела Каньете	Бильбао	Canyete_ade@gva.es
Анна Фернандес Техейро	Севилья	anatejeiro@hotmail.com
Эдуардо Кирога	Севилья	uopvr@supercable.es

Детская хирургия

Маргарита Бансейс	Барселона	mvancells@hsjdbcn.org
-------------------	-----------	-----------------------

Нейрохирургия

Антонио Гийен	Барселона	aguillen@hsjdbcn.org
Иньиго Помпосо	Бильбао	Inigo.pomposo@osakidetza.net

Диагностическая радиология

Антони Капдевила	Барселона	acapdevila@hsjdbcn.org
Беатрис Матеос	Бильбао	beatriz.mateos@osakidetza.net

Лучевая терапия

Хорди Хиральт	Барселона	jgiralt@vhebron.net
Долорес Бадаль	Валенсия	Badal_mdo@gva.es

Патология

Мариона Суноль	Барселона	msunol@hsjdbcn.org
Хосе Игнасио Лопес	Бильбао	Jose.ignacio.lopez@osakidetza.net

Молекулярная генетика

Кармен де Торрес	Барселона	cdetorres@hsjdbcn.org
Луис Кастаньо	Бильбао	Luis.castano@osakidetza.net

Биометрия – обработка данных

Рафаэль Перис	Валенсия	Rafael.peris@uv.es
---------------	----------	--------------------

Биометрия – анализ данных

Офелия Крус	Барселона	Ocurz@hsjdbcn.org
-------------	-----------	-------------------

Ниже следующие экспертные группы будут дополнены, как только появится необходимая информация:

Экспертная группа / Австрия (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

Экспертная группа / Франция (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

Экспертная группа / Италия (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

Экспертная группа / Нидерланды (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

Экспертная группа / Скандинавия (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

Экспертная группа / Швейцария (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

Экспертная группа / Великобритания (Специалисты по ATPO, POMT, РОП)

9.3 Необходимые адреса

Необходимые адреса для экспертной оценки / Германия

(для получения дальнейшей информации свяжитесь с главным исследователем)

Радиология:

Г-жа Проф. д-р Вармут-Метц Universitätsklinikum Würzburg Abt. f. Neuroradiologie Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Тел: 0931-201-34799/34624 Факс: 0931-201-34789 hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de	Д.фарм.н., д-р Г. Шнайдер Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum des Saarlandes Kirrberger Straße D-66421 Homburg/Saar Тел: 06841/16-26172 Факс: 06841/16-24696 dr.guenther.schneider@uks.eu
--	--

Патология:

РОП / РОМТ Проф. д-р И. Лёйшнер Institut für Pathologie der Universität Abt. Paidopathologie Michaelisstr. 11 24105 Kiel Тел: 0431 / 597 3450 Факс: 0431 / 597 3428 ileuschner@path.uni-kiel.de	АТРО Проф. д-р М. Хассельблатт Universitätsklinikum Münster Institut für Neuropathologie Domagkstr. 19 49149 Münster Тел: 0251 / 83 56969 Факс: 0251 / 83 56971 Martin.Hasselblatt.@ukmuenster.de
--	--

Молекулярная генетика:

Проф. д-р Р. Шнеппенхайм Klinik und Poliklinik für Pädiatr. Hämatologie und Onkologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg Тел: 040 42803-4270 Факс: 040 42803-4601 schneppenheim@uke.uni-hamburg.de	Цитогенетика и молекулярная цитогенетика: Проф. д-р Р. Зиберт Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Kiel Schwanenweg 24 24105 Kiel Тел: 0431 597-1775 или -1779 Факс: 0431 597-1841 rsiebert@medgen.uni-kiel.de
---	--

Хирургия:

АТРО Д-р Й. Краусс Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Würzburg Josef-Schneider-Str. 11 Bau B1 97080 Würzburg Тел: 0931 201-24 587 krauss.j@nch.uni-wuerzburg.de	РОП / РОМТ Проф. д-р Д. вон Швайнитц Kinderchirurgische Klinik Dr. von Haunersches Kinderspital Ludwig-Maximilians-Universität München Lindwurmstraße 4 80337 München Тел: 089/5160-3101 Факс: 089/5160-4726 dietrich.vonschweinitz@kk-i.med.uni-
---	---

Лучевая терапия:

АТРО

Проф. д-р Р-Д. Кортманн
Klinik für Radioonkologie
Universitätskliniken
Stephanstr. 9a
04103 Leipzig
Тел: 0341 9718-400
Факс: 0341 9718-409
rolf-dieter.kortmann@medizin.uni-leipzig.de

РОП / РОМТ

д.фарм.н., д-р Т. Бёлинг
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie –
Radioonkologie
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster
Тел: 0251/83-47350
Факс: 0251/83-47388
tobias.boelling@ukmuenster.de

Протонная терапия:

д.фарм.н., д.м.н. Беате Тиммерманн
Westdeutsches Protonentherapiezentrum
Essen gGmbH
Universitätsklinik Essen
Am Mühlenbach 1
45147 ESSEN
Тел: 0201 - 723 - 1801
Факс : 0201 - 723 - 5169
beate.timmermann@uk-essen.de

Экспертная оценка

Молекулярная генетика:

Проф. д-р Оливер Делатр
Centre de Recherche de l'Institut Curie
Directeur de Recherche 1ère classe
26 rue d'Ulm 75248 Paris cedex 05
INSERM
Тел: +33 (0)1 56 24 66 81
Факс: +33 (0)1 56 24 66 30
olivier.delattre@curie.fr

Патология:

Проф. Феличе Джянгасперо
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sezione di Anatomia Patologica
Università degli Studi di Roma
„La Sapienza“
Viale Regina Elena, 324
00161 Roma
Тел: (+39) 06 – 49979175+
f.giangaspero@libero.it

9.4 Бланки информированного согласия

9.4.1 Бланки информированного согласия – немецкий

9.4 Бланки информированного согласия

9.4.2 Бланки информированного согласия – английский

9.4.2.1 Бланк информированного согласия на регистрацию, обмен личных данных, участие в исследовательских проектах и хранение опухолевых образцов

9.4.2.2 Бланк информированного согласия на участие в лечении, проводимом Европейским регистром рабдоидных опухолей



9.4.2.1 Бланк информированного согласия на регистрацию, обмен личных данных, участие в исследовательских проектах и хранение опухолевых образцов

Пациент/-in: _____
Имя, Фамилия _____
Дата рождения _____

Консультация _____
Дата _____

Консультирующий врач _____
Имя, должность _____

Использование личных данных

В рамках исследования EU-RHAB сотрудничает огромное количество европейских специализированных больниц с целью вылечить как можно больше больных детей. Неотъемлемой частью этого процесса является обмен снимками, а также опухолевыми тканями и другими биологическими материалами (например, снимками КТ, МРТ, рентгена, образцами опухолей, крови, СМЖ).

Этот обмен позволяет привлекать к работе с данным редким заболеванием группы специалистов, таких как: консультирующие патологи, рентгенологи, хирурги, лучевые терапевты, генетики...

Чтобы избежать путаницы, целесообразно использовать не анонимный, а личный материал, так как каждый консультирующий специалист может, таким образом, непосредственно влиять на лечение каждого отдельного пациента. Каждый специалист обязан строго придерживаться конфиденциальности и секретности данных.

Публикации, касающиеся данных о пациенте, будут содержать только анонимные данные. Упоминание имени конкретного пациента недопустимо ни при каких обстоятельствах.

Мы просим вашего разрешения на передачу личных данных вместе с необходимыми материалами для получения наиболее полной информации. Мы просим Вас освободить своего личного врача от неразглашения врачебной тайны для передачи Ваших данных.

Ваше согласиедается на добровольной основе и может быть отозвано в любой момент. В случае отказа ни Вы, ни Ваш ребенок не оказываетесь в невыгодном положении.

Использование материала в диагностических и исследовательских целях

В случаях, когда стандартные процедуры обследования будут проводиться перед или во время лечения, образцы крови, СМЖ и тканей будут отправлены в консультирующие

учреждения. Кроме того, мои опухолевые ткани /ткани моего ребенка будут рассмотрены с точки зрения молекулярных, генетических, иммунологических или других характеристик, связанных с этим заболеванием. Ткани могут также использоваться для разработки новых стратегий лечения. Взятие образца опухолевой ткани проводится во время обязательной операции по удалению опухоли или во время биопсии. В случае, если во время операции по медицинским показаниям необходимо удалить здоровые ткани, они могут быть использованы в качестве сравнительного материала для выделения особых характеристик опухоли. Без медицинской необходимости операция продлена не будет. Я даю свое согласие на взятие образцов крови во время анестезии в качестве сравнительного материала для выделения особых характеристик опухоли. Опухолевые ткани, сравнительные образцы тканей и крови будут храниться централизованно и будут отданы бесплатно и анонимно в распоряжение ученых-исследователей из университетских больниц или больниц, которые проводят исследования по этому виду опухолей. Таким образом, диагностика станет более безопасной, появится более четкое понимание биологии данного вида опухоли и будут найдены новые терапевтические стратегии.

Адреса:

- European Rhabdoid Registry EU-RHAB, Prof. Dr. Dr. M. Frühwald, Klinikum Augsburg, Klinik für Kinder und Jugendliche, Stenglinstr.2, 86156 Augsburg
- European Rhabdoid Registry EU-RHAB, Prof. N. Graf, Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Gebäude 9; 66421 Homburg
- Deutsches Kinderkrebsregister (Leitung: Dr. Peter Kaatsch) am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz, 55101 Mainz
- LESS Spätfolgenerfassungsstudie/Endokrinologische Begleitstudie, PD Dr. Med. Thorsten Langer, Kinder- und Jugendklinik Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Loschgestraße 15, 91054 Erlangen
- AG Lebensqualität, Dr. Gabriele Calaminus, Universitäts-Klinik Münster, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster
- Hirntumorstudie HIT 2000, Prof. Dr. S. Rutkowski, Univ.-Klinikum Hamburg-Eppendorf, Päd. Hämatologie und Onkologie Martinistraße 52, 20246 Hamburg
- CWS-Studie, Prof. Dr. E. Koscielniak, Klinikum Stuttgart - Olgahospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrie 5, Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart
- Universität Würzburg, Physiologische Chemie I, Prof. Dr. M. Gessler, Universität Würzburg, Biozentrum, Am Hubland, 97074 Würzburg

Консультирующие учреждения:

Патологическая анатомия

- Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Münster, Prof. Dr. M. Hasselblatt, Domagkstraße 19, 48129 Münster
- Institut für Pathologie der Universität Kiel, Abteilung Paidopathologie, Prof. Dr. med. I. Leuschner, Michaelisstraße 11, 24105 Kiel

- Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Prof. Felice Giangaspero, Viale Regina Elena, 324, 00161 Roma
- Institut für Neuropathologie, Universitäts-Kliniken Bonn, Hirntumorreferenzzentrum Prof. Dr. med. T. Pietsch, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn.

Молекулярная генетика и цитогенетика

- Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Prof. Dr. med. Reinhard Schneppenheim, Martinistraße 52, 20246 Hamburg
- Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Prof. Dr. med. Reiner Siebert, Schwanenweg 24, 24105 Kiel
- Centre de Recherche de l’Institut Curie, Directeur de Recherche 1ère classe, Prof. Dr. Olivier DeLattre, 26 rue d’Ulm, 75248 Paris cedex 05

Хирургия

- Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Dr. J. Krauß, Josef-Schneider-Straße 11, Bau B1, 97080 Würzburg
- Kinderchirurgische Klinik Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. Dr. D. von Schweinitz, Lindwurmstraße 4, 80337 München

Лучевая терапия

- Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
- Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster, PD Dr. T. Bölling, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster
- Westdeutsches Protonenzentrum gGmbH, PD Dr. Beate Timmermann, Am Mühlenbach 1, 45147 Essen

Рентгенология

- Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg, Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg.
- Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Dr. Dr. G. Schneider, Kirnberger Straße, 66421 Homburg/Saar
-
-
-
-

- Я согласен на регистрацию и использование моих личных данных или личных данных моей дочери/моего сына (сведений об имени, дате рождения, месте жительства, диагнозе и др. медицинских данных).

Фамилия, имя

Дата рождения

Я согласен с тем, что необходимые биологические материалы могут быть получены, исследованы и сохранены, как описано выше.

Пациент: имя

Законный представитель: имя

Законный представитель: имя

Ведущий исследователь: имя

Свидетель: имя

Фирменный бланк медицинского учреждения

**9.4.2.2. Бланк информированного согласия
на участие в согласованном лечении,
проводимом Европейским регистром
рабдоидных опухолей**



Должен быть подписан пациентом/законным представителем после получения информации.

Пациент: _____

Имя

Дата рождения

Информация _____

предоставлена _____

дата

врач: имя, должность

Своей подписью я подтверждаю, что сегодня я был/а проинформирован/а врачом, указанным выше, о своей рабдоидной опухоли/опухоли моего ребенка, шансах на выздоровление, результатах хирургической операции и возможном курсе лечения. Я знаю, что рекомендованное лечение согласовано группой экспертов и основано на исследованиях и международном опыте. Я получил/а информацию, необходимую пациенту и родителям, которая была мне подробно объяснена. Я обсудил/а данные рекомендации, риски и плюсы и дальнейших вопросов не имею.

Я даю согласие на то, что лечение будет проводиться в соответствии с рекомендациями экспертов **Европейского регистра рабдоидных опухолей (EU-RHAB)**.

Я имею право выйти из исследования в любой момент без наложения штрафных санкций и без потери льгот. Я буду продолжать получать медицинское лечение.

Информированное согласие на передачу и оценку данных и биологических материалов пациента, а также информированное согласие на лучевую терапию и другие элементы лечения, такие как забор стволовых клеток и высокодозная терапия или дальнейшие хирургические процедуры, следуют отдельно.

Пациент: Имя _____

Дата _____

Подпись _____

Законный представитель: Имя _____

Дата _____

Подпись _____

Законный представитель: Имя _____

Дата _____

Подпись _____

Ведущий исследователь _____

Дата _____

Подпись _____

Свидетель: Имя _____

Дата _____

Подпись _____

9.5 Индивидуальные регистрационные карты

9.5.1 Индивидуальные регистрационные карты – немецкий

9.5.1.1 Meldung

9.5.1.2 Ersterhebung

9.5.2 Индивидуальные регистрационные карты - английский

9.5.2.1 Регистрация

9.5.2.2 Клиническая оценка

9.5.2.1

EU-RHAB
Регистрация

№ пациента EU-RHAB.....
Медицинский центр: _____ Город: _____

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ВРАЧ:.....

ФАМИЛИЯ ПАЦИЕНТА:.....

ИМЯ ПАЦИЕНТА:.....

Затемненные области заполняются
исследователем

ДАТА РОЖДЕНИЯ:.....

день месяц год

 мужской

 женский

ПОЛ:

Дата диагностической биопсии или первой операции

день месяц год

Гистологическая диагностика	РОМТ (мягкие ткани)
	<input type="checkbox"/>
	РОП (почки)
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> АТРО (ЦНС)
	<input type="checkbox"/> Другое:
Предыдущее лечение без хирургического вмешательства?	<input type="checkbox"/> да
	<input type="checkbox"/> нет
Злокачественные заболевания в прошлом	<input type="checkbox"/> да

	<input type="checkbox"/> нет
Медицинские противопоказания к химиотерапии?	<input type="checkbox"/> да
	<input type="checkbox"/> нет
Подписано информированное согласие?	<input type="checkbox"/> да
	<input type="checkbox"/> нет

Медицинский центр (печать) _____ дата _____ подпись _____

Информация подана:

Имя: _____ Телефон: _____

Факс: _____ Эл. почта: _____

Просим Вас отправить этот бланк по факсу в исследовательский офис: +49 (0)821 400-3642

9.5.2.2

EU-RHAB

Клиническое обследование

Studienleitung:

Prof. Dr.Dr. M. Frühwald, I. Kinderklinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg,
Stenglinstr.2, 86156 Augsburg, Tel.: 0821/400-3405; FAX: 0821/400-3642, email:
michael.fruehwald@klinikum-augsburg.de Prof. Dr. N. Graf, Klinik f. Päd. Onkologie u.
Hämatologie, Campus Homburg, 66341 Homburg Tel.: 06841/16-28397; FAX: 06841/16-28302,
email: graf@uks.eu

№ пациента.



Лечебный центр



Номер идентификации



д д м м г г

Фамилия

Имя

Медицинский центр

Регистрация информированного согласия и передача личных данных	<input type="checkbox"/> подписано пациентом <input type="checkbox"/> подписано официальным опекуном <input type="checkbox"/> еще не было получено <input type="checkbox"/> отказ
---	--

История			
Причины обращения за медицинской консультацией	<input type="checkbox"/> симптомы опухоли <input type="checkbox"/> стандартное обследование (e.g. U1-J1) <input type="checkbox"/> результаты других обследований <input type="checkbox"/> пренатальная диагностика		
Общее состояние во время диагностики	<input type="checkbox"/> нормальное, жалоб нет <input type="checkbox"/> небольшие жалобы, но помощь не требуется <input type="checkbox"/> соответствующая возрасту активность существенно снижена <input type="checkbox"/> пациент не встает с постели, нуждается в медсестринском уходе <input type="checkbox"/> требуется реанимация, тяжело болен, умирает		
Диагностика в других учреждениях	<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да, В: _____		
Участие в исследовании	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, в EU-RHAB	<input type="checkbox"/> да, в _____
Лечение в другом учреждении	<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да, В: _____		
Вид лечения	<input type="checkbox"/> химиотерапия <input type="checkbox"/> хирургическая операция <input type="checkbox"/> лучевая терапия	<input type="checkbox"/> CWS <input type="checkbox"/> НИТ <input type="checkbox"/> другое <input type="checkbox"/> SIOP 2001 (Нефробластома) <input type="checkbox"/> биопсия <input type="checkbox"/> полная резекция <input type="checkbox"/> неполная резекция	

Пациент:

Первое проявление симптомов, вызванных опухолью	Когда? за <u> </u> недель до поступления в больницу	
Какие?		
Предыдущие опухолевые заболевания	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____
Гематологические заболевания	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____
Иммунодефицит	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____
Хроническая вирусная инфекция	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____
Хромосомная аберрация	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____
Синдром (напр., М. Down, синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли)	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____
Другие предыдущие хронические болезни	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> Да, подробнее: _____

Семейный анамнез	<i>Может быть более одного</i>	
Случаи заболевания в семье (лейкемия, опухоль, иммунодефицит, синдром ...)	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да, у родителей У кого? Подробнее: <input type="checkbox"/> Да, у братьев или сестер У кого? Подробнее: <input type="checkbox"/> Да, другое У кого? Подробнее:	

Год рождения родителей	матери <input type="text"/> отца <input type="text"/>
Кол-во братьев и сестер	<input checked="" type="checkbox"/> однояйцевые близнецы?? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> нет

Диагноз	
Дата поступления в больницу	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Дата постановки диагноза (опухоль)	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Дата постановки диагноза “рабдоидная опухоль” (Консультирующий патолог!)	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
Вид диагноза	<input type="checkbox"/> первичный диагноз <input type="checkbox"/> рецидив/вторичная злокачественная опухоль

Пациент:

Гистопатология – отчет местного патолога (вложить)	
Дата отчета <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	Номер журнала. <input type="text"/>
Учреждение	
ИГХ (местный патолог)	Гистопатология (местный патолог) <input type="checkbox"/> SMARCB1/hSNF5/INI1 положительно <input type="checkbox"/> SMARCB1/hSNF5/INI1 отрицательно <input type="checkbox"/> РОМТ (мягких тканей) <input type="checkbox"/> РОП (почек) <input type="checkbox"/> АТРО (ДНС) <input type="checkbox"/> другое _____
Гистопатология – отчет консультирующего патолога (вложить)	
Направление к консультирующему патологу	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> да, запланировано <input type="checkbox"/> да, направлен <input type="checkbox"/> в Бонн <input type="checkbox"/> в Киль <input type="checkbox"/> в Мюнстер <input type="checkbox"/> другое _____
Дата отчета <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	Номер журнала <input type="text"/>
Учреждение	
ИГХ (консультирующий патолог)	Гистопатология (консультирующий патолог) <input type="checkbox"/> SMARCB1/hSNF5/INI1 положительно <input type="checkbox"/> SMARCB1/hSNF5/INI1 отрицательно <input type="checkbox"/> РОМТ (мягких тканей)

	<input type="checkbox"/> РОП (почек) <input type="checkbox"/> АТРО (ДНС) <input type="checkbox"/> другое
--	--

Пациент:

Первичная опухоль – предварительное радиологическое исследование

Дата радиологич. исслед-я 11.11.2011

Какой метод использовался?

Первичный очаг нативная КТ КТ с контрастированием нативная МРТ МРТ с контрастированием

Первичный очаг – первоначальный объем опухоли

параметры 10, 10 X 10, 10 см (наибольший диаметр опухоли)

Отправка консультирующему патологу: да нет

Очаг первичной опухоли

ЦНС	<input type="checkbox"/> полушарие головного мозга <input type="checkbox"/> мозжечок <input type="checkbox"/> диэнцефальные ядра <input type="checkbox"/> другое (уточните) <input type="checkbox"/> справа	<input type="checkbox"/> варолиевый мост <input type="checkbox"/> спинной	<input type="checkbox"/> с обеих сторон
		<input type="checkbox"/> слева	
Почки	<input type="checkbox"/> справа	<input type="checkbox"/> слева	<input type="checkbox"/> с обеих сторон
Мягкие ткани	<input type="checkbox"/> справа	<input type="checkbox"/> слева	<input type="checkbox"/> с обеих сторон

Отметьте локализацию в следующей таблице:

Область	Локализация	Код	Область	Локализация	Код
Тазовая	Мягкие ткани	15		Лицо	56
	Глютеальные мышцы	16		Другое*	50

	Бедро/паховая область	17	Верхняя конечность	Плечо	67
	Промежность	18		Локоть	68
	Другое*	10		Предплечье	69
Брюшная	Печень	21		Запястье	70
	Внутрибрюшная область (кроме печени)	22		Рука	71
	Забрюшинная область	23		Другое*	60
	Стенка брюшной полости	24	Нижняя конечность	Бедро	88
	Другое*	20		Колено	89
Грудная	Плечевая область	45		Нога	90
	Подмышечная область	46		Лодыжка	91
	Стенка грудной клетки	47		Ступня	92
	Другое*	40		Другое*	80
Голова и шея	Мягкие ткани свода черепа	54	Неизвестная первичная опухоль		99
	Шея	55			

* другое - опишите подробнее _____

Пациент:

Метастазы – радиологическое обследование	
<input type="checkbox"/> МРТ всего тела <input type="checkbox"/> МРТ головы КТ (Область): <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> другое: _____	<input type="checkbox"/> МРТ брюшной полости <input type="checkbox"/> КТ грудной клетки <input type="checkbox"/> остеосцинтиграфия

Метастазы – локализация вне ЦНС				
Может быть больше одной	<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да, кость/локализация _____ <input type="checkbox"/> да, лимфатические узлы/локализация _____			
	<input type="checkbox"/> да, костный мозг	<input type="checkbox"/> да, печень		
	<input type="checkbox"/> да, легкие	<input type="checkbox"/> справа	<input type="checkbox"/> слева	<input type="checkbox"/> с обеих сторон
	<input type="checkbox"/> да, почки	<input type="checkbox"/> справа	<input type="checkbox"/> слева	<input type="checkbox"/> с обеих сторон
	<input type="checkbox"/> да, другая локализация (подробнее) _____			
	<input type="checkbox"/> не определено			

Если да, укажите кол-во метастазов			
---	--	--	--

Метастазы – локализация ЦНС (солидные)			
М.б. больше одной	<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да, супратенториальные <input type="checkbox"/> да, инфратенториальные (Ø ствол головного мозга) <input type="checkbox"/> да, варолиевый мост <input type="checkbox"/> да, другое (подробнее) <input type="checkbox"/> не определено	<input type="checkbox"/> да, продолговатый мозг <input type="checkbox"/> да, спинная экстрамедуллярная область <input type="checkbox"/> да, спинная интрамедуллярная область	
Если да, укажите число метастазов	<input type="text"/>		

Менингиоз (радиология)			
М.б. больше одного	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да, супратенториальный <input type="checkbox"/> Да, инфратенториальный <input type="checkbox"/> Не определено	<input type="checkbox"/> Да, спинной <input type="checkbox"/> Да, другое (подробнее)	

Клетки опухоли в СМЖ (только для АТРО)				
<i>Пришлите неокрашенные слайды с СМЖ, обработанные с помощью цитоцентрифуги, координатору исследования!</i>				
Отправка СМЖ координатору исследования?	<input type="checkbox"/> Нет		<input type="checkbox"/> Да	
Дата взятия образца СМЖ	□ □ . □□ . □□□□			
Клетки опухоли в СМЖ (непосредственно перед началом послеоперационного лечения)	поясничная	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> не определено
	вентрикулярная	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да	<input type="checkbox"/> не определено

Пациент:

Первичная операция			
Дата операции	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>		
Учреждение/хирург	<hr/>		
Вид операции	<input type="checkbox"/> биопсия, открытая <input type="checkbox"/> частичная резекция (< 50%) <input type="checkbox"/> субтотальная резекция (< <input type="checkbox"/> 10%)		<input type="checkbox"/> биопсия, стереотактическая <input type="checkbox"/> частичная резекция (> 50%) <input type="checkbox"/> тотальная резекция (остаточные <input type="checkbox"/> ткани не видны)
<i>В случае первичных метастазов:</i>			
Резекция метастазов	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, полная	<input type="checkbox"/> да, неполная
Дата	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>		
Сохранение вентрикуло-перитонеального/вентрикулоатриального шунта?	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, в-п	<input type="checkbox"/> да, в-а
Калечащая операция/ампутация	<input type="checkbox"/> нет		<input type="checkbox"/> да, <hr/>
Осложнения после операции	<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> да, неврологические (подробнее) <input type="checkbox"/> да, не неврологические (подробнее)		<hr/> <hr/>

Раннее радиологическое обследование после операции			
Онкомаркер:			
Катехоламины (в сыворотке)	<input type="checkbox"/> повышенны	<input type="checkbox"/> не повышенны	<input type="checkbox"/> не выполнено
Катехоламины (в моче)	<input type="checkbox"/> повышенны	<input type="checkbox"/> не повышенны	<input type="checkbox"/> не выполнено
SMARCB1/hSNF5/INI1-Делеция			
Опухоль: метод	<input type="checkbox"/> выполнено, в: <hr/>		<input type="checkbox"/> не выполнено
	<input type="checkbox"/> имmunогистохимическое исследование	<input type="checkbox"/> молекулярная генетика	<input type="checkbox"/> цитогенетика
Ткани зародышевой линии: метод	<input type="checkbox"/> выполнено, в: <hr/>		<input type="checkbox"/> не выполнено
	<input type="checkbox"/> имmunогистохимическое исследование	<input type="checkbox"/> молекулярная генетика	<input type="checkbox"/> цитогенетика

Пациент:

Функции органов во время диагностики		
Сердечная функция	<input type="checkbox"/> нормальная	<input type="checkbox"/> изменена:
Ренальная функция	<input type="checkbox"/> нормальная	<input type="checkbox"/> изменена:

Начало лечения (EU-RHAB)				
Дата	<input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
С:	<input type="checkbox"/> Химиотерапия	<input type="checkbox"/> операция	<input type="checkbox"/> лучевая терапия	<input type="checkbox"/> другое:

Комментарии:

Печать учреждения	Дата	Подпись
--------------------------	-------------	----------------

Информация представлена:	
Имя: _____	Телефон: _____
Факс: _____	Эл. адрес: _____

Пациент:

ПРЕДоперационное неврологическое обследование (заполняется только для пациентов с АТРО)			
Дата обследования <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>			
Симптомы повышенного внутричерепного давления <i>Может быть более одного</i>	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> тошнота, рвота	<input type="checkbox"/> увеличенный родничок
		<input type="checkbox"/> головная боль	<input type="checkbox"/> поведенческие изменения
Нарушение сознания	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> увеличенный диск зрительного нерва	
		<input type="checkbox"/> полубессознательное состояние	
судороги	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> помрачение сознания	
		<input type="checkbox"/> кома	
Нейropsихологическое расстройство	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, _____	
Паралич черепных нервов	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, симптом/сторона _____ ЧН # <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> да, симптом/сторона _____ ЧН # <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> да, симптом/сторона _____ ЧН # <input type="checkbox"/>	
Нарушение общей моторики	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> монопарез – правая рука	<input type="checkbox"/> монопарез – левая рука
		<input type="checkbox"/> монопарез – правая нога	<input type="checkbox"/> монопарез – левая нога
		<input type="checkbox"/> гемипарез – правая сторона	<input type="checkbox"/> гемипарез- левая сторона
		<input type="checkbox"/> парапарез	<input type="checkbox"/> тетрапарез

В случае параплегии	<input type="checkbox"/> неполная уровень параплегии _____	<input type="checkbox"/> полная
Нарушение координации <i>Может быть более одного</i>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> атаксия конечностей <input type="checkbox"/> динамическое дрожание <input type="checkbox"/> атаксия торса <input type="checkbox"/> другое_____	<input type="checkbox"/> нистагм
Экстрапирамидное двигательное расстройство	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Нарушение чувствительности	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Нарушение вегетативных функций	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Соматические нарушения	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Нейроэндокринные расстройства	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да

Пациент:

ПОСЛЕоперационное неврологическое обследование (заполняется только для пациентов с АТРО)			
Дата обследования	<input type="text"/>		
Симптомы повышенного внутричерепного давления <i>Может быть более одного</i>	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> тошнота, рвота <input type="checkbox"/> головная боль <input type="checkbox"/> увеличенный диск зрительного нерва	<input type="checkbox"/> увеличенный родничок <input type="checkbox"/> поведенческие изменения
Нарушение сознания	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> полуубессознательное состояние <input type="checkbox"/> помрачение сознания <input type="checkbox"/> кома	
судороги	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да	
Нейропсихологическое расстройство	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, _____	
Паралич черепных нервов	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да, симптом/сторона _____ ЧН # <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> да, симптом/сторона _____ ЧН # <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> да, симптом/сторона _____ ЧН # <input type="checkbox"/>	
Нарушение общей моторики	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> монопарез – правая рука <input type="checkbox"/> монопарез – правая нога <input type="checkbox"/> гемипарез – правая сторона <input type="checkbox"/> парапарез	<input type="checkbox"/> монопарез – левая рука <input type="checkbox"/> монопарез – левая нога <input type="checkbox"/> гемипарез- левая сторона <input type="checkbox"/> тетрапарез

В случае параплегии	<input type="checkbox"/> неполная уровень параплегии _____	<input type="checkbox"/> полная
Нарушение координации <i>Может быть более одного</i>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> атаксия конечностей <input type="checkbox"/> динамическое дрожание <input type="checkbox"/> другое _____	<input type="checkbox"/> нистагм <input type="checkbox"/> атаксия торса
Экстрапирамидное двигательное расстройство	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Нарушение чувствительности	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Нарушение вегетативных функций	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Соматические нарушения	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да
Нейроэндокринные расстройства	<input type="checkbox"/> нет	<input type="checkbox"/> да

9.6 Бланки экспертной оценки

9.6.1 Бланки экспертной оценки – немецкий язык

9.6.1.1 Begleitschein Referenzneuropathologie und molekulare Diagnostik (Prof. Hasselblatt / Münster, Germany)

9.6.1.2 Begleitschein Referenz Liquordiagnostik (Prof. Fröhwald / Augsburg, Germany)

9.6.1.3 Begleitschein Referenz-Neuroradiologie (Prof. Warmuth-Metz / Würzburg)

Бланки экспертной оценки – английский язык

9.6.2 Бланки экспертной оценки – английский язык

9.6.2.1 Экспертная оценка: невропатология и молекулярная генетика (проф. Хассельблatt/ Мюнстер, Германия)

9.6.2.2 Экспертная оценка: СМЖ (проф. Фрювальд / Аугсбург, Германия)

9.6.2.3 Экспертная оценка: нейрорадиология (проф. Вармут-Метц / Вюрцбург, Германия)

**9.6.2.1 Экспертная оценка: невропатология и молекулярной генетика
ГЕРМАНИЯ**

Д-р. Мартин Хассельблatt
Экспертная оценка EU-RHAB
Институт невропатологии, Больница при университете Мюнстера,
Домагкштр. 19
48149 Мюнстер, Германия
Эл. почта: hasselblatt@uni-muenster.de
ФАКС: 0251 83 56971
Тел.: 0251 83 56967

Фамилия _____

Имя _____

Дата рождения _____._____._____

Пол **муж.** **жен.**

Дата операции _____._____._____

Гистология
(местный патолог) _____
Локализация _____

Материал

Для проведения сравнительных исследований невропатологии и молекурярной генетики опухолевых тканей (Д-ра Хассельблатт, Зиберт и Шнеппенхайм) отправьте:

- один парафиновый блок с образцом
- дополнительный свежезамороженный образец материала, если он есть в доступе

Дата, подпись _____

Медицинский центр

(печать)

Вложите отчет Вашего местного патолога.

Неиспользованные материалы будут возвращены в течение 10 дней.

9.6.2.2 Экспертная оценка: ЦСЖ ГЕРМАНИЯ

**Проф., д-р Михаэль Фрювальд
I. Клиники для детей и подростков
Клиника Аугсбурга
Штенглинштр. 2
86156 Аугсбург**

Эл. почта: michael.fruehwald@klinikum-augsburg.de
ФАКС: 0821 400-3642
Тел.: 0821 400-3405

Имя пациента

Дата рождения

Лечащий врач:

<p>Дата пункции:</p> <p>Дата операции:</p> <p><input type="checkbox"/> Поясничная Предоперационная _____ . _____ . _____ <input type="checkbox"/> Брюшная Во время операции _____ . _____ . _____ <input type="checkbox"/> Поясничная Во время операции _____ . _____ . _____ <input type="checkbox"/> Поясничная Послеоперационная _____ . _____ . _____</p>	<p>диагностика/определение стадии:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Первичная</p> <p>Медицинский центр (печат)</p>
---	--

Отрезок времени в рамках терапии EU-RHAB: _____

После курса №_____

После облучения

Другой отрезок

времени _____

СМЖ (поясничная/брюшная)

без окрашивания

Дата пункции:

_____. _____. ____

Пришлите по крайней мере **5 неокрашенных** предметных стекол (или более для большей диагностической точности), высушенных на воздухе и обработанных с помощью цитоцентрифуги!

**9.6.2.2 Экспертная оценка:
нейрорадиологии
ГЕРМАНИЯ**

**Проф., д-р Моника Вармут-Метц
Консультирующий центр EU-RHAB
Отделение нейрорадиологии
Университетские клиники
Йозеф-Шнайдер-Штр. 11
97080 Вюрцбург**

Эл. почта: hit@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
ФАКС: 0931-201-2685
Тел.: 0931-201-2626 / 5791

Имя пациента

Дата рождения

Лечащий врач:

Первичная диагностика/определение стадии:

Медицинский центр (печать)

- | | | |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <input type="checkbox"/> Черепная | Предоперационная | Дата: |
| <input type="checkbox"/> Черепная | Ранне | _____._____._____ |
| <input type="checkbox"/> Спинальная | послеоперационная | _____._____._____ |
| Определение стадии | | _____._____._____ |

Отрезок времени в рамках терапии EU-RHAB:_____

<input type="checkbox"/> После курса №_____	<input type="checkbox"/> После облучения	<input type="checkbox"/> Другой отрезок времени _____
о черепная _____	о спинальная _____	

Окончательное определение стадии

<input type="checkbox"/> После курса №_____	<input type="checkbox"/> После облучения	<input type="checkbox"/> Другой отрезок времени _____
После высокодозной ХТ		
о черепная _____	о спинальная _____	

Вложите копию местного отчета. Укажите подробности визуализации с контрастированием.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ЧАСТЬ I:

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОГЛАСОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЦНС

(ATRO – атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли)

Ответственность за использование терапевтических рекомендаций, изложенных в данном документе, и за принятие всех клинических решений возлагается на лечащего врача.

I.1 Диагностическая оценка

Начальное обследование

- Полная история болезни
- Физический осмотр, включая нейропедиатрическую оценку
- Вес, рост, площадь поверхности тела и неврологический статус
- Общее состояние по Карнофски или по Лански
- Полный анализ крови и биохимический анализ сыворотки (электролиты, биохимический анализ функций печени, почек)
- Группа крови
- Вирусный статус после переливания крови (напр., гепатит А, В и С, ВИЧ, ЦМВ, парвовирус В19)
- Вычисление СКФ или, если возможно, измерение СКФ
- Анализ мочи: белок, α_1 -микроглобулин, креатинин, фосфат, расчет всасывания фосфата и протеинурия за 24 часа

Первичное определение стадии

- Визуализация первичной опухоли: ультразвук и МРТ с измерением объема опухоли (подробнее см. в разделе I.2)
- Костная система: ПЭТ-КТ по возможности или же Тс-сцинтиграфия скелета, МРТ подозрительных по результатам остеосцинтиграфии участков (подробнее см. в разделе I.2)
- МРТ всего тела (см. ниже)
- Спинномозговая жидкость: локальная патология и экспертная оценка (научно-практический центр)

Рекомендуется проводить визуализацию менее, чем за 28 дней до начала лечения. Наряду с этим будет получена документация касательно объема опухоли. Данные будут рассмотрены в централизованном порядке (см. ниже). Подробные рекомендации по проведению визуализации, особенно нейрорадиологической визуализации, даны ниже. Ранняя послеоперационная визуализация (24 – 48 часов после нейрохирургической операции) позволит отличить послеоперационную остаточную опухоль от неспецифических изменений тканей, связанных с хирургическим вмешательством.

Обследование до начала лечения

Рекомендуется провести следующие виды обследования перед началом (предположительно в течение 14 дней) терапии:

- Физический осмотр, включая нейропедиатрическое обследование
- Вес, рост и площадь поверхности тела
- Общее состояние по Карнофски или по Лански
- Документирование доз стероидов (если прописаны) и любой гормонозаместительной терапии или препаратов против судорог или поведенческих расстройств
- Полный анализ крови и биохимический анализ сыворотки (электролиты, биохимический анализ функций печени, почек)
- ЭКГ, эхокардиограмма, ЭЭГ, аудометрия или BERA
- Генетическое обследование детей с подозрением на наследственную предрасположенность к рабдоидным опухолям, всех детей младше двух лет с многоочаговыми опухолями, одновременными рабдоидными опухолями и в случаях, когда в родословной известны генетические мутации (напр., синдром Li-Fraumeni...)
(также см. раздел 6.3 и схему 6.2)
- тест на беременность по ЧХГ для женщин детородного возраста должен быть проведен в течение 7 дней до начала химиотерапии

Кроме того, пациент/родители должны получить подробную информацию обо всех аспектах любой терапии, включая информацию об обследованиях и обо всех нормативных требованиях к информированному согласию. Письменное информированное согласие должно быть получено от обоих родителей (и пациента при необходимости) до начала терапии.

Перед каждым введением запланированной дозы химиотерапии:

Проводится на 1 день до начала каждого цикла или в течение 72 часов до 1 дня:

- документирование сопутствующих препаратов (в частности, стероидов, доз и продолжительности их получения во время и после лучевой терапии)
- физическое обследование, включая неврологическую оценку, оценку жизненно важных функций, показателей роста и веса (процентили)
- Общее состояние по Карнофски или по Лански
- Полный анализ крови и биохимический анализ сыворотки
- Визуализация (см. ниже)
- ЭКГ и эхокардиография до введения препаратов, содержащих антрациклины
- Тяжелые неблагоприятные реакции будут оцениваться в соответствии с Общими критериями токсичности (CTCAE) на постоянной основе во время терапии.

Если цикл химиотерапии откладывается, следует повторять только общий анализ крови еженедельно или в течение 72 часов до того дня, на который перенесено начало лечения. Физическое обследование, в том числе неврологическую оценку, оценку жизненно важных функций, веса, анализ неврологической производительности и оценку общего состояния по Карнофски следует повторить в фактический день дозирования (или в течение 72 часов до этого дня), если фактический день дозирования задерживается более, чем на 2 недели.

- Для того, чтобы исключить мультифокальность у всех пациентов с рабдоидными опухолями рекомендуется проведение **MPT всего тела**. Если это невозможно, настоятельно рекомендуются визуализирующие исследования, перечисленные ниже. У пациентов с АТРО оценку реакции и измерение объема опухоли лучше всего проводить с помощью МРТ. Однако МРТ всего тела не может заменить МРТ конкретных опухолевых очагов (что предоставляет лучшее разрешение). У пациентов с РОМТ или РОП контроль может осуществляться при помощи ультразвуковых методов, но рекомендованным методом является МРТ.
- Эхокардиографическое обследование рекомендуется перед каждым введением препаратов, содержащих антрациклины.
- В случае прогрессии опухоли следует рассмотреть визуализацию других участков возможного поражения (например, почек у пациентов с АТРО), так как возможен синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли (см. генетика).

Обследование во время химиотерапии

См. рис I.1 - I.4

Европейский регистр рабдомиодных опухолей – график обследований

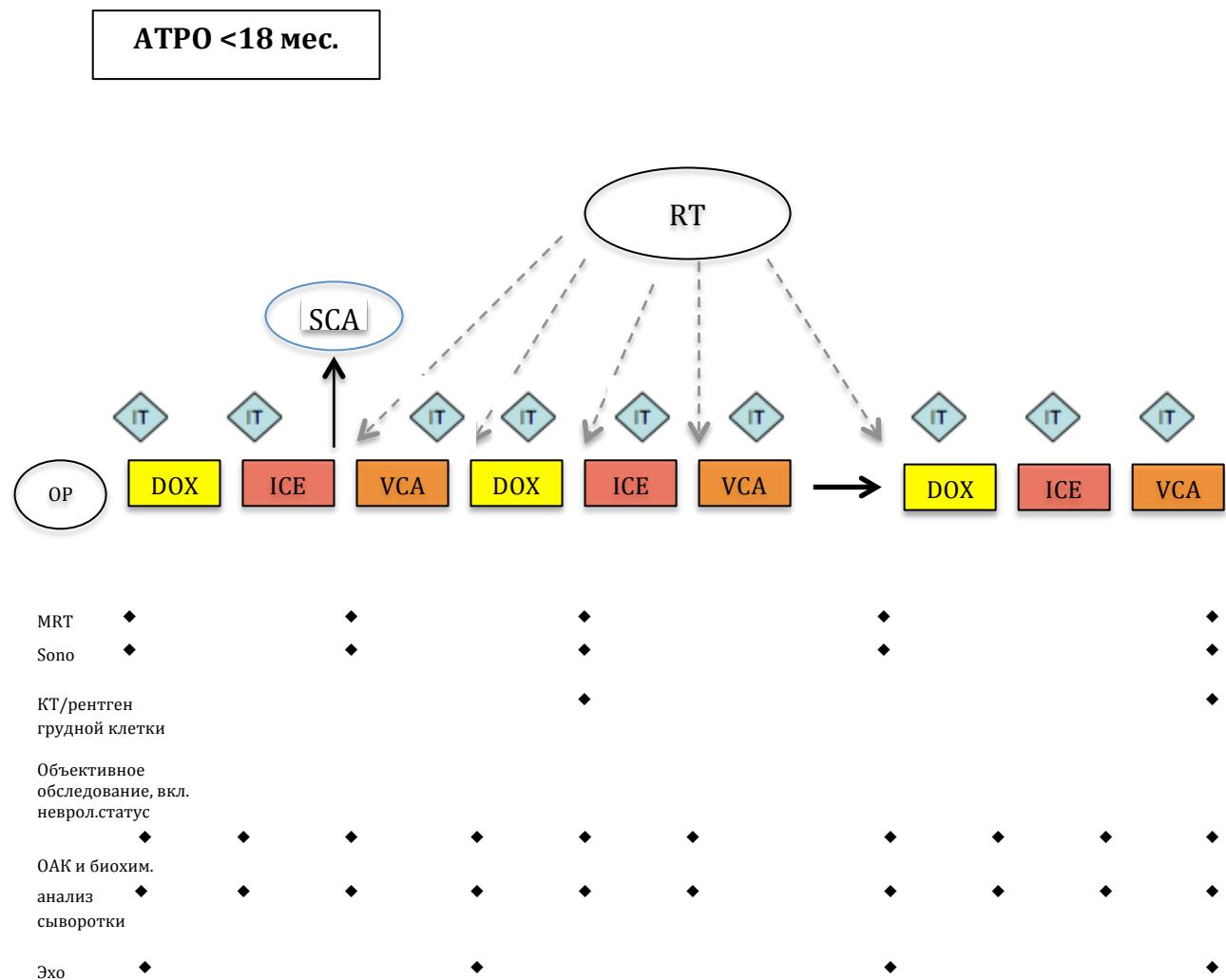


Рис. I.1: АТ/РО < 18 месяцев, стандартная химиотерапия

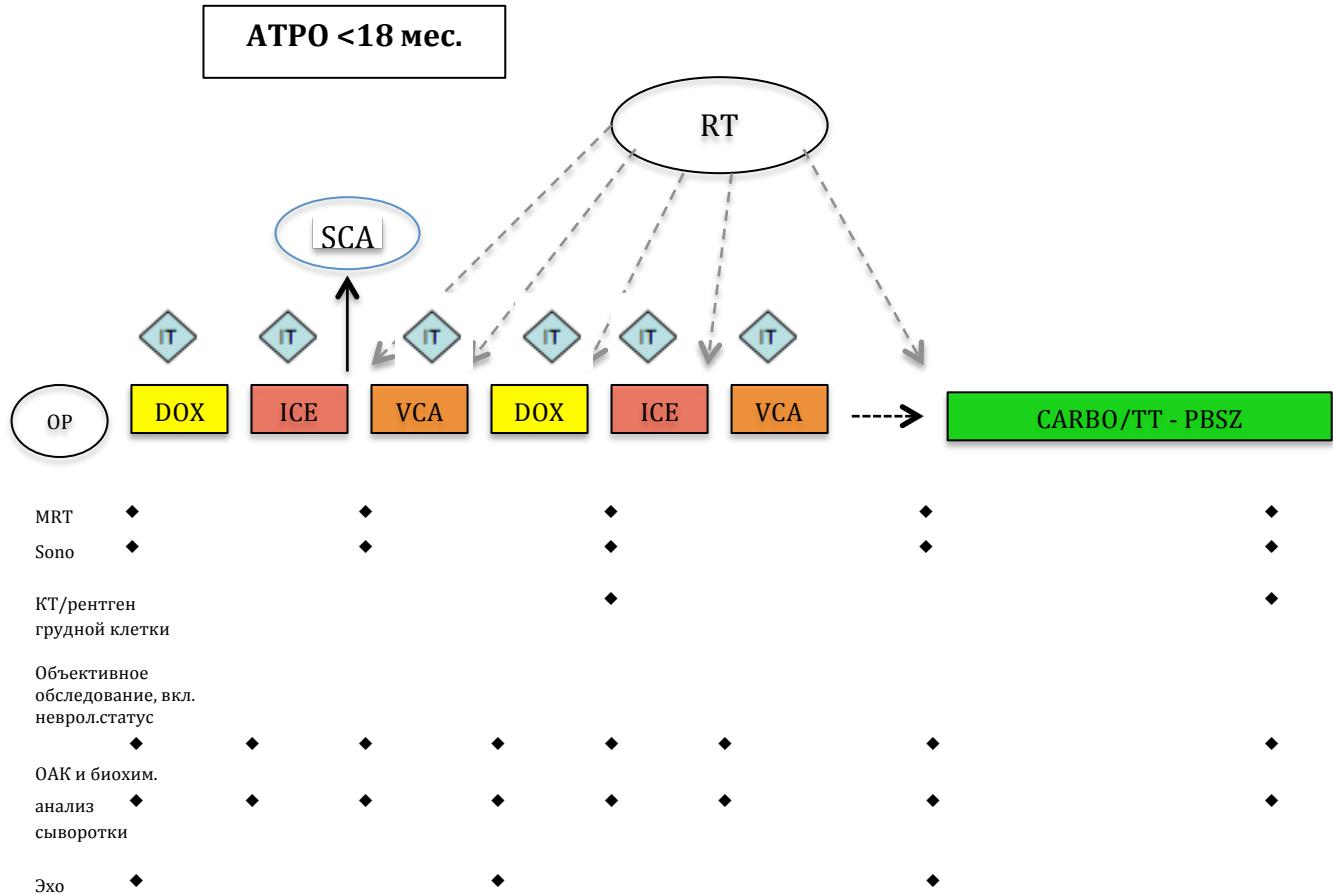
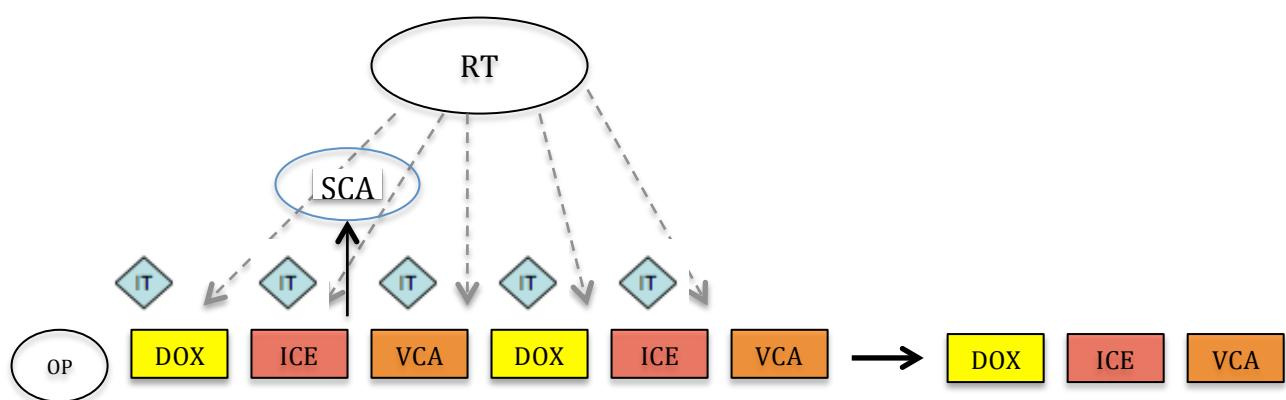


Рис. I.2: AT/PO< 18 месяцев, высокодозная химиотерапия

ATPO >18 мес.



MRT	◆		◆		◆		◆		◆	
Sono	◆		◆		◆		◆		◆	
КТ/рентген грудной клетки				◆						◆
Объективное обследование, вкл. неврол.статус	◆		◆		◆		◆		◆	
OAK и биохим. анализ сыворотки	◆		◆		◆		◆		◆	
Эхо	◆			◆			◆			◆

Рис. I.3: AT/PO > 18 месяцев, стандартная химиотерапия

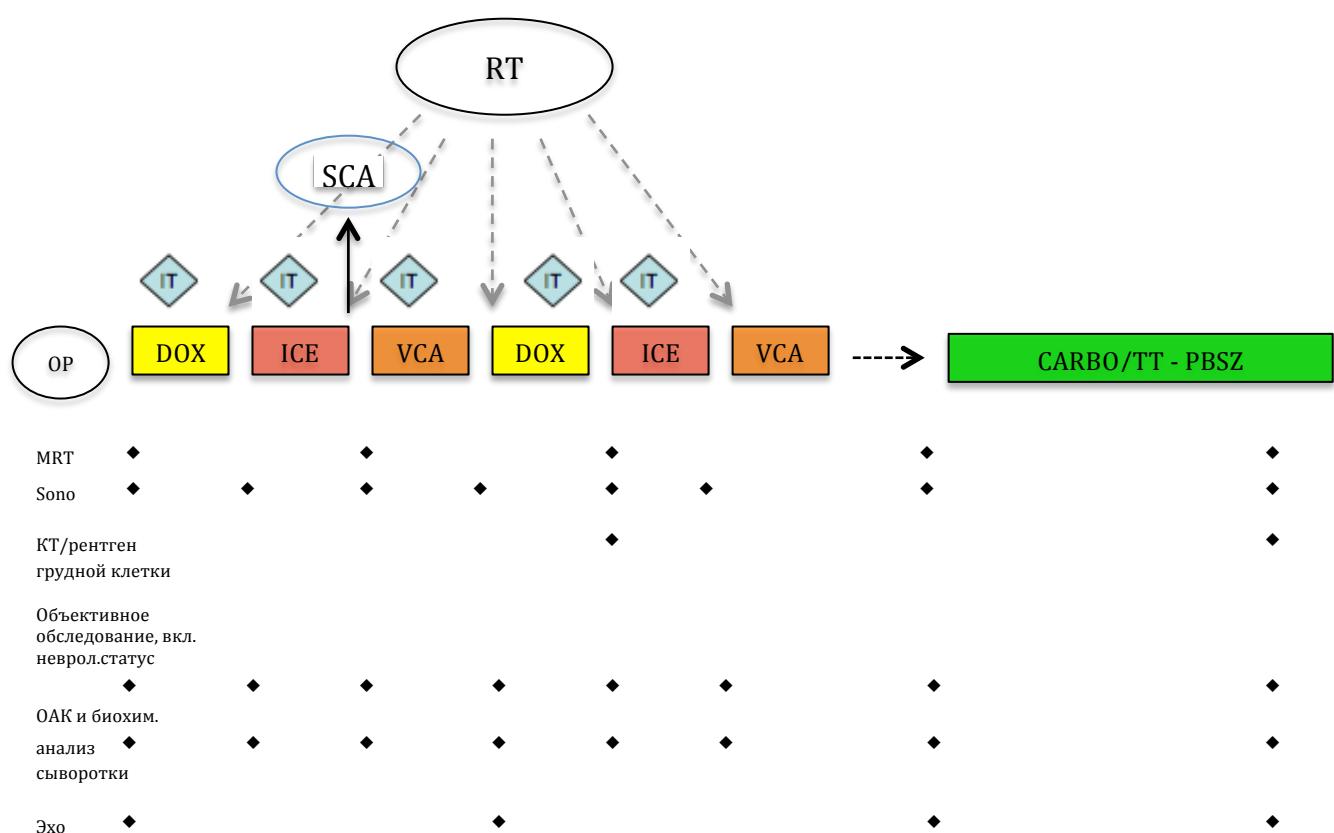


Рис. I.4: AT/PO > 18 месяцев: высокодозная химиотерапия

SCA – выделение стволовых клеток

RT – лучевая терапия

OP – по программе

Sono – сонография

	1 /2 года после завершения лечения	3-5 лет после завершения лечения	6-10 лет после завершения лечения	2ая декада после завершения лечения
Физическое и неврологическое обследование	Каждые 2 месяца	Каждые 6 месяцев	Дважды в год или раз в год	Один раз в год
МРТ головного мозга	Каждые 3 месяца	От 2 до 4 раз в год	Один раз в год	Если есть симптомы
МРТ спинного мозга	Каждые 6 месяцев	В случае появления симптомов	В случае появления симптомов	Если есть симптомы
Люмбальная пункция	дважды в год (только при химиотерапии)	Если есть симптомы	Если есть симптомы	Если есть симптомы
Вес, рост, неврологический статус	Каждые 3-4 месяца	Каждые 6 месяцев	Один раз в год	Индивидуально
Костный возраст	Один раз в год	Только если есть отклонения от нормального развития		
Т3/Т4/ТТГ, ИФР1, ИФРСБ3, кортизол, ДЭАС*	Один раз в год	Один раз в год	Один раз в год	Каждый второй год
УЗИ щитовидной железы	Два раза в год	Один раз в год	Один раз в год	Один раз в год
Общий анализ крови	Каждый второй месяц	Каждые 6 месяцев	Один раз в год	Один раз в год
Ренальная функция Биохимический анализ сыворотки	Каждые 2 месяца	Каждые 6 месяцев	Один раз в год	Один раз в год
Посещение рентгенолога**	Один раз в год	Один раз в год	Один раз в год	Один раз в год
Посещение офтальмолога	Два раза в год	Один раз в год	Если есть симптомы	Если есть симптомы
Консультация у ЛОРа	Один раз в год	Если есть симптомы	Если есть симптомы	Если есть симптомы
ЭКГ	Два раза в год	Один раз в год	Один раз в год	Один раз в год

- * с наступлением половой зрелости ЛГ/ФСГ, тестостерон, менструальные циклы и противозачаточные мероприятия в анамнезе; через 2 года после завершения терапии оценка функций;
- ** начать через 6 месяцев после окончания лучевой терапии

Таблица I.1: Последующие обследования у больных с рабдоидной опухолью ЦНС (АТРО)

I.2 Визуализирующие исследования - Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО)

Первоначальная интерпретация нейрорадиологических снимков осуществляется с помощью местного рентгенолога. Нейрорадиологический отчет должен содержать всю информацию, необходимую для исследования, как указано в индивидуальной регистрационной карте (например, пред- и послеоперационные размеры опухоли).

Центральный нейрорадиологический анализ в Германии осуществляется:

*Институт нейрорадиологии, Университет Вюрцбурга
Проф. д-р Моника Вармут-Метц
Йозеф-Шнайдер-Штрассе 11, 97080 Вюрцбург*

Он может быть представлен посредством центрального сервера обработки изображений. Консультирующая экспертная группа нейрорадиологов будет оценивать соответствие критериям реакции. Нейрорадиологический обзор должен быть осуществлен до завершения лечения. Выбор метода визуализации зависит от индивидуальных особенностей пациента и возможностей учреждения. Как правило, МРТ является более предпочтительным методом по сравнению с компьютерной томографией. В случаях, когда ранее послеоперационное обследование может быть осуществлено только с помощью КТ, предоперационное обследование также должно быть осуществлено с помощью КТ с применением и без применения препаратов, усиливающих контрастность. Обследование позвоночника всегда должно осуществляться при помощи МРТ. Пред- и послеоперационные снимки должны быть сделаны с контрастированием и без него и с использованием одних и тех же последовательностей. Послеоперационная визуализация должна быть выполнена через 24 - 48 часов после операции. По истечении более чем 48 - 72 часов неспецифические послеоперационные нарушения функции гематоэнцефалического барьера могут быть неотличимы от повышения его проницаемости, вызванного опухолью.

Технические аспекты:

МРТ головного мозга:

Ниже приведены минимальные требования к визуализации, также могут быть добавлены отдельные протоколы: T2-SE-двойные эхо последовательности в осевом направлении. TSE-последовательности также допустимы, хотя и не желательны. Последовательности плотности протонов могут быть заменены на FLAIR последовательности. Максимальная толщина среза должна быть 5-6 мм. T1-SE-последовательности с контрастированием и без него в осевом направлении. Если возможно, без последовательностей градиент-эхо (Исключение: 3 Т сканеры). Толщина и положение фрагмента должны быть такими же, как в T2-последовательности. T1-SE-последовательность с применением контрастирования в одном

или двух дополнительных осях является опциональной. Особенно важно, чтобы каждую визуализацию можно было точно сравнить с предыдущей визуализацией. Если осевая Т2-томография предыдущих обследований недоступна, ее необходимо выполнить дополнительно. Все изображения должны содержать маркеры размера.

MРТ спинного мозга:

Сагиттальные срезы Т1 после контрастирования. В целом, обследование должно быть выполнено после визуализации головного мозга. Максимальная толщина среза должна быть 3 мм. В случае неопределенных результатов (например, кровеносные сосуды невозможно отличить от мембранныго соединения костей) следует выполнить дополнительные осевые последовательности рассматриваемых участков. Очень часто необходимы аксиальные срезы на конусном и эпиконусном уровне. Дуральный мешок (обычно заканчивается на уровне S2-3) должен быть полностью покрыт.

Т2 взвешенные последовательности (последовательности градиент-эхо или TSE-последовательности) пригодны только в условиях, когда метастазы видны без препаратов, усиливающих контрастность, или когда есть медуллярные опухоли, что является очень редким случаем. Если визуализация головного и спинного мозга выполняется на одном и том же участке, следует осуществить только спинную Т1 с контрастированием (сагиттальный и осевой).

В некоторых ситуациях (синхронные или метасинхронные, мультифокальные рабдоидные опухоли) мы рекомендуем следовать указаниям по визуализации, которые перечислены ниже для вне-черепной РО. МРТ всего тела может помочь исключить синхронную и мультифокальную РО на момент постановки диагноза. В качестве альтернативы наличие метастазов может быть исключено при помощи УЗИ брюшной полости, КТ грудной клетки и, возможно, технекции сцинтиграфии.

Для получения дополнительной информации см. также протокол визуализации пациентов Европейских исследований опухолей мозга SIOP (16.09.09) (глава IV.4).

I.3 Хирургическое подход к пациентам с АТРО

Первичная резекция имеет огромное значение, так как пациенты находятся в зоне риска из-за опухоли и нарушения потока СМЖ, которые могут привести к гидроцефалии, что требует немедленного хирургического вмешательства.

При АТРО не возможно проведение радикальной **компартмент**-резекции. Поэтому основной целью нейрохирургической операции является полное удаление при использовании операционного микроскопа. В конце операции под микроскопом не должно быть видимой остаточной опухоли.

Топографическая связь с черепными нервами и ядрами головного мозга и других важных структур запрещает агрессивные нейрохирургические вмешательства, чтобы избежать дополнительных неврологических расстройств после операции. Если опухоль находится в тесной связи с ромбовидной ямкой или проникает в ромбовидную ямку, опухолевые ткани должны быть оставлены на месте. К опухолям, находящимся в пределах мосто-мозжечкового

угла нужно подходить с большой осторожностью, так как существует опасность потери функций черепных нервов VII, VIII, IX и X.

Микрохирургические методы работы позволяют хирургу удалить большую часть ткани опухоли у более, чем 50% пациентов. Врачи должны быть предупреждены о таком явлении, как синдром задней черепной ямки, которая характеризуется церебеллярным мутизмом. Это явление чаще всего носит временный характер, но может привести к необратимому нейрокогнитивному расстройству. Установка постоянного вентрикуло-перитонеального шунта вследствие гидроцефалии становится необходимой приблизительно у 20 % пациентов.

Масштаб резекции

Вопрос о масштабах резекции должен решить нейрохирург в соответствии с рекомендациями SIOP (Гнеков, 1995):

В связи с существенными различиями в методах визуализации остаточной опухоли, хирургическое описание и ранняя послеоперационная нейровизуализация могут привести к отличным друг от друга заключениям в отношении объема выполненной резекции. Поэтому классификация степени резекции должна соответствовать радиодиагностической классификации, подтвержденной в хирургическом отчете.

Можно выделить четыре категории:

- I. Полная резекция (S1, R1): хирургические и рентгенологические заключения совпадают.
- II. Почти полная резекция (S2, R1-2): небольшое остаточное явление может привести к **усилению яркости границ** (rim enhancement) при рентгенологическом обследовании или его может быть вообще не видно.
- III. Частичная резекция (S1-3, R3): Если послеоперационное сканирование показывает измеримую опухоль любого размера, хирургическая оценка может сопадать со снимком или отличаться от него.
- IV. Биопсия (S4, R4): Результаты хирургическом отчете должны совпадать с результатами радиодиагностического обследования.

Таблица I.2 Масштаб резекции – хирургическая оценка	
S 1	Полная резекция, отсутствие видимых остаточных тканей
S 2	Остаточная опухоль размером менее 1,5 см, возможно локализованное заболевание
S 3	Остаточная опухоль размером более 1,5 см
S 4	Биопсия

Таблица I.3 Масштаб резекции – радиологическая оценка	
R 1	отсутствие видимых остаточных тканей на ранней послеоперационной КТ или МРТ с усилением контрастности и без него
R 2	Усиление яркости границ только на участке резекции
R 3	измеримая остаточная опухоль
R 4	Отсутствие существенной разницы между предоперационным и послеоперационным размером опухоли

Таблица I.3 Критерии определения масштаба резекции		
	Результаты радиографии	Хирургическое заключение
I	R 1	S 1
II	R 1 или R 2	S 2
III	R 3	S 1, S 2 или S 3
IV	R 4	S 4

Плановая повторная операция

Показанием для повторной операции могут быть следующие случаи:

- Полная или частичная резекция первичной опухоли, послеоперационной (остаточной) опухоли или вторичной опухоли может помочь повысить общую выживаемость.
- Полная или частичная резекция, предшествующая лучевой терапии, может сократить область облучения.
- Полная или частичная резекция, предшествующая химиотерапии, может повысить эффективность послеоперационной химиотерапии.

В случае, если повторная операция проведена, следует отправить материалы на экспертизу консультирующего патолога.

I.4 Химиотерапевтический подход к пациентам с ATRO

Протокол EURHAB содержит следующие рекомендации для стандартизированной терапии, которые были разработаны на основе данных, полученных из современной литературы и собственного опыта, а также данных, полученных в результате исследований GPOH опухолей Вильмса высокого риска, саркомы мягких тканей и злокачественных опухолей мозга у младенцев и детей.

Терапевтические рекомендации были согласованы с рабочей группой по ATRO SIOP Комитета по лечению опухолей головного мозга SIOP.

!!!ВСЕ СХЕМЫ ВЫ МОЖЕТЕ НАЙТИ В ПРИЛОЖЕНИИ!!!

Так как остается неясным, подходит ли высокодозная химиотерапия детям с ATRO, химиотерапия может быть проведена либо в виде последовательности

a) Химиотерапия:

DOX: доксорубицин, метотрексат интравентрикулярно (MTX)

ICE: ifосфамид, карбоплатинум, этопозид, метотрексат интравентрикулярно (MTX)

VCA: винкристин, циклофосфамид, акциномицин-D, метотрексат интравентрикулярно (MTX)

НИКАКОЙ интравентрикулярной терапии во время или после лучевой терапии!

Или последовательности традиционной химиотерапии с дополнительным использованием высокодозной химиотерапии.

b) Высокодозная химиотерапия:

корбоплатин / тиотепа

Лучевая терапия (ЛТ):

ЛТ должна быть начата как можно раньше, однако она не показана детям младше 18 месяцев.

НИКАКОЙ интравентрикулярной терапии во время или после лучевой терапии. Подробнее см. раздел «Лучевая терапия».

Повторная плановая операция:

В целом, повторная операция может быть необходима или показана в любое время в течение курса лечения. В случае, если повторная операция проведена, следует отправить материалы на экспертизу консультирующего патолога (см. главу 9.6.1.1 или IV.8.1.2).

Отделение стволовых клеток:

Проведение сбора стволовых клеток может быть начато после первого введения препаратов по схеме ICE. При необходимости выбор другого временного отрезка после ICE также возможен.

Высокодозная химиотерапия (HDCT):

HDCT может назначаться по усмотрению лечащего врача. Эффективность HDCT при рабдоидных опухолях все еще не определена. Так как отдельные центры и некоторые страны предпочитают использовать HDCT, предлагается гармонизировать стратегии настолько, насколько это возможно, чтобы получить максимум информации. Это может снабдить рандомизированные исследования необходимыми предварительными данными, например, при сравнении HDCT с традиционной химиотерапией. Если лечащий врач планирует проведение высокодозной химиотерапии, то она может соответствовать указаниям в приложении и может содержать препараты: карбоплатин, тиотепа и МТХ интравентрикулярно.

Кардиотоксичность :

Применение антрациклинов (например, доксорубицина), как видно, играет существенную роль при лечении пациентов с рабдоидными опухолями. Оба препарата являются кардиотоксичными, особенно для детей в возрасте до двух лет, с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и лучевой терапией средостения. Если возникают побочные эффекты, необходима модификация доз. В любом случае, следует заполнить бланк "кардиотоксичность" и отправить его координатору исследования.

Побочное явление:

В случае появления во время терапии неблагоприятной реакции, серьезного неблагоприятного явления или любого другого важного явления (прогрессирование опухоли во время терапии, смерть и т.д.), об этом нужно сообщить исследователям посредством прилагаемых бланков. Побочные реакции на лекарства должны быть представлены в соответствующие национальные ведомства (см. Приложение IV.2).

Г-КСФ:

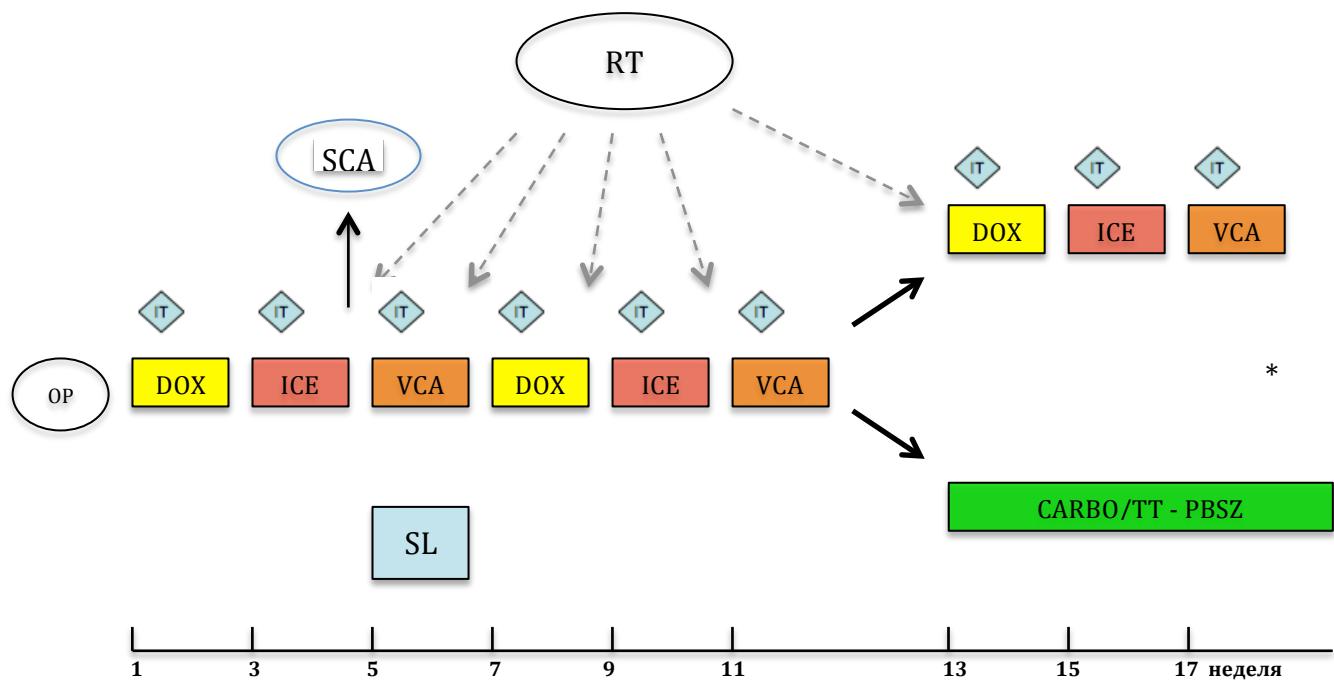
Поскольку интенсивность лечения и его частотность имеет важное значение при лечении рабдоидных опухолей, поддержка с помощью Г-КСФ является предпочтительной по сравнению с уменьшением дозы. Рекомендуемая доза составляет 5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{сут}$ в виде подкожной инъекции один раз в день. Согласно правилам, Г-КСФ должен быть приостановлен за 24 часа до и после химиотерапии. Никаких данных о том, можно ли назначать Г-КСФ одновременно с винクリстином, нет.

Поддерживающая терапия:

В случаях рецидива болезни в конце лечения применение поддерживающей терапии должно быть рассмотрено и обсуждено вместе с координатором исследования.

I.4.1 Схема химиотерапии

ATPO < 18 мес.



RT

при первой возможности, кроме детей младше 18 мес.
(отложить прием DOX и актиномицина-D, заменить на ICE и VC)

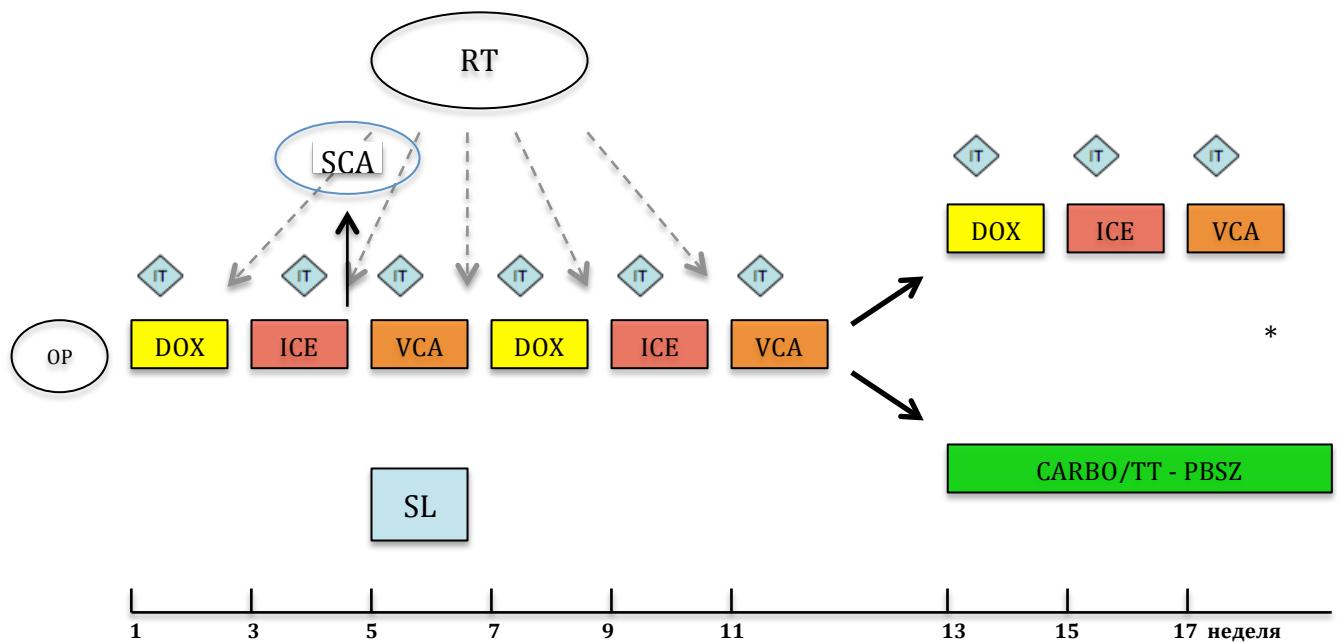
SL

следует рассмотреть необходимость проведения повторной операции после каждого цикла

* в некоторых случаях может быть рассмотрено проведение поддерживающей терапии

Рис. I.5: ATPO< 18 мес.

АТРО < 18 мес.



RT

при первой возможности, кроме детей младше 18 мес.
(отложить прием DOX и актиномицина-D, заменить на ICE и VC)

SL

следует рассмотреть необходимость проведения повторной операции после каждого цикла

- в некоторых случаях может быть рассмотрено проведение поддерживающей терапии

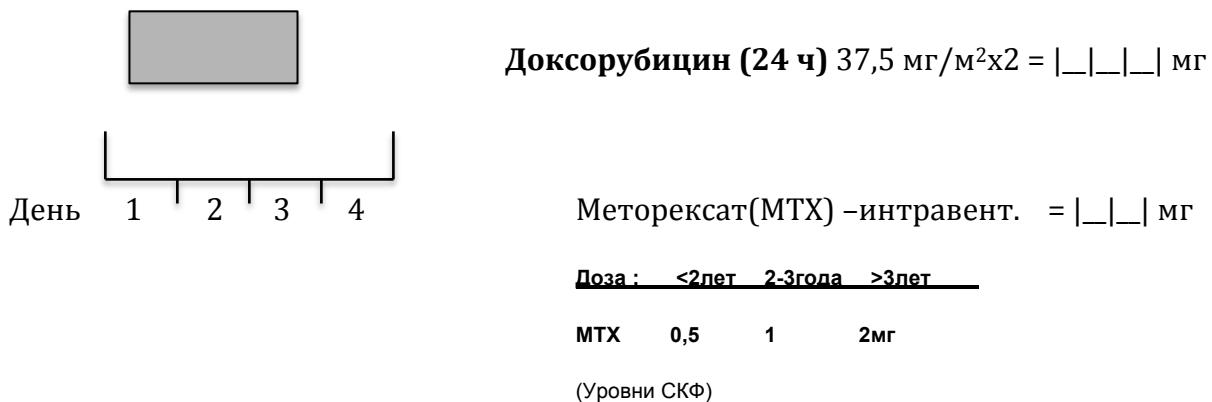
Рис. I.6: Стандартная терапия > 18 мес.

Сокращения:

OP – хирургическая операция или первичная биопсия, SL – повторная операция, DOX – доксорубицин, ICE – ifosfamide, carboplatinum, etoposide, VCA – vinorelbine, cyclophosphamide, actinomycin-D, SCA – аферез стволовых клеток, IT – интратекальная химиотерапия, RT – лучевая терапия, Carbo/TT – PBSC – высокодозная химиотерапия с карбоплатином/тиотепой.

I.4.2 Химиотерапия

Вес = _____ кг	DOX (ATRO)	Больница:
Рост = _____ см		Имя: _____
ППТ = _____ м ²		Дата рожд.: _____



Отправьте отчет о токсичности по СТС!!!

Дата

подпись

отправьте экземпляр в локальный исслед.центр
или международному координатору
Проф. д-р М. Фрювальд, Аугсбург

Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг! Дозировка в мг/кг: (Доза/м ² поделенная на 30 x кг от массы тела)
--

Рис. I.7: график приема DOX

День	Доксорубицин	Интравентрикулярная терапия
1	37,5 мг/м ²	MTX
2	37,5 мг/м ²	MTX
3		MTX
4		MTX
Суммарная доза за цикл	75 мг/м ²	Доза зав-т от возраста

Таблица I.5: Доксорубицин

Интравентр. терапия должна быть применена до лучевой терапии и не одновременно или после лучевой терапии!

Зависящая от возраста доза (получаемая через резервуар Рикхама)

Доза в мг	<2 лет	2-3 года	3>лет
MTX	0,5 мг	1мг	2мг

См. также указания по применению МТХ 1.4.3.

Вес = _____ кг
 Рост = _____ см
 ППТ = _____ м²

ICE (ATRO)

Больница:

Имя: _____

Дата рожд.: _____



Ифосфамид интраперитонеально (1 ч.) 2000 мг/м² x 3 = |_____| мг/сутки
 с МЕСНОЙ:
 2.000 мг/м² с гидратацией 3.000 мл/м²/день



Карбоплатинум (1 ч) 500 мг/м² = |_____| мг



Этопозид (1 ч) 100 мг/м² = |_____| мг/сутки

Меторексат(MTX) -интравент. = |____| мг

Доза: <2лет 2-3года >3лет

MTX 0,5 1 2мг

День | 1 | 2 | 3 | 4 |

(Уровни СКФ)

|_____| |_____|
Дата

Отправьте отчет о токсичности по СТС!!!

подпись

отправьте экземпляр в локальный исслед.центр
 или международному координатору
 Проф. д-р М. Фрювальд, Аугсбург

Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
 Дозировка в мг/кг: (Доза/м² поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. I.8: График приема ICE

День	Ифосфамид	Карбоплатинум	Этопозид	Интравентрикулярная терапия
1	2000 мг/м ² более 1 ч.	500 мг/м ² более 1 ч.	100 мг/м ² более 1 ч.	MTX
2	2000 мг/м ² более 1 ч.		100 мг/м ² более 1 ч.	MTX
3	2000 мг/м ² более 1 ч.		100 мг/м ² более 1 ч.	MTX
4				MTX
Суммарная доза за цикл	6000 мг/м ²	500 мг/м ²	300 мг/м ²	Зависит от возраста

Табл. I.6: ICE: Ифосфамид/Карбоплатин/Этопозид

Этопозид может быть замещен этопозидфосфатом, если необходимо. Используемая дозировка – 114 мг/м² этопозидфосфата в качестве эквивалентной дозы этопозида (100 мг).

Интравентр. терапия должна быть применена до лучевой терапии и не одновременно или после лучевой терапии!

Зависящая от возраста доза (получаемая через резервуар Рикхама)

Доза в мг	<2 лет	2-3 года	3>лет
MTX	0,5 мг	1мг	2мг

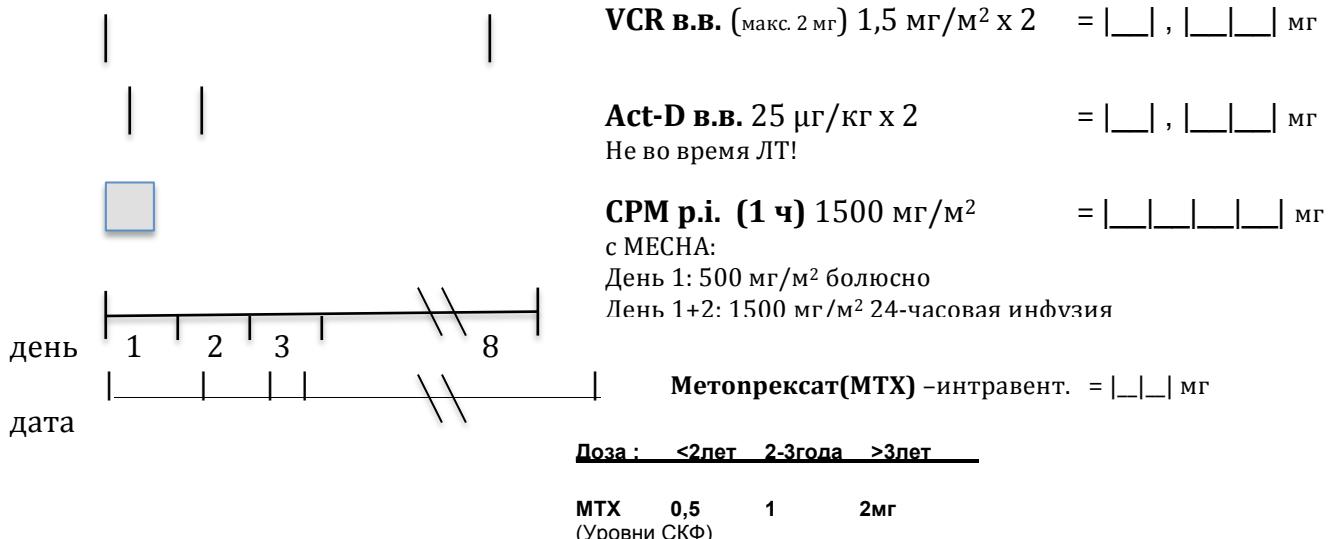
См. также указания по применению МТХ 1.4.3.

Вес = _____ кг
 Рост = _____ см
 ППТ = _____ м²

VCA (АТРО)

Больница:

Имя: _____
 Дата рожд.: _____



Отправьте отчет о токсичности по СТС!!!

подпись
 отправьте экземпляр в локальный исслед.центр
 или международному координатору
 Проф. д-р М. Фрювальд, Аугсбург

Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
 Дозировка в мг/кг: (Доза/м² поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. I.9 График приема VCA

День	Винкристин	Циклофосфамид	Актиномицин-D	Интравентрикулярная терапия
1	1,5 мг/м ² макс. 2 мг	1500 мг/м ² более 1 ч.	25 µг/кг	MTX
2			25 µг/кг	MTX
3				MTX
8	1,5 мг/м ² макс. 2 мг			
Суммарная доза за цикл	3,0 мг/м ² макс. 6 мг	1500 мг/м ²	50 µг/кг	Зависит от возраста

Таблица III.4: VCA: Винкристин/Циклофосфамид/Актиномицин-Д

Дозу циклофосфамида можно увеличить до 1800 мг/м², если позволяет состояние пациента после первого применения!!!

Интравентр. терапия должна быть применена до лучевой терапии и не одновременно или после лучевой терапии!

Зависящая от возраста доза (получаемая через резервуар Рикхама)

Доза в мг	<2 лет	2-3 года	3>лет
MTX	0,5 мг	1мг	2мг

См. также указания по применению МТХ 1.4.3.

Начало исследования:

Запланированный интервал после первого дня введения препаратов составляет 14 дней. Если придерживаться плана невозможно, следующий элемент должен начинаться как можно скорее после регенерации.

Необходимые предварительные требования:

- Удовлетворительное общее состояние
- Отсутствие признаков инфекции
- Отсутствие признаков нарушения ликвородинамики
- Сердечная деятельность: Эхо-КГ (фракция укорочения $>28\%$) или радиоизотопная вентрикулография (фракция выброса левого желудочка $>50\%$)
- Гемоглобин: $> 8 \text{ г/л}$
- тромбоциты: $> 80.000/\text{мм}^3$ (или показатель постоянного возрастания)
- нейтрофилы: $> 1000/\mu\text{l}$ (или показатель постоянного возрастания)
- скорость клубочковой фильтрации: $> 70 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ или удовлетворительная почечная функция
- моча: отсутствие гематурии

Гидратация: 3000 мл/ $\text{м}^2/\text{д}$, 24-часовое восполнение потери жидкости до дня 4 (включительно).

Начинайте инфузию за 6 часов до применения карбоплатина.

Рекомендации по составу 1000мл раствора

Glucose 5%	480 мл
NaCl 0,9%	480 мл
KCl 7,45%	30 мл
Ca-Gluconat 10%	10 мл

Добавьте Magnesium 3 ммоль/л.

Применение месны:

День 1: MESNA 500 $\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно как короткая инфузия или болюс

День 1: MESNA 1.500 $\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно непрерывная инфузия в течение 24 часов

День 2: MESNA 1.500 $\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно непрерывная инфузия в течение 24 часов
(День 2 может быть пропущен в случае детей старше 3 лет)

Г-КСФ: Г-КСФ начинается на день 5

Доза: 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{день}$ подкожная инъекция

Регулирование дозы в случае высокой токсичности

СТСАЕ- критерии общей терминологии неблагоприятных явлений

<i>Фебрильная нейтропения или инфекция</i>	СТСАЕ степень 4, возможно степень 3	ифосфамид и сокращение дозы этиленоксида до 2/3
<i>Мукозит</i>	СТСАЕ степень 4, возможно повторно степень 3	сокращение дозы этиленоксида на 50% сокращение дозы доксорубицина 20%
<i>Почки: гломерулярная функция</i>	креатинин > 1,5 x исходное значение или клиренс креатинина <70 мл/мин/ 1,73м ²	Отложить элемент на 1 неделю; если нет выздоровления: без дальнейшей замены ифосфамида на циклоfosфамид
<i>Почки: тубулярная функция</i>	СТСАЕ степень 2 СТСАЕ степень 3/4	возможно сокращение ифосфамида на 20% без дальнейшей замены ифосфамида на циклоfosфамид
<i>Гематурия</i>	Показатель устойчивости положительный во время применения ифосфамида 2 x микрогематурия во время приема ифосфамида СТСАЕ > степень 2 СТСАЕ степень 3/4	удвоить МЕСНА МЕСНА болюсно 600 мг/м ² , затем инфузия МЕСНА с удвоенной дозой. Если сохраняется: остановить использование ифосфамида Остановить применение ифосфамида, увеличить инфузию Месны вдвое свяжитесь с координатором клинического исследования
<i>Нейротоксичность</i>	СТСАЕ > степень 2	см. ниже БЕЗ ДАЛЬНЕЙШЕГО

	СТСАЕ степень 4	ПРИМЕНЕНИЯ ИФОСФАМИДА!
<i>Кардиотоксичность</i>	ФУ < 28% or ФВЛЖ < 50% Острая кардиотоксичность	повторить обследование через одну неделю, если нет улучшений: без дальнейшего применения доксорубицина остановить инфузию доксорубицина

Таблица I.8: Изменения дозы в случае высокой токсичности

Центральная нейротоксичность:

В случае появления центральной нейротоксичности степени 3 или 4 по СТС (сонливость > 30% времени, дезориентация /галлюцинации / эхолалия/ персеверация/ кома, или припадки, при которых меняется сознание, если они продолжительные, повторяющиеся и трудноконтролируемые), следует принять к рассмотрению:

- Использование метиленового синего (methylthionin) 50 мг внутривенная инфузия
- Продлить инфузию ifosfamide до 4-8 часов во время следующего применения, проводить инфузию метилен синего 50 мг 3 раза ежедневно.
- В следующем курсе применять метиленовый синий одну дозу, объемом 50 мг за 24 часа до ifosfamide. При введении ifosfamide давать метиленовый синий три раза в день ежедневно, как описано выше (см. Николао и Джиметто, Онкология 2003, 65 [12]: 11-16 для дальнейшей информации).
- Если повторно возникает центральная нейротоксичность 3 или 4 степени, следует рассмотреть приостановку ifosfamide и его замену на циклофосфамида 1500 мг/м² ППТ
- В качестве альтернативы может назначаться пирацетам 100мг/кг с профилактической (каждые 6 часов) или лечебной целью (каждые 4 часа)

I.4.3 Интравентрикулярная химиотерапия (через резервуар Рикхама) для пациентов с ATPO

Интравентрикулярная терапия должна применяться только перед лучевой терапией и НЕ будет совпадать по времени с последующей лучевой терапией!

Применение в курсе 1-9: DOX/ICE: день 1-4; VCA: день 1-3
Доза МТХ зависит от возраста:

Доза в мг	< 2 лет	2-3 года	> 3 лет
MTX	0,5 мг	1 мг	2 мг

Необходимые условия:

- Отсутствие инфекций ЦНС
- Тромбоциты > 30.000/ μ л
- Отсутствие нарушений ликвородинамики
- Уровень метотрексата в спинномозговой жидкости < 5 μ моль/л
- Отсутствие вентрикуло-перитонеального /вентрикулоатриального шунта (за исключением M+)
- белок в спинномозговой жидкости < 80 мг/дл

!!! НЕ применяйте другие лекарственные препараты интравентрикулярно !!!

Интракальная инъекция должна производиться опытным врачом в стерильных условиях. Мaska для лица, стерильные перчатки и стерильная спецодежда обязательны. Пациенты должны находиться в полусидячем положении (45°) и надеть маску для лица. Как правило, кожа около места инъекции должна быть очищена стерильным раствором, например при помощи повидон-йодина, по меньшей мере три раза. В случае резервуара Оммайя спинномозговая жидкость должна быть откачана из системы путем сжимания 6 раз. Следует повторить данную процедуру после инъекции и удаления иглы.

Процедура получения спинномозговой жидкости для определения содержания метотрексата (MTX) и проведения инъекции:

1. аспирируйте 2 мл СМЖ для промывания после MTX-инъекции (приблизительно 4 мл в случае резервуара Оммайя)
2. аспирируйте 2 мл СМЖ для измерения уровня MTX и белка, в день 1 дополнительно 4 мл СМЖ для цитологии
3. наполните 2-мл шприц, содержащий MTX, спинномозговой жидкостью
4. введите MTX
5. введите 2 мл СМЖ, взятой вначале (приблизительно 4мл в случае резервуара Оммайя)

День 2: не производить MTX-инъекцию пока уровень MTX < 5 μ моль/л!!!!
2 пункции резервуара в один день (день 2)!!!!

!!! В случае повышенного содержания MTX свяжитесь с научно-практическим центром !!!

Во-первых, должны быть исключены лабораторные и индивидуальные ошибки, особенно если нет признаков остановки в циркуляции СМЖ, и ребенок находится в хорошем клиническом состоянии. Ошибки могут быть допущены особенно при использовании резервуара Оммайя из-за непроизведенного откачивания MTX из системы перед забором СМЖ. Уровень MTX должен быть измерен повторно после забора 4 мл СМЖ.

Если наблюдается **токсичность**, возникшая не вследствие ошибочных измерений (напр., МТХ после 48 часов > 5ммоль/л), немедленно принять меры по оказанию первой помощи:

1. Экстрагирование по меньшей мере от 20 до 30 мл СМЖ
2. Дальнейшие меры в зависимости от степени интоксикации:

-лейковорин внутривенно – **НЕ** в вентрикулярную систему или позвоночный канал из-за токсичности
- дексаметазон внутривенно/перорально
- вентрикуло-люмбарное шунтирование для промывания с помощью NaCl
-интравентрикулярное применение карбоксипептидазы

3. Свяжитесь с научно-практическим центром

При низком уровне СМЖ можно рассмотреть увеличение дозы МТХ.

В случае повторного появления минимального уровня МТХ < 0,25 мкмоль/л в течение одного курса, доза во время **следующего курса** может быть увеличена **максимум на 50%** (напр., 0.5→ мг 0.75 мг; 1 мг→ 1.5 мг).

Не следует превышать максимальную дозу 2 мг.

Если применяется увеличенная доза, последующую следует вводить, если уровень МТХ находится на нормальном уровне < 5 мкмоль/л.

Если есть возможность провести лучевую терапию в ранний срок в течение лечения (напр., с первым курсом ICE), терапия ЦНС может быть проведена путем люмбального доступа и в единичных дозах. В этих случаях можно избежать имплантации резервуара Оммайя или Рикхама. Для получения рекомендации, пожалуйста, свяжитесь с центром Регистра.

Примеры дозировки путем люмбального доступа, которая зависит от возраста:

Доза в мг	1-2 года	2-3 года	> 3 лет
MTX	8 мг	10 мг	12 мг

I.4.4 Метод высокодозной химиотерапии

Сбор стволовых слеток:

Сбор стволовых клеток может быть произведен после первого элемента ICE. При необходимости его можно произвести повторно после второго элемента ICE.

Примиривание клеток-предшественников гемопоэза из периферической крови с Г-КСФ, напр., 10μг/кг/д Г-КСФ рекомендуется вводить спустя 24 часа после последней дозы химиотерапии до завершения сбора. Аферез можно начать через три дня.

- Должна быть собрана сумма по меньшей мере двух элементов, содержащих 3×10^6 CD34+ клетки/кг каждый.

- Сбор стволовых клеток должен быть произведен в соответствии с рекомендациями Международного общества гематотерапии и трансплантационной инженерии.

Одна из аликовот требуется для высокодозной химиотерапии, вторая требуется в качестве запасного варианта.

Циклофосфамид для сбора стволовых клеток:

В большинстве случаев данное лечение не рекомендовано для всех пациентов, но может проводиться в случаях с затруднительной активацией стволовых клеток.

- Гидратация: 3000 мл/м²/д в течение 24 часов
- МЕСНА 1300 мг/м² путем внутривенного болюсного введения до применения циклофосфамида
- Циклофосфамид 4000 мг/м² в течение 4 часов путем короткой инфузии
- МЕСНА 4000 мг/м²/д в течение 24 часов

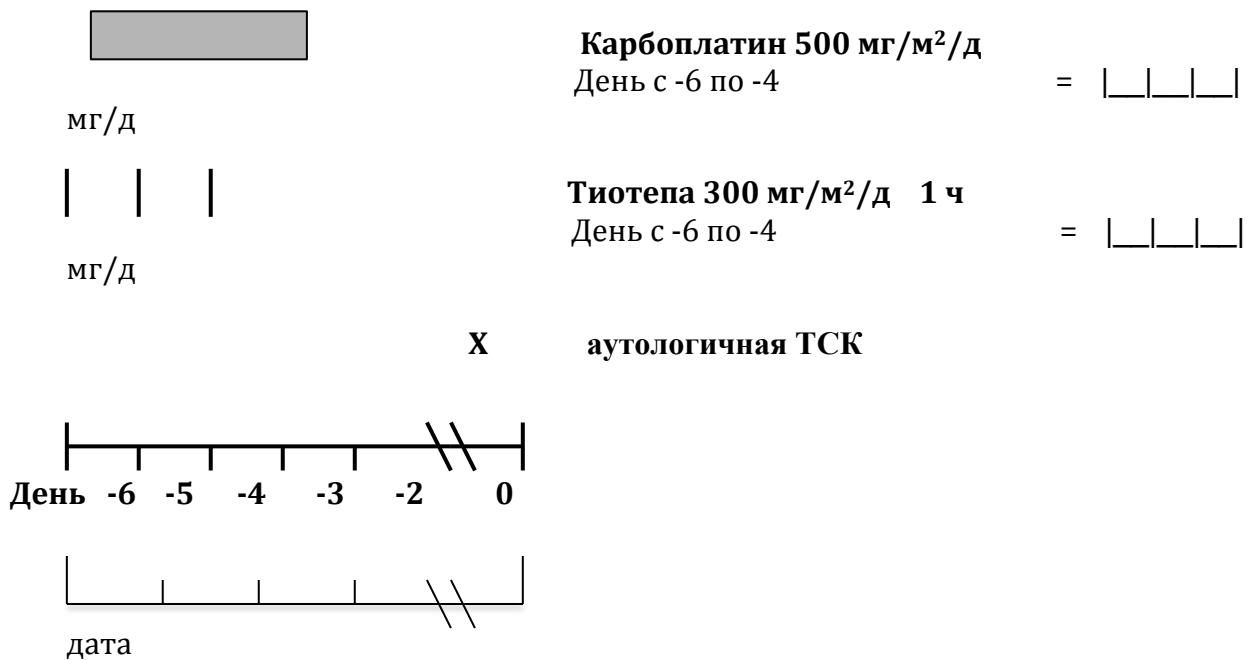
Необходимые предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние здоровья
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков нарушений ликвородинамики
- сердечная деятельность: Эхо-КГ (фракция укорочения >28%) или радиоизотопная вентрикулография (фракция выброса левого желудочка >50%)
- Гемоглобин: > 8 г%
- Тромбоциты: > 100.000/мм³
- Нейтрофилы: > 1000/мл
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ): > 70 мл/мин/1,73м²

Вес =	кг
Рост =	см
ППТ =	м^2

АТРО
Высокая доза: Carbo/Thio
(Карбоплатин/Тиотепа)

Больница:
Имя:
Дата рожд.:



Г-КСФ: 150 $\mu\text{и}/\text{м}^2/\text{д}$ или 5 $\mu\text{и}/\text{кг}/\text{д}$ подкожно день+5 до ANC (абсолютное число нейтрофилов) > 1000 μk в течение 3 дней

Рис. I. 10 Высокодозная терапия Carbo/Thiotepa

День	Карбоплатин	Тиотепа	СКПК
-6	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² 1ч	
-5	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² 1ч	
-4	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² 1ч	
-3			
0			X
Суммарная доза за цикл	1500 мг/м ²	900 мг/м ²	

Таблица I.9: Высокодозная терапия Carbo/Thiotepa (Карбоплатин/Тиотепа)

Необходимые предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние здоровья
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков нарушений ликвородинамики
- сердечная деятельность: Эхо-КГ ($\Phi\text{У}>28\%$) или радиоизотопная вентрикулография ($\Phi\text{ВЛЖ}>50\%$)
- Гемоглобин: $> 8 \text{ г\%}$
- Тромбоциты: $> 100.000/\text{мм}^3$
- Нейтрофилы: $> 1000/\mu\text{l}$
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ): $> 70 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$
- Моча: отсутствие гематурии

Гидратация: 3 000 мл/м²/д, 24 ч, день -6 до -2

Г-КСФ: 150 $\mu\text{г}/\text{м}^2/\text{д}$ или 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{д}$ подкожно день +5 до того момента, как ANC (абсолютное число нейтрофилов) > 1000 в течение 3 дней

Поддерживающая терапия:

- Замена препаратов крови
- Ранняя аналгезия опиоидными средствами
- Парентеральное питание с заменой витамина К
- Назогастральный зонд для замены энтеральной жидкости день -1
- Противомикробная профилактика, антимикотики, уотrimoxazol, ацикловир

I.5 Метод лучевой терапии в случае пациентов с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью (АТРО)

Оптимизация расчета времени (тайминга), дозиметрия и объем облучаемых тканей являются важными аспектами в рамках терапевтического подхода к детям с рабдоидными опухолями.

Расчет времени (тайминг):

1. Дети младше 18 месяцев должны проходить облучение только в случае исключительных обстоятельств (локализованная небольшая опухоль, возможна терапия протонными пучками)
2. Дети в возрасте 18 месяцев и старше должны пройти облучение как можно скорее.
3. В случае первично метастазированного заболевания лучевая терапия может быть отложена до конца интенсивной химиотерапии (после элемента 9). Могут возникать другие особые обстоятельства, такие как прогрессирующее заболевание, когда лучевая терапия может проводиться в любое время
4. В случае младенцев и детей младше 18 месяцев радиотерапия может быть отложена до того момента, когда ребенок достигнет необходимого возраста, или после элемента 9.

Текущие данные об АТРО предполагают, что при опухолях с лептоменингеальной диссеминацией консервативная лучевая терапия может быть успешной. Подобные примеры могут обсуждаться с соответствующим лучевым терапевтом.

Рекомендации по лучевой терапии АТРО

Согласно доступной информации лучевая терапия является важным компонентом лечения пациентов с АТРО (см. введение). Учитывая международную базу данных и регистр НИТ, можно дать рекомендацию, которая фактически соответствует рекомендациям из испытаний НИТ 91 или НИТ 2000. Международные данные, включая немецкие данные, достигли 2-го и 3-го уровня доказательства согласно Вульфу и соав., 1990. Таким образом, можно дать следующие рекомендации:

1. *Локализованное заболевание супратенториальное или инфратенториальное (M_0 согласно Чангу), возраст ≥ 18 месяцев.*

Лучевая терапия обширного участка опухоли в соответствии с КТ-планированием. Суммарная доза и фракционирование 5 x 1.8 Гр в неделю, 54.0 Гр РТВ согласно ICRU 50/62.

Объем облучаемых тканей

Объем облучаемых тканей должен включать область опухоли после проведения операции и химиотерапии, включая потенциально резидуальную опухоль, показанную на КТ или Т1-Т2 МРТ после применения контраста. Должны быть соблюдены границы безопасности размером 1 см (СТВ клинический объем мишени). Анатомические границы вместе с первоначальной опухолью должны быть включены в планируемый объем облучаемых тканей. Определение «предположительный объем мишени» должно учитывать точность используемой техники. Как правило, должны быть включены дополнительные границы безопасности от 5 мм до 1 см. Должны быть соблюдены анатомические границы. Настоятельно рекомендуется рассматривать этот объем конформно (включая некомпланарные лучи). Распределение облучения на участках должно быть выбрано

таким образом, чтобы обеспечить высокий коэффициент соответствия и минимизировать дозу облучения органов, подверженных риску.

Новые технологии, такие как МИЛТ (модулированная по интенсивности лучевая терапия) и протонная терапия, должны рассматриваться и обсуждаться с национальными представителями в области лучевой терапии.

Органы, подверженные риску

Отмечаются следующие органы:

Весь головной мозг, ствол головного мозга, спинной мозг, хрусталик глаза, зрительные нервы, хиазма/перекрест зрительных нервов, гипофиз, внутреннее ухо. Рекомендуется изображение височных долей, гиппокампа и зубного ряда.

Облучение спинного мозга ниже уровня первого шейного позвонка не должно превышать 50 Гр.

2. Пациенты с метастатическим заболеванием (M1 to M3 согласно Чангу, возраст от >18 месяцев до 3 лет)

Лучевая терапия всей краноспинальной оси должна назначаться в стандартной фракционированной дозе 1 x 1.6 Гр ежедневно, 5 раз в неделю к суммарной дозе 24.0 Гр.

Дополнительная доза облучения, направленная на первичную локализацию опухоли

Первичная локализация опухоли будет получать облучение в суммарной дозе 54.6 Гр со стандартным фракционированием 1 x 1.8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю.

Подробности касательно объема облучаемых тканей соответствуют информации об облучении только очага опухоли.

Дополнительная доза облучения, направленная на спинномозговые метастазы.

Доза облучения, направленная на ограниченные солидные спинальные метастазы, должна быть увеличена до суммарной дозы 49.2 Гр (для спинальных распространений очагов в соответствии с первичным состоянием до химиотерапии), фракционирование 1 x 1.8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю. Границы безопасности в продольном расширении -1 см.

При диффузном спинальном распространении не должна превышаться суммарная доза 35.2 Гр в данной возрастной группе (< 3 лет).

Дополнительная доза облучения, направленная на внутричерепные метастазы.

Доза облучения, направленная на ограниченные/очерченные/контурированные солидные интракраниальные/ внутричерепные метастазы, должна быть увеличена до суммарной дозы 49.2 Гр (для некоторых распространений метастазов в соответствии со снимками, сделанными после химиотерапии), фракционирование 1 x 1.8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю. Поля безопасности -1 см.

3. Пациенты с метастатическим заболеванием (M1 to M3 согласно Чангу, возраст > 3 лет)

Проводится стандартно фракционированная лучевая терапия краноспинальной оси 1 x 1.6 Гр, 5 раз в неделю до суммарной дозы 35.2 Гр. Лучевая терапия в области опухоли может

содержать дополнительную дозу до 55.0 Гр при проведении 1 x 1.8 Гр ежедневно, 5 раз в неделю. Принципы действий аналогичны вышеизложенным.

Суммарная доза в верхнем шейном отделе спинного мозга не должна превышать 50.0 Гр. Если опухоль по-прежнему остается на контрольном МРТ снимке после 45.0 Гр, можно применить дополнительную дозу до 59.4 Гр для остаточных явлений болезни при соблюдении полей безопасности размером максимально 5 мм.

Документация лечения должна быть оформлена в соответствии с рекомендациями, перечисленными в протоколе НПТ 2000.

Энергия

Краниальные (весь мозг) области нужно лечить мегавольтными протонами с мощностью в диапазоне 4-6 мВ. Нужно избегать мощность выше 6 мВ из-за недостаточной дозы для боковой оболочки головного мозга в результате эффекта нарастания дозы. Протоны с энергией 4-6 мВ будут, как правило, использованы для облучения позвоночника, а электроны с подходящей мощностью могут быть использованы в качестве альтернативы.

Перерывы

Перерывы не запланированы. По мере возможности следует избегать задержек в связи с работой машинного оборудования и запланированных отпусков.

Техника лучевой терапии. Краниоспинальное облучение

Клинический объем облучаемых тканей при краноспинальной лучевой терапии (CSA-RT) включает весь головной мозг, а также спинной мозг и текальный мешок.

Объем всего головного мозга

Объем облучаемых тканей всего головного мозга должен расширяться спереди, чтобы включать всю лобную долю большого мозга и область ситоподобной пластиинки. Чтобы включить в объем облучаемых тканей решётчатовидную ямку, учитывая дополнительное соответствующее поле для планируемого лечебного объема мишени, край поля (т.е. геометрический край защитного блока) во многих случаях будет содержать линзы. Геометрический край защитного экрана на пленке должен выступать по крайней мере на 0,5 см ниже решётчатой пластиинки и по меньшей мере на 1 см ниже основания черепа (следует обращать особое внимание на поле вокруг нижней части височных долей). Граница между экраном и передним краем верхнего позвонка должна составлять 0,5 см. Нижняя граница краниальных областей должна точно совпадать с верхней границей спинальной области. Области соединения примыкающих полей должны передвигаться ежедневно или еженедельно (техника перемещения областей соединения).

Объем шейного отдела позвоночника

По возможности объем шейного отдела позвоночника включается в латеральные краниальные поля с расположением соединения между краниальным и спинальным полем как можно ниже. Это рекомендуется во избежание сильного облучения тироидной ткани, которую защищают путем ее экранирования в пределах «объема шейного отдела позвоночника».

Спинальное поле должно протягиваться выше, чтобы образовать четкое соединение с нижними границами краниоцервикальных полей.

Объем дорсолюмбального отдела позвоночника

Нижний предел спинного объема облучаемых тканей должен определяться с помощью визуализации нижней границы текального мешка на спинной МРТ и протягиваться вниз хотя бы до нижней границы второго крестцового позвонка.

Ширина спинного объема: целью является включить всё субарахноидальное пространство вместе с расширениями вдоль нервных окончаний вплоть до межпозвоночного отверстия. Спинной объем облучаемых тканей должен распространяться латерально, чтобы покрыть межпозвоночное отверстие. Дополнительная граница, как правило, размером 1,0 см на одной из сторон должна быть добавлена для планируемого лечебного объема мишени, и для этого должна быть подобрана соответствующая ширина поля. Не рекомендуется применять лопато-образное поле для лечения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Спецификация доз

Определение дозы

Все дозы должны быть установлены в соответствии с ICRU 50/ICRU 62

Исходная точка

Ложе опухоли: Доза должна рассчитываться на изоцентре.

Головной мозг: если облучение головного мозга проводится при помощи двух параллельно противоположных полей, доза рассчитывается на середине центральной оси или же на изоцентре.

Спинной мозг: при спинальном облучении доза должна рассчитываться вдоль центральной оси на глубину, достигающую заднего края тела позвонка.

В случае электронного облучения спинного мозга передний край объема облучаемых тканей (задняя часть тел позвонка) должна находиться в пределах 85% изодозы, и доза вдоль всей оси позвоночника должна скорректирована в соответствии с разнородностью тканей.

Равномерность дозы и контрольные ориентиры

Ложе опухоли:

Однородность +7%, -5% требуется относительно предписания (ICRU 50/62).

Спинной мозг

Максимальное варьирование дозы вдоль продольной оси позвоночника должна составлять от +7% до -5%. Может потребоваться компенсация тканей для поддержания равномерности дозы. Доза на уровне C5 и L3 должна быть записана.

Гистограмма доза-объем (ГДО)

Органы, подверженные риску

Следует отметить следующие органы:

Весь головной мозг, хрусталик, зрительные нервы, хиазма, гипофиз, внутреннее ухо, при CSA-ЛТ щитовидной железы. Рекомендуется контурирование височных долей, гиппокампа и зубного ряда. Для подробной информации - смотрите информационные формы по лучевой терапии.

Техническое оборудование

Фотонное облучение из линейного ускорителя должно применяться для ложа опухоли и краноспинальных полей.

Использование электронных спинальных полей будет допустимо при условии, что луч достаточной мощности обеспечит необходимое облучение всего объема облучаемых тканей, учитывая разнородность ткани, и области соединения фотонных краинальных полей и электронного спинального поля.

Протонная терапия

Доступ к протонному оборудованию на данный момент ограничен и будет ограничен в будущем. Но вследствие оптимизации дозиметрии больших интракраниальных объемов лучами протонов и высокого уровня длительной выживаемости у детей и подростков, прошедших данный вид терапии, протонная терапия может рассматриваться в качестве лечения. Решение должно быть принято национальным координатором по лучевой терапии и приведено в соответствие с национальным законодательством радиационной защиты.

Контакты:

Германия:

PD, Доктор медицины Beate Timmermann
Западнонемецкий центр протонной терапии Эссен (gGmbH)
Университетская клиника Эссен
Мюленбах 1
45147 Эссен
Телефон: 0049 - 201 - 723 - 1801
Факс: 0049 - 201 - 723 - 5169
Beate.Timmermann@uk-essen.de

Часть II:

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОГЛАСОВАННОЙ ТЕРАПИИ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОЧЕК
(РОП- рабдоидная опухоль почек)**

В большинстве случаев лечение рабдоидных опухолей вне ЦНС основывается на протоколах, подобных протоколам лечения саркомы. В настоящее время несколько исследовательских групп отбирают пациентов для испытаний, включая испытания по экстракраниальным рабдоидным опухолям, под управлением Европейской группы по исследованиям саркомы мягких тканей (EpSSG)(возглавляемой Б. Бреннаном) или под руководством Группы по изучению детской онкологии (COC), такие как испытание AREN0321 по лечению ренальных опухолей высокого риска.

Дальнейшие рекомендации представляют собой синтез опубликованной литературы и опыта экспертных групп. Его цель - дать рекомендации клиницистам, не отбирающим пациентов ни в одно из ранее указанных испытаний.

Ответственность за использование рекомендаций по лечению этого документа и принятие всех клинических решений лежит на лечащем враче.

II. 1 Диагностическая оценка

Базовое обследование

- Полная история болезни пациента
- Медицинский осмотр, включая осмотр нейропедиатром
- Вес, рост и площадь поверхности тела и пубертатный статус
- Состояние по Карнофски (KPS) или Лански
- Общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ сыворотки (электролиты, функциональная проба печени, тестирование функции почек)
- Группа крови
- Вирусный статус после переливания (гепатит А, В и С, ВИЧ, ЦМВ, парвовирус В19)
- расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или, если возможно, измерение СКФ
- анализ мочи: белок, микроглобулин- α_1 , креатинин, фосфат, вычисление тубулярной фосфатной реабсорбции и протеинурии за 24 часа

Первичное определение стадии

- Визуализация первичной опухоли: ультразвуковое и МРТ сканирование с измерением объема опухоли (для подробной информации см. главу II.2)
- Костная система: по возможности провести ПЭТ-КТ или же Тс-сканирование костей, МРТ участков, вызывающих подозрение при сканировании костей (для подробностей см. главу II.2)
- МРТ всего тела (см. ниже)
- СМЖ: оценка местных патологов и экспертов (научно-практический центр) только при неврологических синдромах или подозрительных явлениях на снимках черепа

Рекомендуется, чтобы визуализация проводилась менее чем за 28 дней до начала лечения. Требуется указание размеров опухоли. Данные будут рассматриваться централизованно (см. ниже). Подробные рекомендации по визуализации, в особенности по нейрорентгенологической, даны ниже. Ранняя послеоперационная визуализация (спустя 24-48 часов после нейрохирургической операции) поможет отделить границы послеоперационной резидуальной опухоли от неспецифических изменений в тканях после операции.

Обследование перед началом лечения

Рекомендуются следующие обследования перед началом лечения (в пределах 14 дней):

- Физический осмотр, включая осмотр нейропедиатром
- Вес, рост и площадь поверхности тела
- Состояние по Карнофски (KPS) или Лански
- Документация о дозах стероидов (если назначались) и любой гормонозаместительной терапии, противоэпилептической терапии или другом медикаментозном лечении, влияющим на поведение
- Общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ сыворотки (электролиты, функциональная проба печени, тестирование функции почек)
- ЭКГ, эхокардиограмма, аудиометрия или BERA
- Генетическое обследование детей с потенциальной предрасположенностью к рабдоидной опухоли, всех детей младше 2 лет с многоочаговыми, синхронными рабдоидными опухолями и если есть данные о генетических мутациях в родословной (напр., Ли-Фраумени ...)
(также см. главу 6.3 и рисунок 6.2)
- Исследование мочи на беременность для женщин репродуктивного возраста должен быть проведен в пределах 7 дней до назначения химиотерапии

В дополнение к этому, пациент/родители должны быть проинформированы обо всех аспектах любой терапии, включая обследования и все нормативные требования для информированного согласия. Письменное информированное согласие должно быть получено от обоих родителей (и от пациента, если это целесообразно) до начала лечения.

Перед каждой запланированной дозой химиотерапии

Проведенная в день 1 перед каждым циклом или в пределах 72 часов перед днем 1:

- Документация о сопутствующих препаратах (особенно использование стероидов, дозировка и продолжительность применения в течение и после лучевой терапии)
- Физический осмотр, неврологическое обследование, основные физиологические показатели, рост, вес (процентили)
- Состояние по Карнофски (KPS) или Лански
- ОАК и биохимический анализ сыворотки
- Визуализация/снимки (см. ниже)
- ЭКГ и эхокардиограмма перед применением элементов, содержащих антрациклины
- Тяжелые побочные эффекты будут оцениваться в соответствии с Критериями общей терминологии неблагоприятных явлений в течение лечения на постоянной основе.

Если цикл химиотерапии откладывается, только ОАК должен проводиться каждую неделю или за 72 часа до того дня, когда начнется лечение. Физический осмотр, включая неврологическое обследование, основные физиологические показатели, вес, оценку степени неврологической деятельности и состояние по Карнофски, должен быть проведен повторно в день фактического получения дозы (или за 72 часа до этого дня), если день получения дозы отложен более, чем на две недели.

- Рекомендуется **МРТ всего тела**, чтобы исключить наличие многоочаговой рабдоидной опухоли у всех пациентов. Если это невозможно, настоятельно рекомендуется проводить перечисленные ниже визуализирующие исследования. У пациентов с АТРО ответ и размеры объема опухоли лучше всего отражены на МРТ. Однако МРТ всего тела не заменяет МРТ определенных локализаций опухоли (лучшее решение). У пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью мягких тканей или рабдоидной опухолью почек этот контроль может проводиться при помощи эхографических методов, но рекомендуется использовать МРТ.
- **Эхокардиографическое обследование** рекомендуется проводить перед каждым элементом, содержащим антрациклины.
- В случае **прогрессирования опухоли** следует рассмотреть визуализацию других местоположений и потенциальные участки поражения (напр., почка при АТРО) из-за возможной предрасположенности к рабдоидной опухоли (см. «генетика»).

Исследование во время химиотерапии

См. рисунки II.1 – II.4

Европейский регистр рабдоидных опухолей – график обследований

Рабдоидная опухоль почки (RTK)/рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT) < 18 мес.

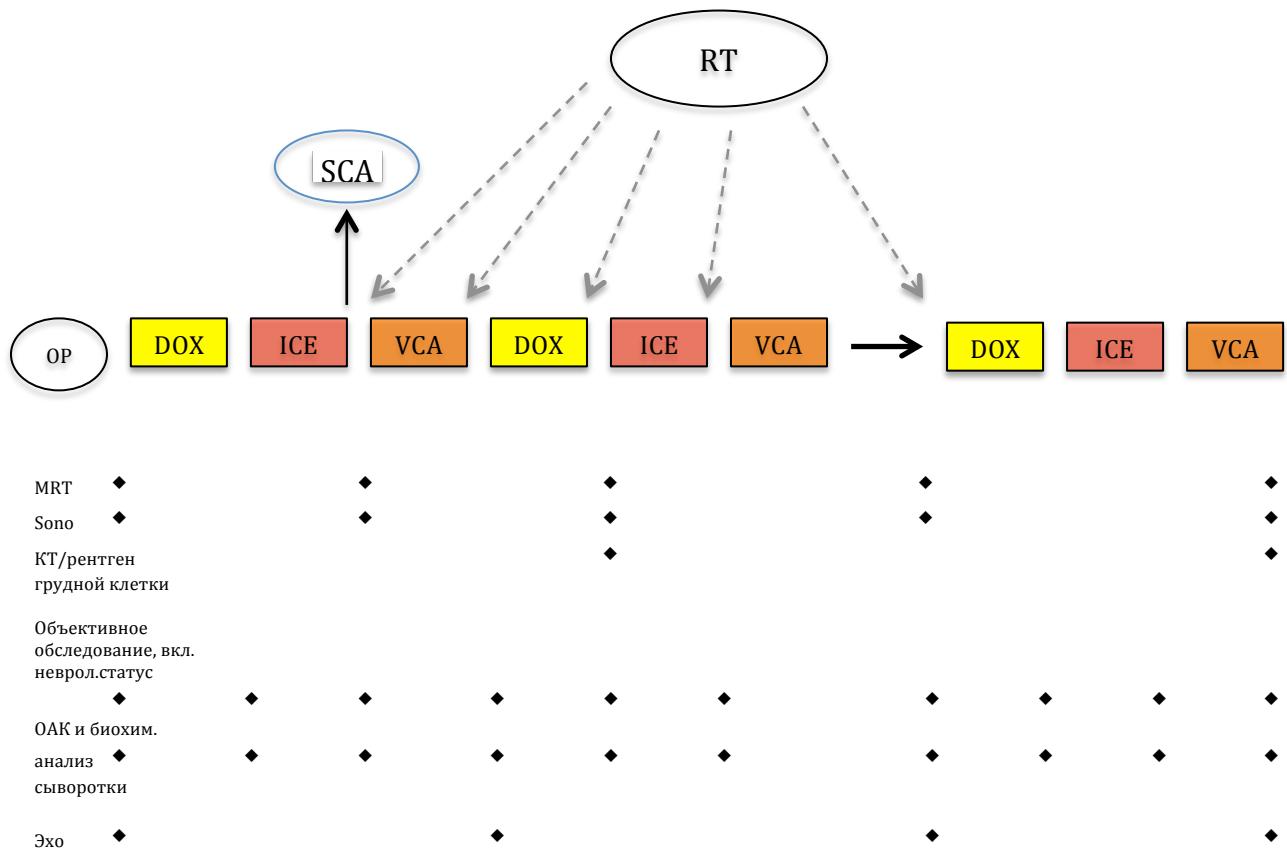


Рис. II.1: RTK < 18 месяцев: стандартная химиотерапия

Рабдоидная опухоль почки (RTK)/рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT) < 18 мес.

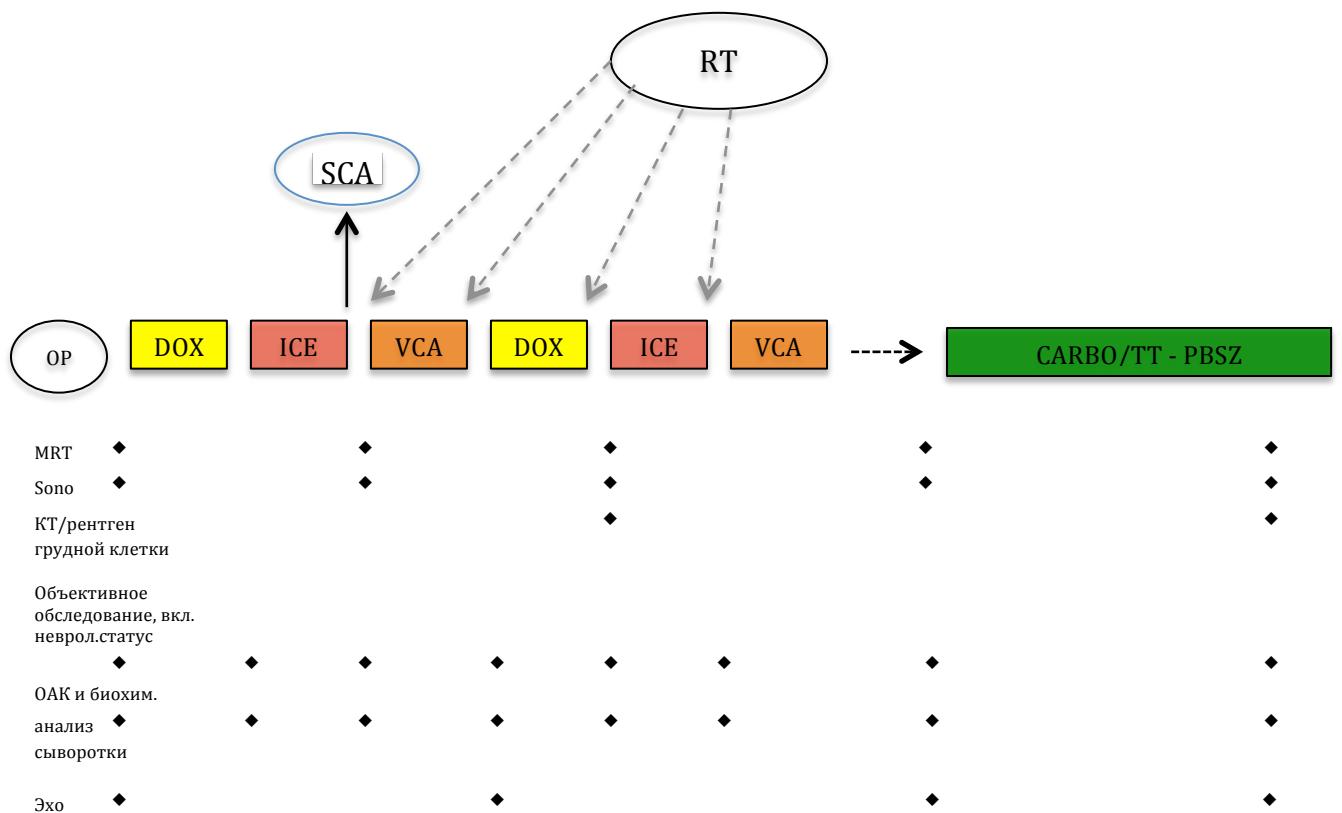


Рис. II.2: RTK < 18 месяцев: высокодозная химиотерапия

Рабдоидная опухоль почки (RTK)/рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT) > 18 мес.

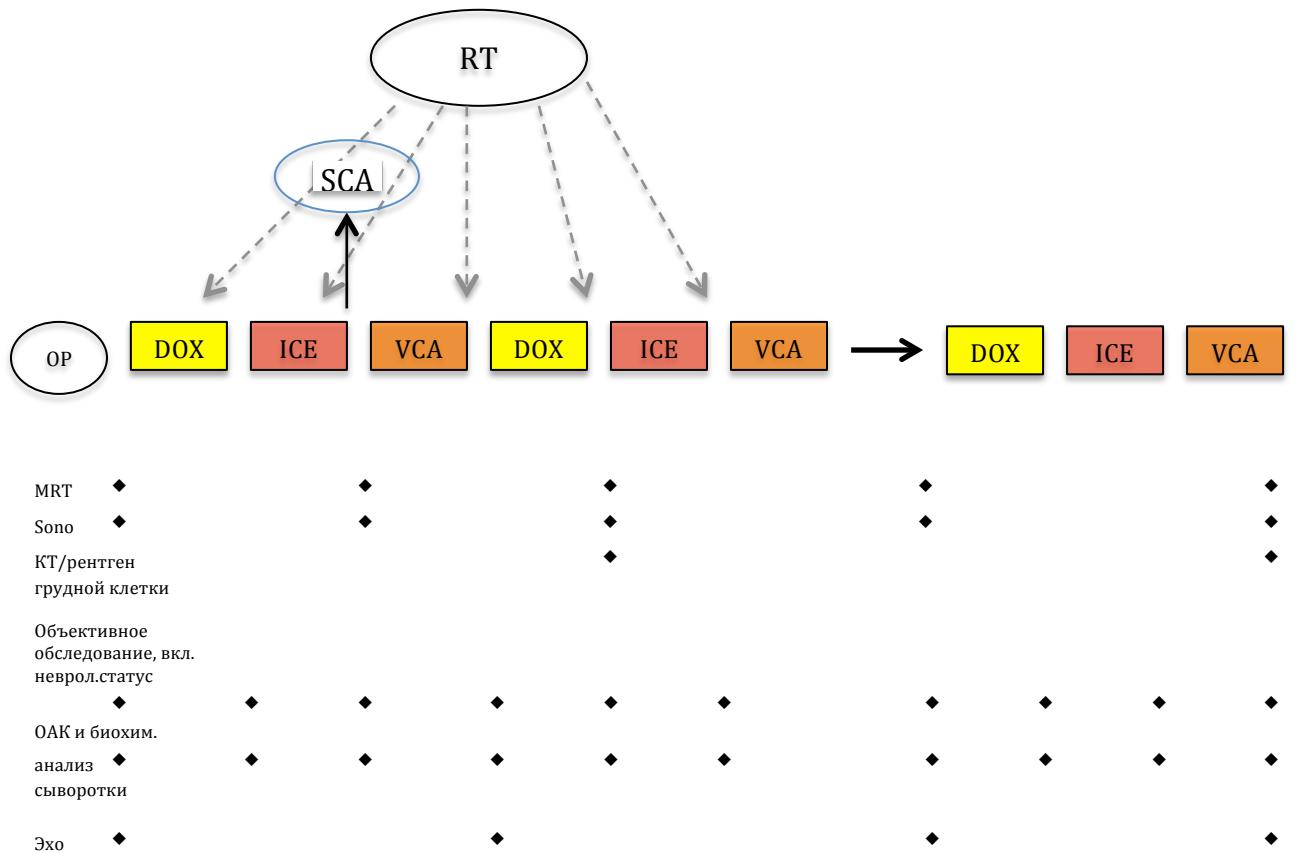


Рис. II.3: RTK > 18 месяцев: стандартная химиотерапия

Рабдоидная опухоль почки (RTK)/рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT) > 18 мес.

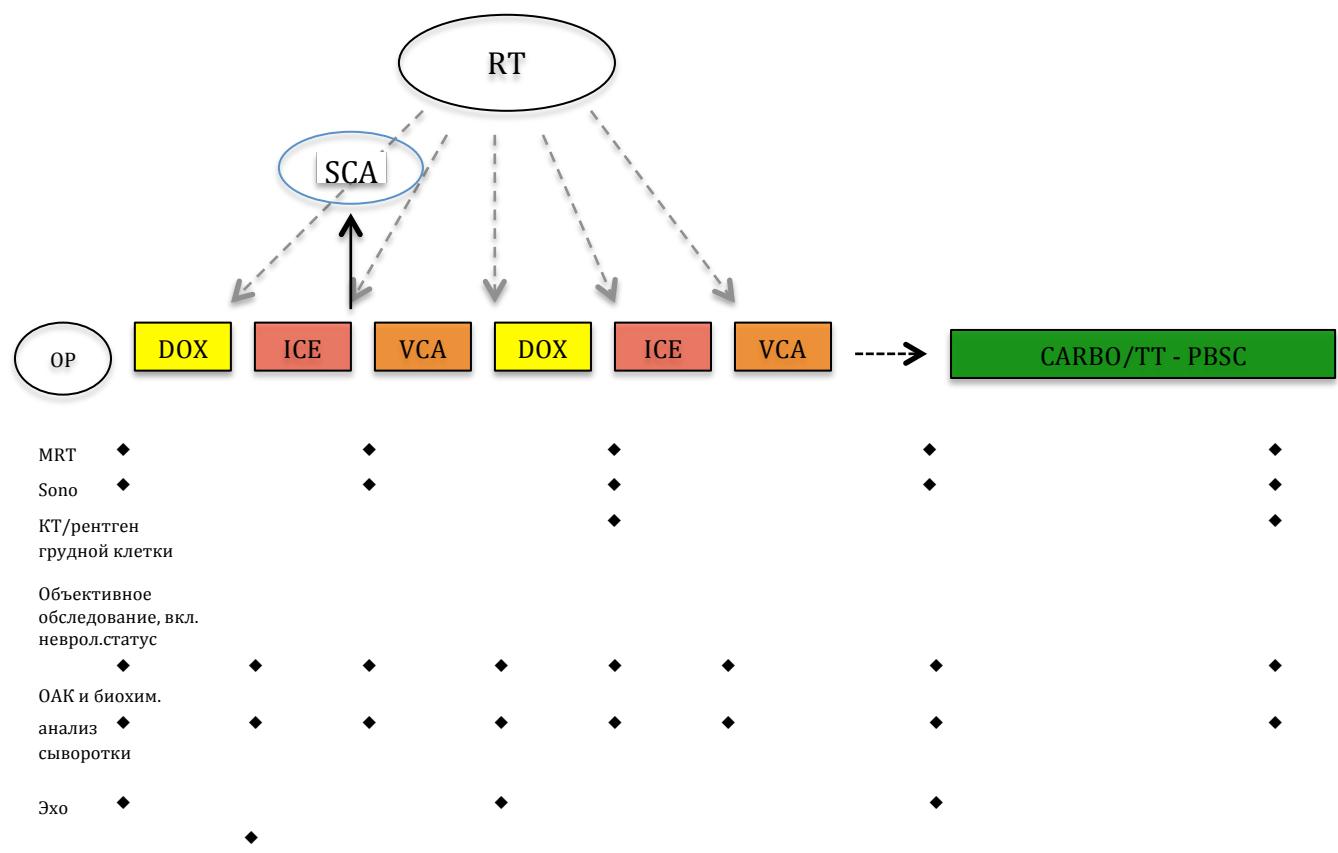


Рис. II.4: RTK > 18 месяцев: высокодозная химиотерапия

SCA – выделение стволовых клеток

RT – лучевая терапия

OP – по программе

Sono – сонография

Последующее наблюдение после окончания терапии

После окончания химиотерапии рекомендуют проводить обследования в соответствии со следующим планом:

	½ года после окончания терапии	3.-5. лет после окончания терапии	6.-10 лет после окончания терапии	Второе десятилетие после окончания терапии
Физический осмотр	1 раз в 2 месяца	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 или 2 раза в год</i>	<i>1 раз в год</i>
МРТ локального участка	каждые 3 месяца	<i>2-4 раза в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>если есть клинические проявления</i>
КТ грудной клетки	<i>каждые 6 месяцев</i>	<i>в случае проявления симптомов</i>	<i>в случае проявления симптомов</i>	<i>если есть клинические проявления</i>
МРТ черепа	<i>однократно, в конце лечения</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>
Эхография	<i>4 раза в год?</i>	<i>4 раза в год</i>	<i>если есть клинические проявления</i>	<i>если есть клинические проявления</i>
Рост, вес, пубертатное состояние	<i>каждые 6 месяцев</i>	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 раз в год</i>	индивидуально
ОАК	<i>1 раз в 2 месяца</i>	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Функция почек Биохимический анализ сыворотки	<i>1 раз в 2 месяца</i>	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Врач-рентгенолог **	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Консультация ЛОРа	<i>1 раз в год</i>	<i>если есть клинические проявления</i>	<i>если есть клинические проявления</i>	<i>если есть клинические проявления</i>
Эхо-КГ/ЭКГ	<i>2 раза в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Сцинтиграфия скелета	<i>однократно, в конце лечения</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>
Функция легких (если позволяет возраст)	<i>однократно, в конце лечения</i>	<i>только в случае облучения легких</i>	<i>только в случае облучения легких</i>	<i>только в случае облучения легких</i>

Таблица II.1: Последующие обследования пациентов с экстракраниальными рабдoidными опухолями

II. 2 Визуализирующие исследования

УЗИ брюшной полости

Врач, исследующий очаг поражения, должен подробно описать следующие параметры опухоли:

1. Локализация в пределах пораженного органа, границы, отношение к кровеносным сосудам и участкам лимфоузлов
2. Обследование контралатерального органа для сравнения (напр., противоположная почка)
3. Эхогенность очага поражения
4. Описание и измерение кистозных участков опухоли
5. Измерение очага повреждения на плоскости с наибольшим диаметром и под углом 90° (перпендикулярно ему)
6. Оценка тромба опухоли в пределах кровеносных сосудов, дренирующих область опухоли (напр., почечная вена или нижняя полая вена)
7. Оценка размеров внутрибрюшных или регионарных лимфатических узлов
8. Оценка метастатических поражений (напр., печень, селезенка, региональные лимфатические узлы)

Первичный размер опухоли должен измеряться во время постановки диагноза в трех плоскостях. Тип измерения должен быть указан в документах. Одиночные очаги опухоли должны измеряться отдельно друг от друга. Объем опухоли может быть рассчитан в соответствии со следующей формулой:

$$V = L \times T \times B \times 0.523 \text{ в см}^3 \quad L = \text{длина}, T = \text{глубина}, B = \text{ширина}$$

MPT или КТ

Помимо сонографии должна использоваться дополнительная техника визуализации. Предоперационная визуализация обязательна, особенно в случае, если локальная лучевая терапия находится на стадии планирования. МРТ является предпочтительным методом.

МРТ всегда показано:

1. если имеются подозрения на крупные тромбы в пределах полой вены или других дренирующих сосудов, которые могут достичь грудной полости
2. если имеется поражение печени или диафрагмы
3. если имеется подозрение на продолжительное распространение в грудную полость или из грудной полости в брюшную.

Визуализация грудной клетки

Легочные метастазы могут быть отображены на нативной рентгенологической визуализации в двух плоскостях. Но «золотым стандартом» является КТ сканирование грудной клетки.

МИБГ-сцинтиграфия (MIBG)

МИБГ-сканирование должно проводиться в тех случаях, когда посредством МРТ нельзя отличить нейробластому от потенциального очага поражения в почке, такого как рабдоидная опухоль или опухоль Вильмса.

Сцинтиграфия технецием

Проведение сцинтиграфии костной системы должно рассматриваться в случае всех пациентов. В настоящее время в литературе не существует информации касательно данного вида визуализации. Вследствие этого для всех пациентов рекомендуется проводить первоначальное сканирование с пирофосфатом технециума.

ПЭТ-КТ

Роль ПЭТ-КТ в визуализации у пациентов с АТРО, рабдоидной опухолью почки и злокачественной опухолью мягких тканей остается неопределенной. В отдельных случаях ПЭТ-КТ может стать ценным вкладом в диагностическое наблюдение и оценку ответной реакции пациентов.

Краниальная визуализация

Для пациентов, страдающих от метастазов РОП или РОМТ, МРТ черепа является предпочтительным методом и должно проводиться в соответствии с рекомендациями для АТРО, перечисленными выше. Для всех пациентов с РОП или РОМТ должно проводиться церебральное МРТ в соответствии с рекомендациями для АТРО, перечисленными выше.

Селективная ангиография почек

Данный метод визуализации показан для пациентов с подковообразными почками и в случаях, когда хирургу требуется данная информация.

II.3 Хирургический подход к пациентам с рабдоидной опухолью почки

Хирург должен получить всю необходимую информацию о размере опухоли, точной локализации, связи с крупными кровеносными сосудами, потенциальном наличии тромба опухоли и поражении прилежащих органов.

КТ грудной клетки показано, если местная рентгенография в двух проекциях не показывает точную картину. Рекомендуется срочное послеоперационное сонографическое исследование.

Выбор хирургического доступа:

Чрезбрюшной доступ может являться обязательным условием. Сам разрез (поперечный, или в верхнем отделе брюшной полости, или подреберный) определяется на усмотрение конкретного хирурга.

Осмотр брюшной полости:

Следует провести осмотр брюшной полости до удаления опухоли, чтобы осмотреть все метастатические очаги, напр., в печени, лимфатических узлах и брюшной полости. Все видимые очаги, которые могут быть легко иссечены, должны быть удалены. Неоперабельные очаги поражения должны быть взяты на биопсию, а их местоположение - обозначено. Так как полная резекция является наиболее важным прогностическим фактором, основной задачей хирурга должно быть удаление видимой опухоли. При неоперабельной опухоли нужно провести биопсию.

Особые примечания:

Нефрэктомия:

Ввиду агрессивной природы рабдоидных опухолей почек не рекомендуются операции с сохранением тканей. Таким образом, нефрэктомия является наиболее предпочтительным хирургическим подходом. Сначала должна быть лигирована почечная артерия, чтобы предотвратить набухание опухоли и ее разрыв. Только в случае обширной инфильтрации прилегающих тканей раннее лигирование почечных сосудов может быть трудным и может увеличить риск разрыва опухоли. В таких случаях нужно провести мобилизацию опухоли из окружающих тканей.

Поражение почечных вен и полой вены:

В случаях интраваскулярного распространения опухоли в прилегающие вены, особенно в полую вену (что видно на предоперационных снимках), проведение интраоперационного исследования этих сосудов является обязательным. Тромб, вызванный опухолью, должен быть удален. Особое внимание должно быть уделено тому, чтобы не вызвать компрессию полой вены в ходе хирургической операции. В особых случаях при обширной инфильтрации полой вены следует рассмотреть все преимущества и недостатки хирургии и локальной лучевой терапии.

Надпочечники и мочеточник

При поражении почки надпочечники должны быть сохранены *in situ*, не следует их удалять. Мочеточник должен быть удален как можно ближе к мочевому пузырю.

Лимфоузлы:

Оперативное удаление лимфоузлов является обязательным. Лимфоузлы, расположенные близко к воротам почки, и параортальные лимфоузлы должны быть удалены, даже если макроскопически они кажутся здоровыми.

Разрыв опухоли:

В случае разрыва опухоли следует точно указать в документах ее анатомическое местоположение и потенциальное распространение в пределах операционного поля. Инфильтрации прилегающих тканей, пораженные лимфоузлы, макроскопические и микроскопические остатки, а также макроскопические разрывы опухоли должны быть подробно описаны.

II.4 Химиотерапевтический метод в случае пациентов с РОП

Протокол Европейского регистра рабдоидных опухолей содержит следующие рекомендации для стандартизированной терапии, которые были созданы на основе современной литературы, опыта исследователей и информации, взятой из исследований GPOH опухоли Вильмса высокого риска, сарком мягких тканей и злокачественных опухолей головного мозга у младенцев и детей.

!!! ВСЕ СХЕМЫ МОЖНО НАЙТИ В ПРИЛОЖЕНИИ !!!

Согласно Европейскому регистру рабдоидных опухолей, химиотерапия включает следующие элементы лечения:

а) Химиотерапия:

DOX: доксорубицин

ICE: ифосфамид, карбоплатин и этопозид

VCA: винкристин, циклофосфамид и актиномицин-D

б) Высокодозная химиотерапия:

карбоплатин/тиотепа

Лучевая терапия:

Лучевая терапия должна быть проведена как можно раньше, но не в случае детей младше 18 месяцев. Для подробной информации см. главу «лучевая терапия».

Повторная плановая операция

В большинстве случаев во время лечения повторная плановая операция может быть необходима или эффективна в любой момент. Если проводится повторная плановая операция, материалы должны быть отправлены на патологический анализ к экспертам (см. стр. xy).

Высокодозная химиотерапия:

Применение высокодозной терапии осуществляется по усмотрению каждого лечащего врача. Роль высокодозной химиотерапии при рабдоидных опухолях остается неопределенной. Было показано, что в большинстве случаев саркомы высокого риска лучше реагируют на поддерживающую химиотерапию, чем на высокодозную (Клингебиль и соавт., 2008). Так как отдельные центры и некоторые страны предпочитают применять

высокодозную терапию, предполагается согласование стратегий наиболее целесообразным путем, чтобы получить максимум информации. Это может предоставить необходимые предварительные доказательства для рандомизированного испытания, напр. сравнение высокодозной и стандартной химиотерапии.

Если высокодозная терапия запланирована лечащим врачом, она может соответствовать рекомендациям в приложении.

Сепарация стволовых клеток:

Сбор стволовых клеток может быть проведен после первого введения ICE-элемента 3. При необходимости также можно выбрать другой отрезок времени после ICE.

Кардиотоксичность:

Применение антрациклинов (напр., доксорубицина) является необходимым при лечении пациентов с рабдоидными опухолями. Обе составляющие кардиотоксичны, особенно для детей младше 2-х лет, с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями и получавшие лучевую терапию средостения. Если возникают побочные эффекты, необходима модификация доз (см. ниже). В любом случае, бланк «кардиотоксичность» должен быть заполнен и отправлен координатору клинического исследования.

Нежелательные явления:

В случае возникновения нежелательных явлений, серьезных негативных проявлений или других важных явлений (прогрессирование во время лечения, смерть и т.д.), соответствующие бланки должны быть немедленно направлены в регистр.

Г-КСФ:

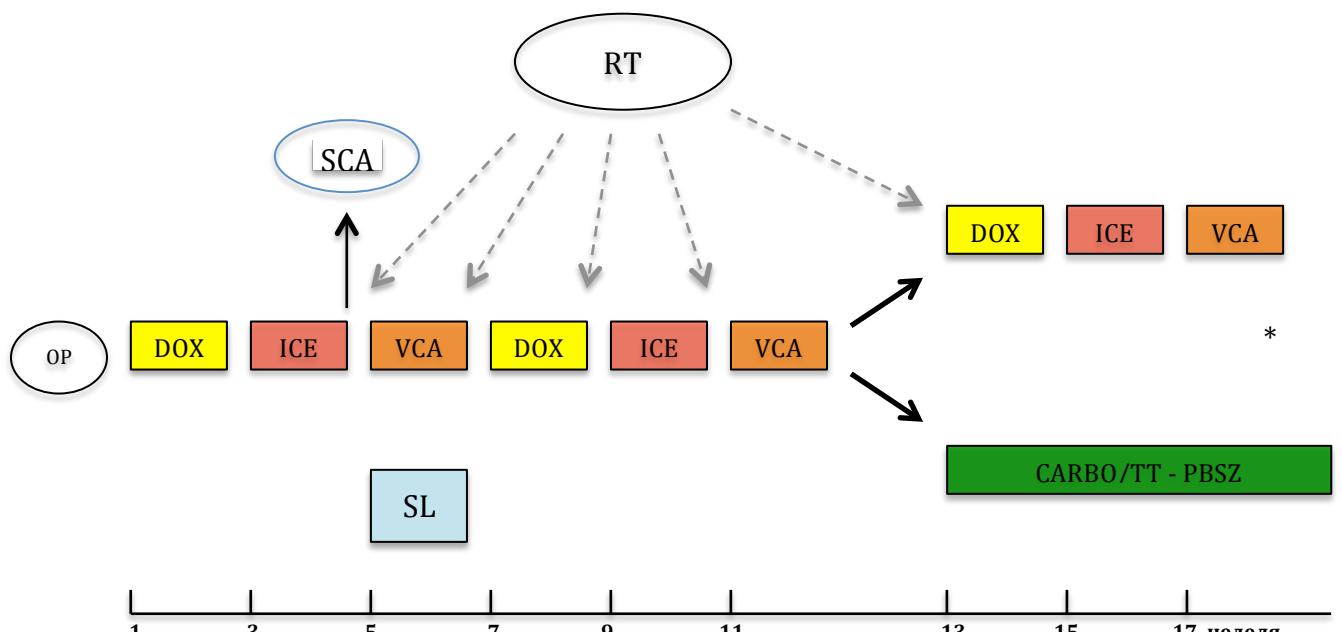
Так как интенсивность и частота лечения крайне важны при лечении рабдоидных опухолей, поддержка Г-КСФ предпочтительнее, чем сокращение доз. Рекомендуемая доза – один раз каждый день посредством подкожной инъекции.

Поддерживающая терапия:

В случае остаточных явлений болезни в конце лечения следует рассмотреть применение поддерживающей терапии и обсудить его с координатором клинического исследования.

II.4.1 Схематическая диаграмма химиотерапии

Рабдоидная опухоль почки (RTK)/рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT)< 18 мес.



RT

при первой возможности, кроме детей младше 18 мес.
(отложить прием DOX и актиномицина-D, заменить на ICE и VC)

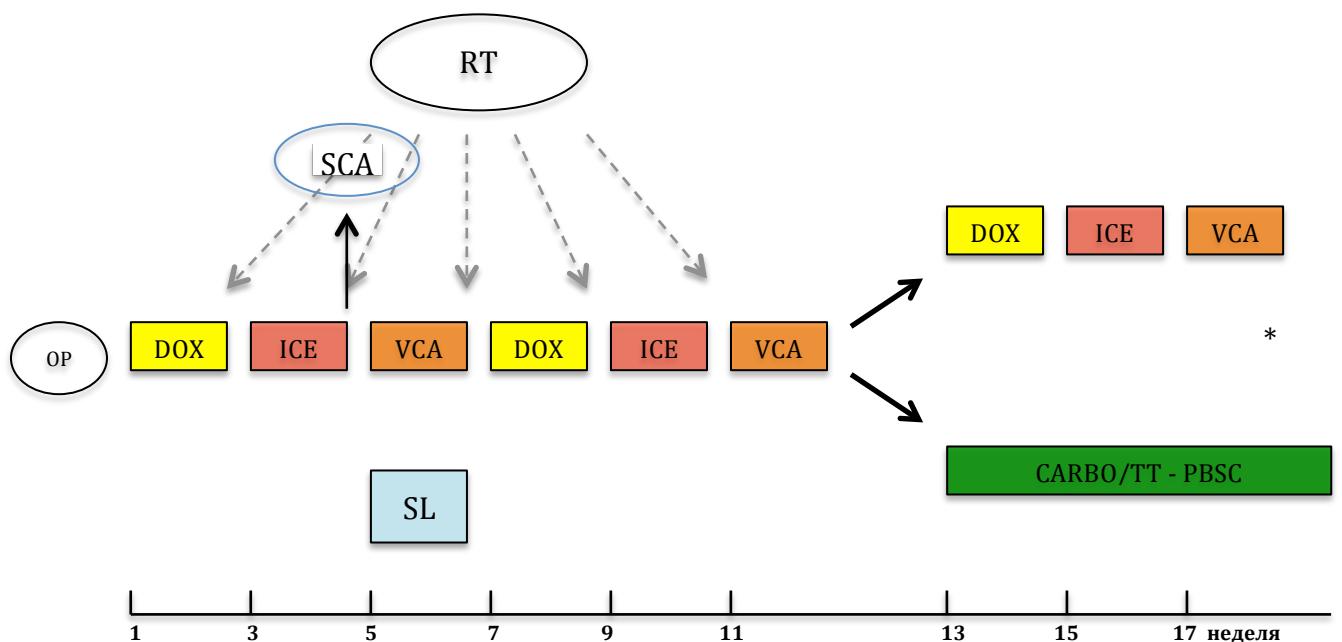
SI

следует рассмотреть необходимость проведения повторной операции после каждого цикла

- в некоторых случаях может быть рассмотрено проведение поддерживающей терапии

Рис. II.5: Набдоидная опухоль почки (RTK) < 18 мес.

Рабдоидная опухоль почки (RTK)/рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT) > 18 мес.



RT

при первой возможности, кроме детей младше 18 мес.
(отложить прием DOX и актиномицина-D, заменить на ICE и VC)

SL

следует рассмотреть необходимость проведения повторной операции после каждого цикла

- в некоторых случаях может быть рассмотрено проведение поддерживающей терапии

Рис. II.6: рабдоидная опухоль почки (RTK) > 18 мес.

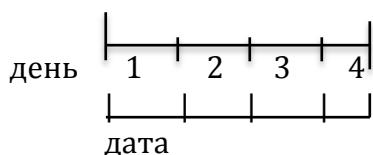
Аббревиатуры/сокращения:

OP = хирургическая операция или первичная биопсия, SL=повторная плановая операция, DOX=доксорубицин, ICE = ифосфамид, карбоплатин, этопозид, VCA = винкристин, циклофосфамид, актиномицин-D, SCA = аферез стволовых клеток, IT= интракраниальная химиотерапия, RT= лучевая терапия, Carbo/TT – PBSC= высокодозная химиотерапия с карбоплатином/тиотепой

II.4.2 Химиотерапия

Вес = _____ кг	DOX (РОП/РОМТ)	Больница:
Рост = _____ см		Имя: _____
ППТ = _____ м ²		Дата рожд.: _____

Доксорубицин (24ч) 37,5 мг/м² x 2 = | | | | мг



Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
Дозировка в мг/кг: (Доза/м², поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. II.7: График приема доксорубицина

День	Доксорубицин
1	37,5 мг/м ²
2	37,5 мг/м ²
3	
4	
Суммарная доза за цикл	75 мг/м ²

Таблица II.2: Доксорубицин

Вес = _____	кг
Рост = _____	см
ППТ = _____	м^2

ICE (РОП/РОМТ)

Больница:

Имя: _____

Дата рожд.: _____



Ифосфамид интраперитонеально (1 ч.) 2000 мг/ м^2 x 3 = | | | мг/сутки
с МЕСНОЙ:
2.000 мг/ м^2 с гидратацией 3.000 мл/ м^2 /день



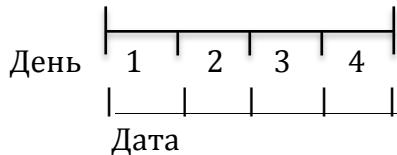
Карбоплатин (1 ч)

500 мг/ м^2 = | | | мг



Этопозид (1 ч)

100 мг/ м^2 x 3 = | | | мг/сутки



Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
Дозировка в мг/кг: (Доза/ м^2 , поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. II.8: График приема ICE

День	Ифосфамид	Карбоплатин	Этопозид
1	2000 мг/ м^2 более 1 ч.	500 мг/ м^2 более 1 ч.	100 мг/ м^2 более 1 ч.
2	2000 мг/ м^2 более 1 ч.		100 мг/ м^2 более 1 ч.
3	2000 мг/ м^2 более 1 ч.		100 мг/ м^2 более 1 ч.
Суммарная доза за цикл	6000 мг/ м^2	500 мг/ м^2	300 мг/ м^2

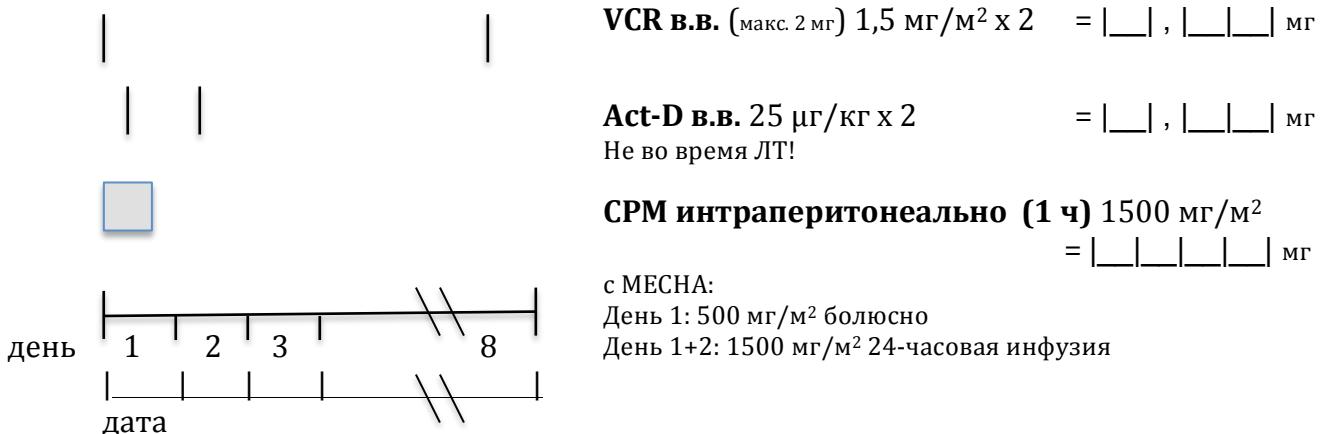
Табл. II.3: ICE: Ифосфамид/Карбоплатинум/Этопозид

Этопозид может быть заменен этопозидфосфатом при наличии. Используемая дозировка – 114 мг/ м^2 этопозидфосфата в качестве эквивалентной дозы этопозида (100 мг)

Вес = _____ кг
Рост = _____ см
ППТ = _____ м ²

VCA (РОП/РОМТ)

Больница:
Имя: _____
Дата рожд.: _____



Сокращение дозировки у детей < 6 мес. или < 10 кг!
Дозировка в мг/кг: (Доза/м², поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. II.9 График приема VCA

День	Винクリстин	Циклофосфамид	Актиномицин-Д
1	1,5 mg/m ² макс. 2 mg	1500 mg/m ² более 1 ч.	25 µg/kg
2			25 µg/kg
8	1,5 mg/m ² макс. 2 mg		
Суммарная доза за цикл	3,0 mg/m ² макс. 6 mg	1500 mg/m ²	50 µg/kg

Таблица II.4: VCA: Винкристин/Циклофосфамид/Актиномицин-Д

Начало лечения:

Запланированный интервал между первыми днями приема элементов составляет 14 дней. Если невозможно придерживаться данного плана, следующий элемент должен начинаться как можно скорее после регенерации и нормализации гематологических показателей.

Необходимые предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние здоровья
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков нарушений ликвородинамики
- сердечная деятельность: Эхо-КГ ($\Phi\text{У}>28\%$) или радиоизотопная вентрикулография ($\Phi\text{ВЛЖ}>50\%$)
- Гемоглобин: $> 8 \text{ г\%}$
- Тромбоциты: $> 100.000/\text{мм}^3$
- Нейтрофилы: $> 1000/\mu\text{l}$
- Скорость клубочковой фильтрации: $> 70 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$
- моча: нет гематурии

Гидрация: 3000 мл/ $\text{м}^2/\text{д}$, 24-часовая гидрация до дня 4 (включительно)

Начало инфузии за 6 часов до применения карбоплатина

Рекомендации по составу 1000 мл раствора:

Glucose 5%	480 мл
NaCl 0,9%	480 мл
KCl 7,45%	30 мл
Ca-Gluconat 10%	10 мл

Добавьте магнезий 3 ммоль/л.

Применение месны:

День 1: МЕСНА 500мг/ м^2 в/в короткая инфузия или струйное введение

День 1: МЕСНА 1.500 мг/ м^2 в/в длительная инфузия в течение 24 часов

День 2: MESNA 1.500 мг/ м^2 в/в длительная инфузия в течение 24 часов

(День 2 может быть опущен у детей старше 3 лет)

Г-КСФ

Г-КСФ начинают на день 5

Доза: 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{д}$ подкожная инъекция

Фебрильная нейтропения или инфекция	CTCAE степень 4, возможно, степень 3	снижение дозировки IFO и ETO до 2/3
Мукозит	CTCAE степень 4, возможно, повторно степень 3	снижение дозировки ETO на 50% Снижение дозировки DOXO на 20%
Почки: гломерулярная функция	Креатинин > 1,5 x исходное значение или Клиренс креатинина <70 мл/мин/1,73м ²	отложите элемент на 1 неделю; если нет улучшения: без дальнейшего применения IFO
Почки: тубулярная функция	CTCAE степень 2 CTCAE степень 3/4	по возможности уменьшение IFO на 20%, без дальнейшего применения IFO
Гематурия	Показатель устойчивости положительный во время применения ифосфамида 2 x микрогематурия во время применения ифосфамида CTCAE > степень 2 CTCAE степень 3/4	удвоенная доза месны Месна болюсно 600 мг/м ² , затем MESNA-инфузия с двойной дозировкой. Если сохраняется: остановить прием IFO остановить IFO, инфузия двойной дозы месны свяжитесь с координатором клинического исследования
Нейротоксичность	CTCAE > степени 2 CTCAE степень 4	см. ниже БЕЗ ДАЛЬНЕЙШЕГО ПРИМЕНЕНИЯ IFO!
Кардиотоксичность	ФУ < 28% или ФВЛЖ < 50% Острая кардиоинтоксикация	повторить обследование после одной недели, если нет улучшений: без дальнейшего применения ДОКСОРУБИЦИНА. Остановить инфузию Доксорубицина

Table II.5: Модификация доз в случае повышенной токсичности

Центральная нейротоксичность

При центральной нейротоксичности степени 3 или 4 по СТС (сонливость >30% времени, дезориентировка/ галлюцинации/ эхолалия/ персеверация/ кома, припадки, во время которых происходит изменение сознания, или продолжительные, повторяющиеся и трудноконтролируемые припадки) следует рассмотреть следующие действия:

- Использование метилена синего (methylthionin) 50 мг в/в инфузия.
- Продлите инфузию ифосфамида до 4-8 часов при следующем применении и проводите инфузию метилена синего 50 мг три раза в день.
- В течение следующего курса применяйте одну дозу 50 мг метилена синего за 24 часа до использования ифосфамида. Во время проведения инфузии ифосфамида назначайте метилен синий три раза в день, как описано выше (для подробной информации см. Николао и Джиметто, Онкология 2003, 65[Доп 12]:11-16)
- Если центральная нейротоксичность степени 3 или 4 возникает повторно, примите к рассмотрению приостановку использования ифосфамида и замените его на циклофосфамид 1500 мг/м² ППТ.
- В профилактических (каждые 6 часов) или терапевтических целях (каждые 4 часа) может применяться пирацетам 100 мг/кг в качестве альтернативы.

II.4.3 Метод высокодозной терапии

Сбор стволовых клеток:

Забор стволовых клеток можно произвести после первого элемента ICE. Если есть необходимость, его можно повторить после второго элемента ICE.

Примирение клеток-предшественников гемопоэза из периферической крови с Г-КСФ, напр. 10 μ г/кг/д, Г-КСФ рекомендуется вводить спустя 24 часа после последней дозы химиотерапии до завершения сбора. Аферез можно начать через три дня.

- Должна быть собрана сумма по меньшей мере двух элементов, содержащих 3x106 CD34+ клетки/кг каждый.

- Сбор стволовых клеток должен быть произведен в соответствии с рекомендациями Международного общества гематотерапии и трансплантационной инженерии.

Одна из аликов требуется для высокодозной химиотерапии, вторая нужна в качестве запасного варианта.

Циклофосфамид для сбора стволовых клеток:

В большинстве случаев данное лечение рекомендовано не для всех пациентов, но может проводиться в случаях с затруднительной активацией стволовых клеток.

- Гидратация: 3000 мл/м²/д в течение 24 часов
- МЕЧА 1300 мг/м² как внутривенное болюсное введение перед применением циклофосфамида
- Циклофосфамид 4000 мг/м² в течение 4 часов, короткая инфузия
- МЕЧА 4000 мг/м²/д в течение 24 часов

Необходимые предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние здоровья
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков нарушений ликвородинамики
- сердечная деятельность: Эхо-КГ (ФУ>28%) или радиоизотопная вентрикулография (ФВЛЖ>50%)
- Гемоглобин: > 8 г%
- Тромбоциты: > 100.000/мм³
- Нейтрофилы: > 1000/ μ л
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ): > 70 мл/мин/1,73м²

Вес =	кг
Рост =	см
ППТ =	m^2

РОП/РОМТ
Высокая доза: Carbo/Thio

Больница:
Имя:
Дата рожд.:



мг/д



мг/д

Карбоплатин 500 мг/м²/д

День с -6 по -4

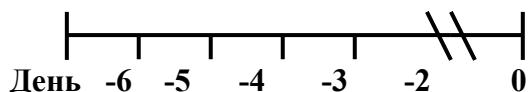
= | | | |

Тиотепа 300 мг/м²/д 1 ч

День с -6 по -4

= | | | |

X аутологичная ТСК



дата

Г-КСФ: 150 μ г/ m^2 /д или 5 μ г/кг/д подкожно день+5 пока ANC (абсолютное число нейтрофилов) не достигнет > 1000 μ л в течение 3 дней

Рис. II.10: РОП (рабдоидная опухоль почки) высокодозная терапия (Carbo/Thiotepa)

День	Карбоплатин	Тиотепа	СКПК
-6	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² 1 ч	
-5	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² 1 ч	
-4	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² 1 ч	
-3			
-2			
0			X
Суммарная доза за цикл	1500 мг/м ²	900 мг/м ²	

Таблица II.6: Высокодозная терапия Carbo/Thiotepa

Необходимые предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние здоровья
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков нарушений ликвородинамики
- сердечная функция/деятельность: Эхо-КГ ($\Phi\text{У}>28\%$) или радиоизотопная вентрикулография ($\Phi\text{ВЛЖ}>50\%$)
- Гемоглобин: $> 8 \text{ г\%}$
- Тромбоциты: $> 100.000/\text{мм}^3$
- Нейтрофилы: $> 1000/\mu\text{l}$
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ): $> 70 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$
- Моча: отсутствие гематурии

Гидратация: 3 000 мл/ $\text{м}^2/\text{д}$, 24 ч, день с -6 по -2

Г-КСФ: 150 $\mu\text{г}/\text{м}^2/\text{д}$ или 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{д}$ подкожно день+5 пока ANC (абсолютное число нейтрофилов) не достигнет > 1000 в течение 3 дней

Поддерживающая терапия:

- Замена препаратов крови
- Ранняя аналгезия при помощи морфина
- Парентеральное питание с замещением витамина К
- Назогастральный зонд для замены энтеральной жидкости день -1
- Противомикробная профилактика при помощи амфотерицина Б (perorально или ингаляционно), ко-тримоксазола, ацикловира

II.5 Метод лучевой терапии для пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями

Оптимизация тайминга, дозиметрия и объем облучаемых тканей являются важными аспектами терапевтического подхода к детям с рабдоидными опухолями.

Тайминг:

1. Дети младше 18 месяцев должны получать облучение только при особых обстоятельствах
2. Дети в возрасте 18 месяцев и старше должны получать облучение как можно раньше
3. В случае первичного метастазированного заболевания лучевая терапия может быть отложена до окончания интенсивной химиотерапии (после элемента 9). При других особых обстоятельствах, таких как прогрессирующее заболевание, лучевая терапия может проводиться в любое время.
4. Для младенцев и детей младше 18 месяцев лучевая терапия может быть отложена вплоть до достижения пациентом необходимого возраста или после элемента 9.

Дети с первично метастазирующими рабдоидными опухолями могут получать облучение в более поздние отрезки времени. Современные данные по АТРО предполагают, что при опухолях с лептоменингеальной диссеминацией консервативное лечение посредством лучевой терапии может быть эффективным. Такие случаи могут напрямую рассматриваться с консультирующим специалистом по лучевой терапии.

Рекомендации по лучевой терапии рабдоидных опухолей почек

Общие рекомендации

А) Показания к послеоперационной боковой лучевой терапии:

Рабдоидная опухоль почки I-III стадии (19.8 Гр для детей ≥ 12 месяцев, 10.8 Гр для пациентов < 12 месяцев)

Б) Показания к лучевой терапии всей брюшной полости:

- а) Стадия III- асцит, положительный на рабдоидные клетки
- б) Предоперационный разрыв опухоли
- в) Диффузный разрыв во время операции
- г) Перитонеальный посев

В) Показания к лучевой терапии легких:

Легочные метастазы (12 Гр) (не для детей младше трех лет)

Г) Показания к лучевой терапии печени:

Печеночные метастазы (19.8 Гр)

Д) Показания к лучевой терапии всего головного мозга:

Метастазы головного мозга (12.6 Гр) + дополнительная доза 10.6 Гр

Е) Показания к лучевой терапии метастазов костей:

Костные метастазы (25.2 Гр)

График и оборудование

Следует как можно скорее начать лучевую терапию, если после индукционной химиотерапии нет прогрессирующего заболевания, и возраст пациента составляет более 18 месяцев. Пациенты должны проходить облучение с использованием мегавольтного оборудования. Рекомендуется планирование 3-Д конформной лучевой терапии под визуальным контролем с помощью КТ, если критические структуры расположены близко к объему облучаемых тканей. В соответствии с Международной комиссией по радиологическим единицам измерения предписанная доза составляет 50.

Фракционирование

Введение дозы осуществляется согласно стандартному фракционированию при назначении 1.8 Гр в день 5 дней в неделю. Если лечение уже началось, не должно возникать перерывов, за исключением, когда наступают события, угрожающие жизни. Если в течение курса лечения количество лейкоцитов падает ниже 300/мл или количество тромбоцитов ниже 40,000/мл, лучевая терапия может быть отложена по усмотрению лечащего онколога до тех пор, пока данные показатели не возрастают.

Прерывание лечения: В случае прерывания лечения должны назначаться две фракции с интервалом по меньшей мере 6 часов, чтобы обеспечить завершение лечения в пределах первоначально запланированных временных рамок.

Определение объема облучаемых тканей

Объем облучаемых тканей выбирается в соответствии с изначальным объемом опухоли (макроскопический объем опухоли- МОО). КТ или МРТ сканирование, выполненные до лечения, обычно являются наиболее благоприятными методами лучевой диагностики. Клинический объем мишени (КОМ) рассчитывается как МОО+ 1 см. Предположительный объем мишени также должен отвечать особым требованиям лучевой терапии при детских онкологических заболеваниях, таким как включение всего позвоночника в поле лучевой терапии во избежание сколиоза.

Боковая лучевая терапия

Проводится предоперационное КТ планирование. МОО включает почку плюс соответствующую опухоль. Медиальный край поля лучевой терапии проходит через среднюю линию, чтобы включить все позвоночные тельца на соответствующем уровне. Противоположная почка не должна быть затронута. У пациентов с опухолями, которые прорастают в контралатеральный бок, не затрагивая противоположную почку, добавление границы в 1 см. к медиальной протяженности опухоли будет включать большие объемы противоположной здоровой почки. Следовательно, потребуется граница за телом позвонка размером не более 1 см. Поле облучения не будет распространяться в купол диафрагмы, если нет распространения опухоли. В случае положительных лимфоузлов, которые были удалены, вся длина парааортальной цепи лимфоузлов будет включена в зону облучения. Рекомендуется использование техники передне-задних/задне-передних параллельно противоположных полей. Предписанная дневная доза будет составлять 1.8 Гр. Доза, направленная на более чем 1/3 противоположной почки не должна превышать 14.4 Гр. Доза, направленная на 50% не пораженной печени, не должна превышать 19.8 Гр в 11 фракциях по 1.8 Гр в течение 15 дней.

Лучевая терапия всей брюшной полости и таза

Вся брюшная полость будет являться клиническим объемом мишени. Верхняя граница поля облучения брюшной полости будет располагаться приблизительно на 1 см. выше диафрагмы. Нижняя граница поля будет располагаться внизу запирательного отверстия. Боковые границы будут расположены в 1 см за боковой брюшной стенкой. Головки бедра должны быть защищены. Для облучения всей брюшной полости рекомендуется использование техники передне-задних/задне-передних параллельно противоположных полей.. Фракционирование должно составлять 19.5 Гр в 13 фракциях по 1.5 Гр в течение 17 дней для детей в возрасте 12 месяцев или старше, и 10.5 Гр для младенцев в 7 фракциях по 1.5 Гр в течение 9 дней. Когда суммарная доза составляет 20 Гр, следует обеспечить достаточную защиту почки, чтобы ограничить дозу для нее до не более чем 15 Гр.

Дополнительное облучение

Конформная ЛТ **со сниженной дополнительной дозой** (down boost) может применяться для пациентов с остаточной опухолью большого объема при суммарной дозе 10.8 Гр. Необходимо применение пространственного КТ планирования. МОО будет основан непосредственно на послеоперационных КТ/МРТ снимках. Клинический объем мишени будет анатомически определяться с отступлением на 1 см вокруг МОО. Доза, направленная на более чем 1/3 противоположной почки или на резидуальную здоровую почку не должна превышать 14.4 Гр, доза, направленная на более чем 50% не пораженного участка печени не должна превышать 19.8 Гр.

Полное облучение легкого

Проводится облучение обоих легких независимо от числа и локализации метастазов. Нижний предел переднего и заднего реберно-диафрагмального синуса плевральной полости определяется боковой рентгенограммой. Нижняя граница поля облучения легкого будет находиться приблизительно на уровне тела позвонка L1. Плечевые суставы должны быть защищены. Если пациентам требуется полное облучение обоих легких и полное облучение брюшной полости, оба поля должны быть подвержены облучению одновременно. Доза полного облучения легкого составляет 15.0 Гр в 10 фракциях по 1.5 Гр в течение 12-14 дней. Расчет дозы должен быть основан на КТ-сканировании с базовой эталонной точкой планирования терапии в пределах ткани легкого (дозы прописаны в соответствии с отчетом ICRU 50); в случае расчета центрального пучка, которого следует избегать, необходимо принять во внимание поправочный коэффициент для легких). У младенцев доза облучения может быть понижена до 10.5 Гр в 7 фракциях по 1.5 Гр в течение 9 дней. Для устраниния локализованных очагов в легком, сохраняющихся спустя 2 недели после полного облучения легкого, может быть назначена хирургическая операция или дополнительное облучение 7.5 Гр в 5 фракциях.

Облучение печени

Вся печень целиком должна быть включена в поле облучения только, если поражение печени носит диффузионный характер (19.8 Гр, 11 фракций). У младенцев фракционирование дозы должно составлять 15 Гр, 10 фракций по 1.5 Гр. В случае отдельных очагов метастатические поражения должны быть облучены с границей в 2 см. Дополнительная очаговая доза облучения составляет от 5.4 Гр до 10.8 Гр и может осуществляться на ограниченных объемах. Дозу на верхний полюс оставшейся почки необходимо котролировать.

Облучение мозга

У пациентов с метастазами мозга в поле облучения входит весь мозг с дозами 21,6 Гр за 12 фракций по 1,8 Гр. Для отдельных очагов метастазов требуется доза по меньшей мере в 10,8 Гр. Для пациентов с менее, чем 3 очагами поражения может быть назначена ограниченная по объему очаговая доза в 10,8 Гр в шести фракциях с использованием МРТ или стереотаксической лучевой терапии.

Облучения костей

У пациентов с костными метастазами МОО определяется как очаг поражения, обнаруженный при соответствующей визуализации, которая может включать Тс-сцинтиграфию, неприцельные рентгенографические снимки, МРТ или КТ. КОМ будет включать границу клинически здоровой кости до 2 см. Более узкая граница может потребоваться, если метастаз расположен близко к краю кости. Лучевой терапии эпифиза следует избегать там, где это возможно. Соответствующая граница должна быть добавлена к предположительному объему мишени, принимая во внимание используемую технику иммобилизации. В случае облучения позвоночника граница безопасности должна включать весь верхний и нижний отделы позвоночника. Доза облучения кости составляет 25,2 Гр в 14 фракциях по 1,8 Гр, но при необходимости может быть изменена.

Облучение лимфатических узлов

Положительные лимфоузлы, которые не были удалены хирургическим путем, должны получать дозу лучевой терапии до 19,8 Гр в 11 фракциях по 1,8 Гр. Группы лимфоузлов, которые были поражены на момент постановки диагноза, должны быть облучены в полном объеме. МОО является лимфоузелковая область, включая остаточную опухоль после химиотерапии, как определено на КТ-планировании. Объем облучаемых тканей будет занимать поле в 1 см вокруг МОО. Для средостенных и брюшных узлов параллельно-противоположная организация полей предоставляет лучшую зону покрытия предположительного объема мишени. Если возможно, лимфоузелковые области будут получать лечение неразрывно от первичной опухоли и других метастатических очагов, требующих облучения.

Запланированная к исследованию доза

Дневная доза по предписаниям Международной комиссии по радиологическим единицам измерения должна оставлять 1,8 Гр, за исключением случаев с детьми младшего возраста (<3 лет) или при лечении больших объемов (напр., всего легкого или брюшного отдела).

ЧАСТЬ III

ЕДИНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(РОМТ- злокачественная рабдоидная опухоль мягких тканей)

Лечение рабдоидных опухолей, расположенных вне ЦНС, в большинстве случаев было основано на протоколах лечения саркомы. В настоящее время несколько разных исследовательских групп набирают пациентов для проведения испытаний, которые включают исследование экстракраниальных рабдоидных опухолей под руководством Европейской группы по исследованию мягкотканной саркомы (руководитель Б.Бреннан) или под руководством Группы по изучению детской онкологии, например, исследование ренальных опухолей высокого риска AREN0321.

Следующие рекомендации представляют собой синтез опубликованных исследовательских материалов и опыта экспертной группы. Главная задача – предоставить рекомендации для клинических врачей, которые не набирают пациентов ни в одно из вышеприведенных исследований.

Ответственность за использование терапевтических указаний, приведенных в этом документе, и все клинические решения лежат на лечащем враче.

III.1 Диагностическая оценка

Основное обследование

- Полный анамнез
- Объективное обследование, включая осмотр нейропедиатра
- Вес, рост и площадь поверхности тела; неврологический статус
- Индекс Карнофского (KPS) и показатель шкалы Ланского
- Общий анализ крови (СВС) и биохимический анализ сыворотки (электролиты, функциональные пробы печени, функциональные пробы почек)
- Группа крови
- Посттрансфузионный вирусный статус (гепатит А, В и С, ВИЧ, ЦМВ, парвовирус В19)
- расчет скорости клубочковой реакции или, по возможности, измерение скорости клубочковой реакции
- анализ мочи: белок, а1-микроглобулин, креатинин, фосфат, подсчет тубулярной абсорбции фосфата и протеинурии за 24 часа.

Начальное стадирование

- визуализация первичной опухоли: УЗИ и МРТ сканирование с измерением объема опухоли (подробная информация в главе II.2)
- костная система: если возможно, ПЭТ-КТ, или Тс-остеосцинтиграфия, МРТ сканирование подозрительных (вызывающих сомнение) участков костной системы (подробная информация в главе II.2)
- МРТ всего тела (см. ниже)
- Церебро-спинальная жидкость: локальная патология и сравнительная оценка (экспертно-консультационный центр) (только в случае проявления неврологических симптомов или подозрении на необходимость проведения визуализации головного мозга)

- Спинномозговая жидкость: локальная патология и экспертная оценка (научно-практический центр)

Рекомендуется проводить визуализацию менее, чем за 28 дней до начала лечения. Наряду с этим будет получена документация касательно объема опухоли. Данные будут рассмотрены в централизованном порядке (см. ниже). Подробные рекомендации по проведению визуализации, особенно нейрорадиологической визуализации, приведены ниже. Ранняя послеоперационная визуализация (24 – 48 часов после нейрохирургической операции) позволит отличить контуры послеоперационной остаточной опухоли от неспецифических изменений тканей, связанных с хирургическим вмешательством.

Обследования, проводимые перед лечением

Следующие обследования могут быть проведены до начала (рекомендуется в течение 14 дней) терапии:

- Объективное обследование, включая осмотр нейропедиатра
- Вес, рост и площадь поверхности тела
- Индекс Карнофского (KPS) и показатель шкалы Ланского
- Документация по дозировке стероидов (если таковые принимались) и любой гормональной заместительной терапии, противоэпилептической терапии или параметры модификации лекарственных препаратов
- Общий анализ крови (CBC) и биохимический анализ сыворотки (электролиты, функциональные пробы печени, функциональные пробы почек)
- ЭКГ, эхокардиограмма, аудиометрия или BERA
- Генетическое обследование детей с потенциальным синдромом предрасположенности к рабдоидной опухоли, всех детей младше 2 лет с мультифокальным заболеванием, синхронными рабдоидными опухолями и в случаях генетических мутаций, согласно генеалогической схеме (напр., Ли Фраумени...)
(см. также главу 6.3 и рис. 6.2)
- Тест мочи на беременность для женщин репродуктивного возраста должен быть сделан за 7 дней до проведения химиотерапии

Кроме того, пациент/родители должны быть хорошо проинформированы по всем вопросам проведения любой терапии, включая обследования, и всем нормативным требованиям для информированного согласия. Письменное информированное согласие должно быть получено от обоих родителей (и пациента, при необходимости) до начала лечения.

Перед каждой запланированной дозой химиотерапии

Проводится на День 1 перед каждым циклом или за 72 часа до Дня 1:

- Документация по сопутствующей лекарственной терапии (в особенности, применение стероидов. Дозировка и продолжительность приема во время и после лучевой терапии)
- Объективное обследование, включая неврологический осмотр, основные физиологические показатели, рост и вес (процентили)
- Индекс Карнофского (KPS) и показатель шкалы Ланского
- Общий анализ крови (CBC) и биохимический анализ сыворотки

- Визуализация (см. ниже)
- ЭКГ и эхокардиография до приема препаратов, содержащих антрациклины
- Серьезные нежелательные явления будут оцениваться в соответствии с Общими критериями токсичности (CTCAE) на постоянной основе во время лечения.

Если курс химиотерапии откладывается, повторно необходимо осуществлять только общий анализ крови еженедельно или за 72 часа до дня проведения лечения. Объективное обследование, включающее неврологический осмотр, основные физиологические показатели, рост, вес, неврологические показатели и индекс Карнофского необходимо оценивать в день фактического приема дозы (или за 72 до этого дня), если фактический день приема дозы отложен более чем на 2 недели.

- Для того, чтобы исключить мультифокальность у всех пациентов с рабдоидными опухолями рекомендуется проведение **МРТ всего тела**. Если это невозможно, настоятельно рекомендуются визуализирующие исследования, перечисленные ниже. У пациентов с АТРО оценку реакции и измерение объема опухоли лучше всего проводить с помощью МРТ. Однако МРТ всего тела не может заменить МРТ конкретных опухолевых очагов (что предоставляет лучшее разрешение). У пациентов с РОМТ или РОП контроль может осуществляться при помощи ультразвуковых методов, но рекомендованным методом является МРТ.
- Эхокардиографическое обследование рекомендуется перед каждым введением препаратов, содержащих антрациклины.
- В случае прогрессирования опухоли следует рассмотреть визуализацию других участков возможного поражения (например, почек у пациентов с АТРО), так как возможен синдром предрасположенности к рабдоидной опухоли (см. генетика).

Обследование во время химиотерапии

См. рис. III.1 - III.4

Европейский регистр рабдомиодных опухолей – график обследований

РОП/РОМТ < 18 мес.

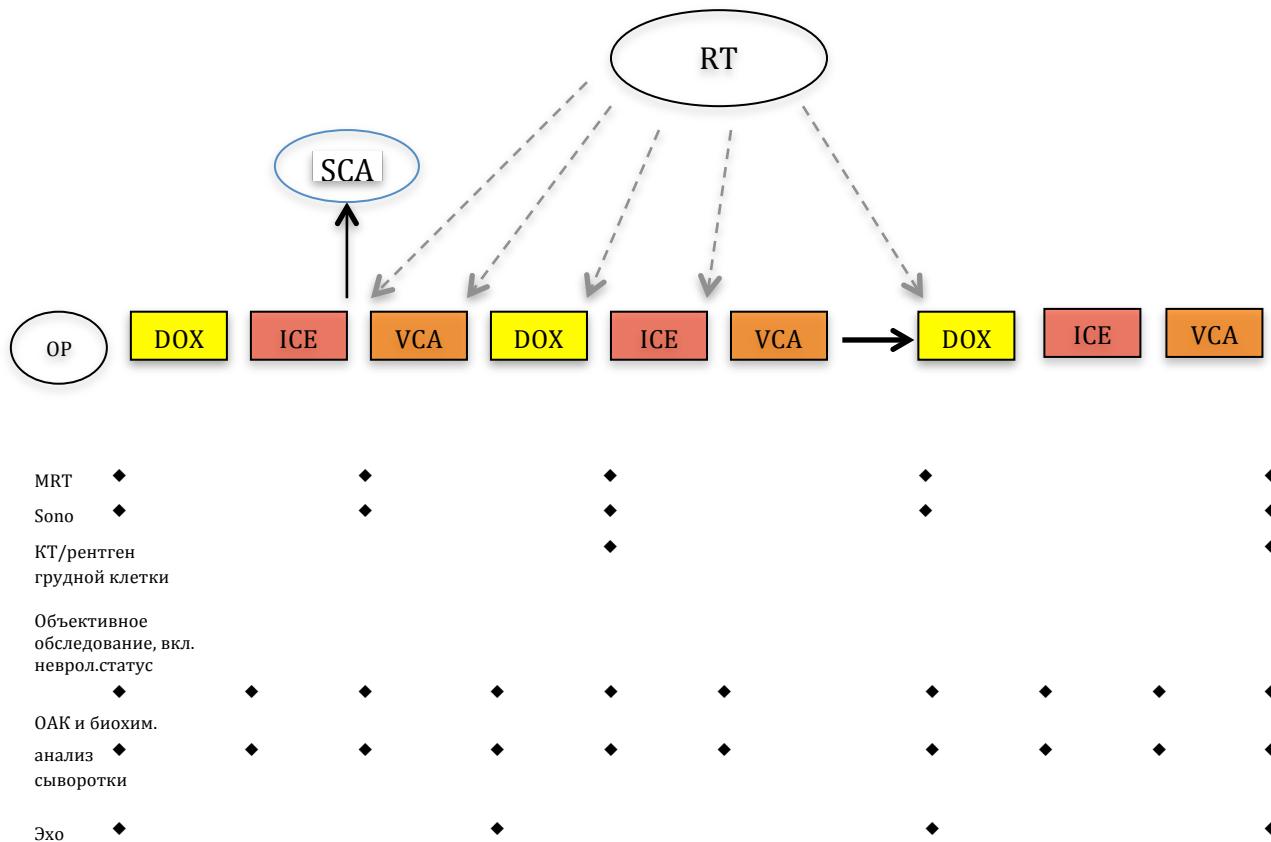


Рис. III.1: РОМТ < 18 месяцев: стандартная химиотерапия

РОП/РОМТ < 18 мес.

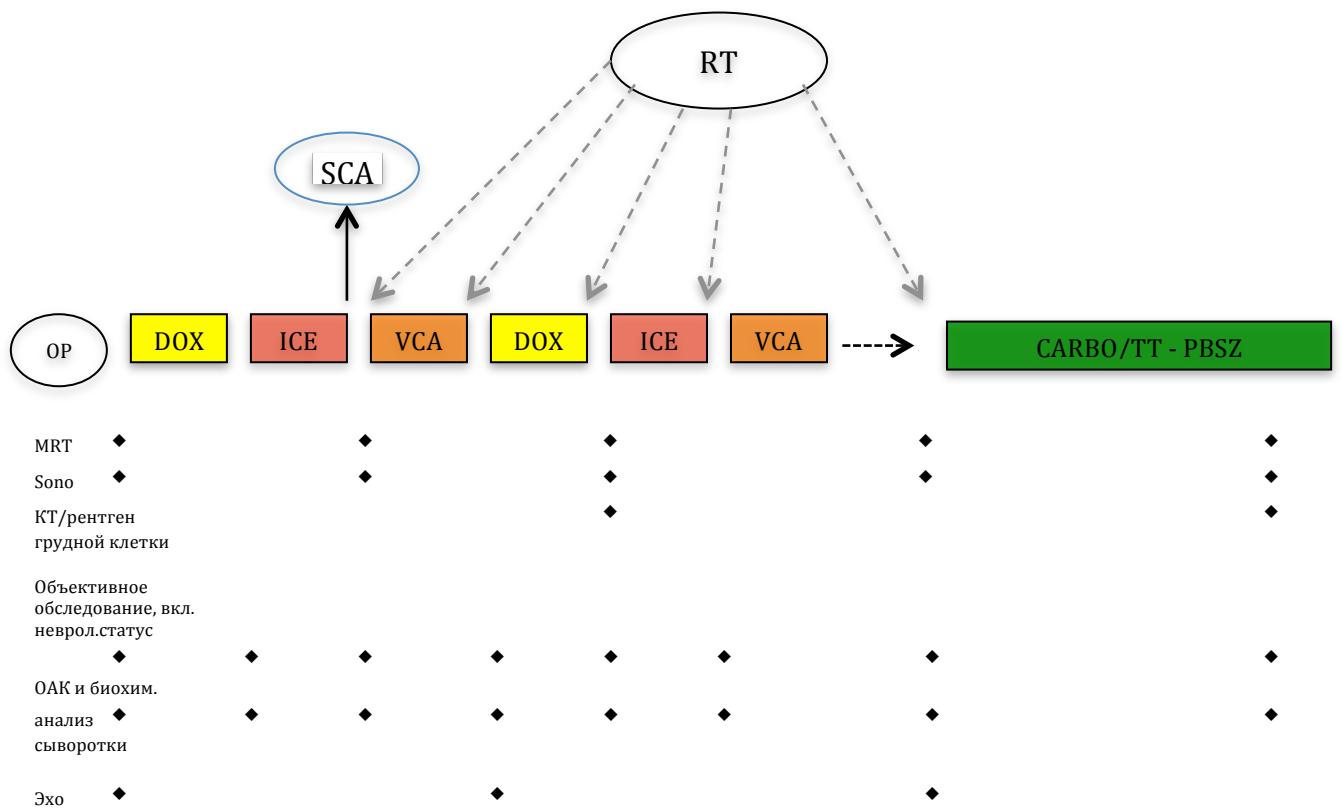


Рис. III.2: РОМТ < 18 месяцев: высокодозная химиотерапия

РОП/РОМТ > 18 мес.

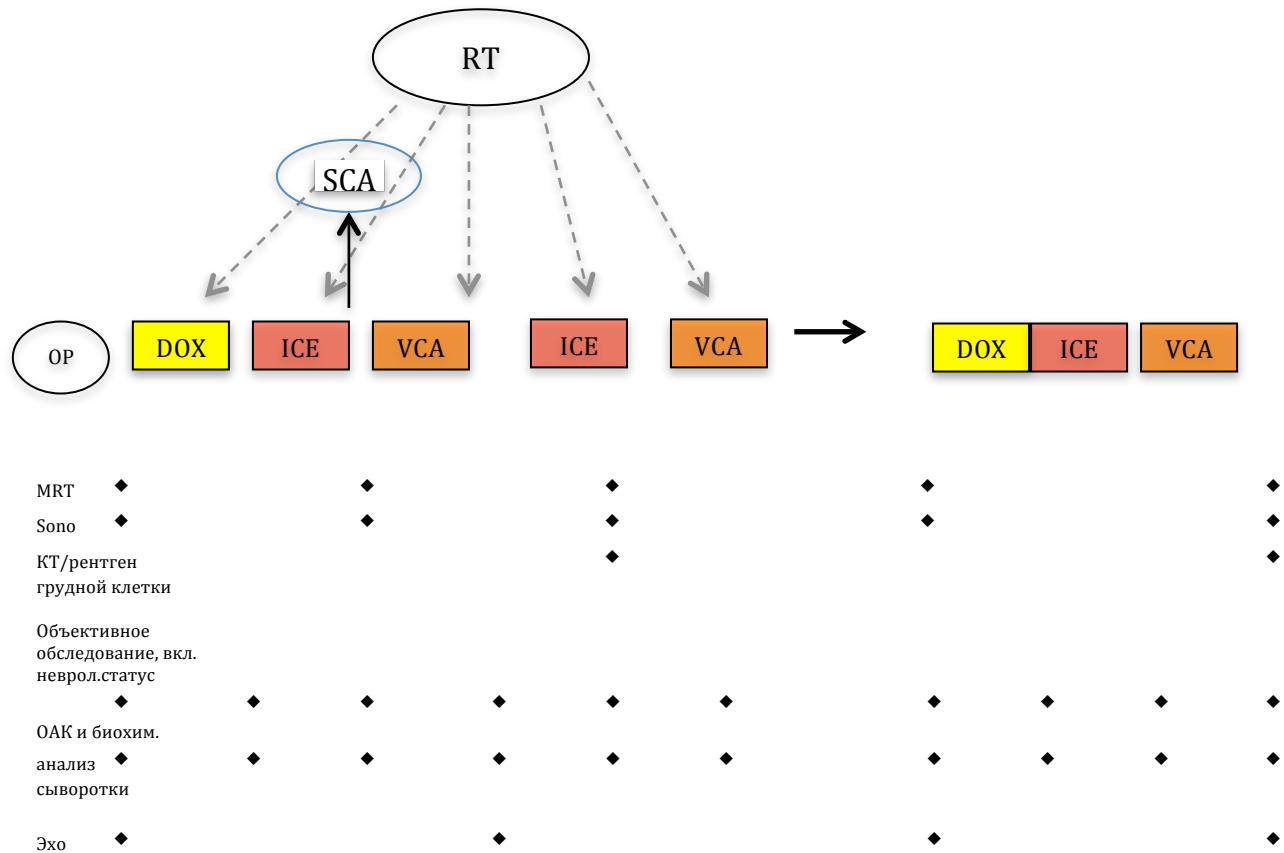


Рис. III.3: РОМТ > 18 месяцев: стандартная химиотерапия

РОП/РОМТ > 18 мес.

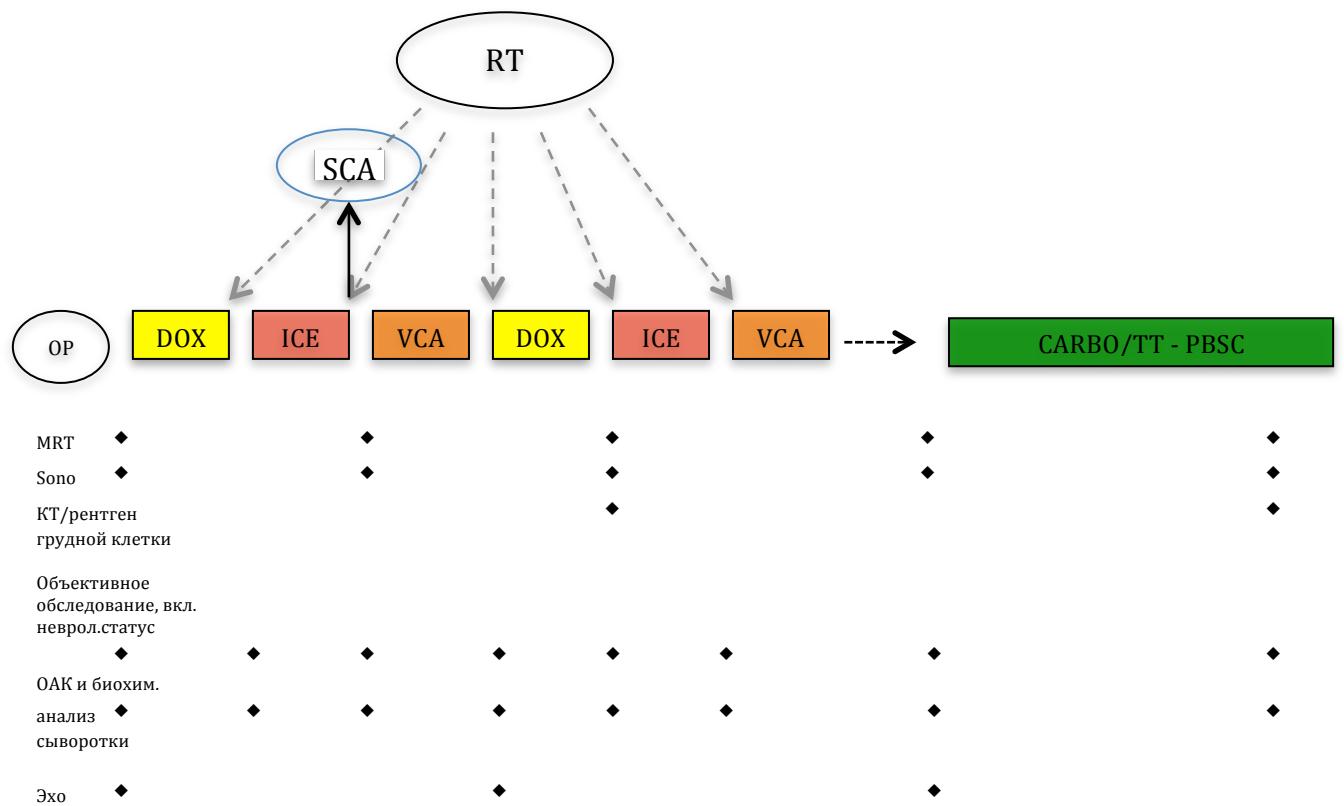


Рис. III.4: РОМТ > 18 месяцев: высокодозная химиотерапия

SCA – выделение стволовых клеток

RT – лучевая терапия

OP – по программе

Sono – сонография

Последующее наблюдение после окончания терапии

После окончания химиотерапии рекомендуется проводить обследования в соответствии со следующим планом:

	½ года после окончания терапии	3-5 лет после окончания терапии	6-10 лет после окончания терапии	Второе десятилетие после окончания терапии
Физический (мед.) осмотр	1 раз в 2 месяца	каждые 6 месяцев	1 или 2 раза в год	1 раз в год
МРТ локального участка	каждые 3 месяца	2-4 раза в год	1 раз в год	если есть клинические проявления
КТ грудной клетки	каждые 6 месяцев	в случае проявления симптомов	в случае проявления симптомов	если есть клинические проявления
МРТ черепа	однократно, в конце лечения	только в случае предыдущей болезни	только в случае предыдущей болезни	только в случае предыдущей болезни
Эхография	4 раза в год?	4 раза в год	если есть клинические проявления	если есть клинические проявления
Рост, вес, неврологический статус	каждые 6 месяцев	1 раз в полгода	1 раз в год	индивидуально
ОАК	каждый второй месяц	1 раз в полгода	1 раз в год	1 раз в год
Функция почек Биохимический анализ сыворотки	1 раз в 2 месяца	1 раз в полгода	1 раз в год	1 раз в год
Врач-рентгенолог **	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Консультация ЛОРа	1 раз в год	если есть клинические проявления	если есть клинические проявления	если есть клинические проявления
Эхо-КГ/ЭКГ	2 раза в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Скелетная /костная сцинтиграфия скелета	однократно, в конце лечения	только в случае предыдущей болезни	только в случае предыдущей болезни	только в случае предыдущей болезни
Функция легких (если позволяет возраст)	однократно, в конце лечения	только в случае облучения легких	только в случае облучения легких	только в случае облучения легких

Таблица III.1: Последующие обследования пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями

III. 2 Визуализирующие исследования

Ультразвуковое исследование брюшной полости

Врач, исследующий очаг поражения, должен подробно описать следующие параметры опухоли:

1. Локализация в пределах пораженного органа, границы, связь с кровеносными сосудами и участками лимфоузлов
2. Эхогенность очага поражения
3. Описание и измерение кистозных участков опухоли
4. Измерение очага поражения на плоскости с наибольшим диаметром и в угле (под углом) 90⁰ перпендикулярно ему плоскости
5. Обследование опухолевого тромба в пределах кровеносных сосудов, дренирующих область опухоли (напр., почечная вена или нижняя полая вена)
6. Оценка размеров внутрибрюшных или регионарных лимфатических узлов
7. Оценка метастатических поражений (напр., печень, селезенка, региональные лимфатические узлы)

Во время постановки диагноза первичный размер опухоли должен определяться в трех плоскостях. Тип измерения должен быть задокументирован. Отдельные опухолевые очаги должны измеряться независимо друг от друга. Объем опухоли может быть рассчитан по следующей формуле:

$$V = L \times T \times B \times 0.523 \text{ in cm}^3, \text{ где } L = \text{длина}, T = \text{глубина}, B = \text{ширина}$$

МРТ или КТ

Кроме сонографии должен использоваться дополнительный метод визуализации. Предоперационная визуализация обязательна, особенно в случае, если локальная лучевая терапия необходима на этапе планирования. МРТ является предпочтительным методом.

МРТ всегда показана

1. при подозрении на крупные тромбы в полой вене или других дренирующих сосудах, и которые, возможно, достигают грудной полости
2. при поражении печени или диафрагмы
3. при подозрении на продолжающееся распространение в грудную полость или из грудной полости в брюшную.

Визуализация грудной клетки

Легочные метастазы могут быть отображены при нативной рентгеновской визуализации в двух плоскостях. Но в приоритете должно быть КТ сканирование грудной клетки.

МИБГ сцинтиграфия

МИБГ сканирование должно проводиться в случаях, если посредством МРТ нейробластому нельзя дифференцировать от потенциального очага поражения в почке, такого как рабдоидная опухоль или опухоль Вильмса.

Сцинтиграфия технецием

Сцинтиграмму костной системы следует рассматривать для всех пациентов.

ПЭТ-КТ

Эффективность сканирования ПЭТ-КТ в качестве метода визуализации для пациентов с АТРО, рабдоидной опухолью почки и злокачественной опухолью мягких тканей требует уточнения. В отдельных случаях сканирование ПЭТ-КТ может быть ценным вкладом в последующую диагностику.

Краниальная визуализация

Для пациентов с метастазами рабдоидной опухоли почки или злокачественной рабдоидной опухоли мягких тканей, МРТ черепа является предпочтительным методом и должна проводиться в соответствии с рекомендациями, перечисленными выше для АТРО. Для всех пациентов с рабдоидной опухолью почки или злокачественной рабдоидной опухолью мягких тканей должна проводиться черепно-мозговая МРТ в соответствии с рекомендациями, перечисленными выше для АТРО.

III.3 Хирургический подход к пациентам с экстракраниальными рабдоидными опухолями

Рабдоидная опухоль мягких тканей (МРТ)

Хирургу нужно получить всю необходимую информацию о размере опухоли, точном расположении и взаимозависимости с крупными кровеносными сосудами, потенциальном наличии опухолевых тромбов и поражении прилегающих органов.

КТ грудной клетки показана, если нативная рентгенограмма в двух проекциях не дает ясной картины. Рекомендуется немедленная послеоперационная сонография.

В зависимости от локации первичной опухоли, включая злокачественные новообразования мягких тканей, печени, желудочно-кишечного тракта, сердца и других органов, помимо МРТ могут потребоваться дополнительные методы визуализации для точного определения распространения опухоли, поражение сосудов, нервов и других жизненно важных структур, а также опухоли в брюшинной полости, плевре и лимфатических узлах.

Если возможно рассчитать хирургический риск и избежать мутации, во время операции хирург должен провести радикальную резекцию. Это означает резекцию с достаточным расстоянием от края опухоли до линии резекции и тщательное иссечение всех относящихся к опухоли участков лимфоузлов.

При опухолях печени настоятельно рекомендуется анатомическая резекция (лобэктомия, трисегментэктомия), а вылущения опухоли или клиновидной резекции следует избегать. Все видимые очаги злокачественного образования должны быть удалены, или по крайней мере, должна быть проведена биопсия. В случае нерезектабельного распространения опухоли, очаг поражения также должен быть взят на биопсию.

В качестве примера хирургической тактики см. также рекомендации из протокола CWS.

III.4 Химиотерапевтическая тактика лечения пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью мягких тканей

Протокол Европейского регистра рабдоидных опухолей содержит следующие рекомендации по стандартизированной терапии, которые были разработаны с использованием данных современной медицинской литературы, личного опыта исследователей и данных, полученных в результате проведения GPOH исследований по опухолям Вильмса высокого риска, саркомам мягких тканей и злокачественным опухолям мозга у младенцев и детей.

Во втором периоде эффективность и переносимость индукционной химиотерапии с использованием дополнительных лекарственных препаратов может быть оценена при классическом двухфазовом исследовании.

ВСЕ ГРАФИКИ ЛЕЧЕНИЯ НАХОДЯТСЯ В ПРИЛОЖЕНИИ!!!

Как было предложено для Европейского регистра рабдоидных опухолей, химиотерапия включает в себя следующие лекарственные препараты:

- **Химиотерапия:**

DOX: доксорубицин

ICE: ifосфамид, карбоплатин и этопозид

VCA: винкристин, циклоfosфамид и актиномицин-D

- **Высокодозная химиотерапия:**

Карбоплатин/тиотепа

Лучевая терапия:

Лучевая терапия должна быть проведена как можно скорее, за исключением детей младше 18 месяцев. Подробная информация изложена в главе «Лучевая терапия».

Повторная плановая операция:

В целом повторная плановая операция может быть необходима или полезна в любое время в течение лечения. Если повторная плановая операция проводится, материал должен быть отправлен для оценки эксперта-патолога. (см. стр. xy)

Высокодозная химиотерапия (HDCT):

Необходимость применения высокодозной химиотерапии рассматривает лечащий врач. Значение высокодозной химиотерапии при лечении рабдоидных опухолей остается неопределенной. Поскольку в некоторых медицинских центрах и странах предпочитают применять высокодозную химиотерапию, предлагается по возможности гармонизировать терапевтические стратегии для получения максимума информации. Это позволит получить необходимые предварительные данные для рандомизированного исследования, например при сравнении высокодозной и стандартной химиотерапии.

Если проведение высокодозной химиотерапии запланировано лечащим врачом, можно следовать рекомендациям, предложенным в приложении.

Сепарация стволовых клеток:

Сбор стволовых клеток может проводиться после первого введения препаратов по схеме ICE. При необходимости, его можно провести в другой раз после введения ICE.

Кардиотоксичность:

Считается, что использование антрациклинов (напр. доксорубицина) является важнейшим моментом при лечении пациентов с рабдоидными опухолями. Оба лекарственных препарата являются кардиотоксичными, особенно для детей младше 2 лет, при предшествующих сердечно-сосудистых заболеваниях и лучевой терапии при средостении. При появлении побочных эффектов, дозировка должна быть модифицирована (см. ниже). В любом случае необходимо заполнить форму «Кардиотоксичность» и отправить ее координатору исследования.

Осложнения:

В случае нежелательного явления, серьезного нежелательного явления или другого серьезного проявления (прогрессирование заболевания при проведении терапии, смерть и т.д.), зарегистрированного во время лечения, должны быть заполнены и немедленно отправлены в регистр соответствующие бланки.

Г-КСФ:

Поскольку интенсивность лечения очень важна при лечении рабдоидных опухолей, поддержка при помощи Г-КСФ более предпочтительна, чем сокращение дозировки. Рекомендуемая дозировка – 5μг/кг/д 1 раз в день подкожно.

Поддерживающая терапия:

В случае остаточных явлений болезни на конец лечения, необходимо рассмотреть и обсудить с координатором исследования возможность проведения поддерживающей терапии.

III.4.1 Схема химиотерапии

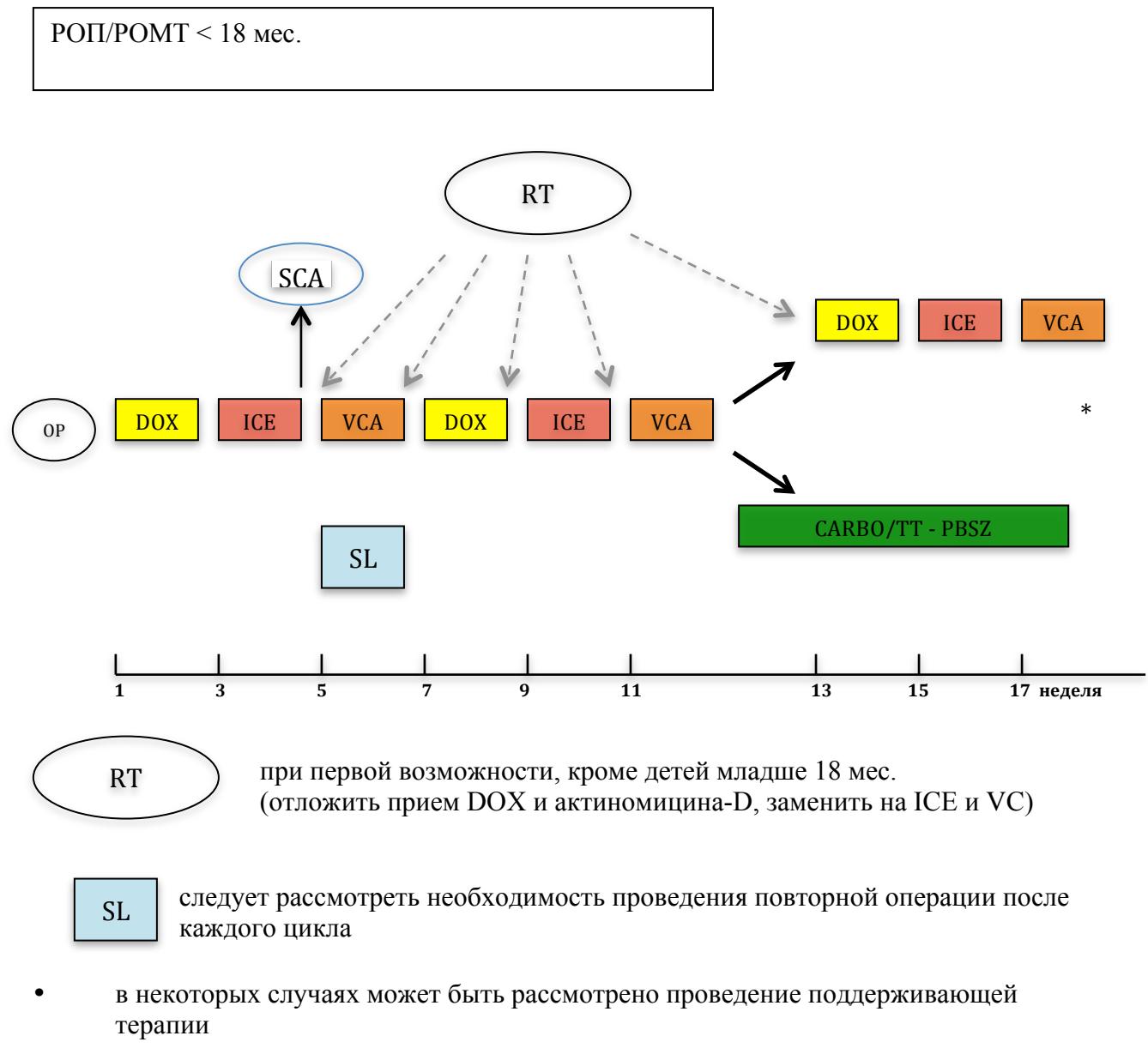
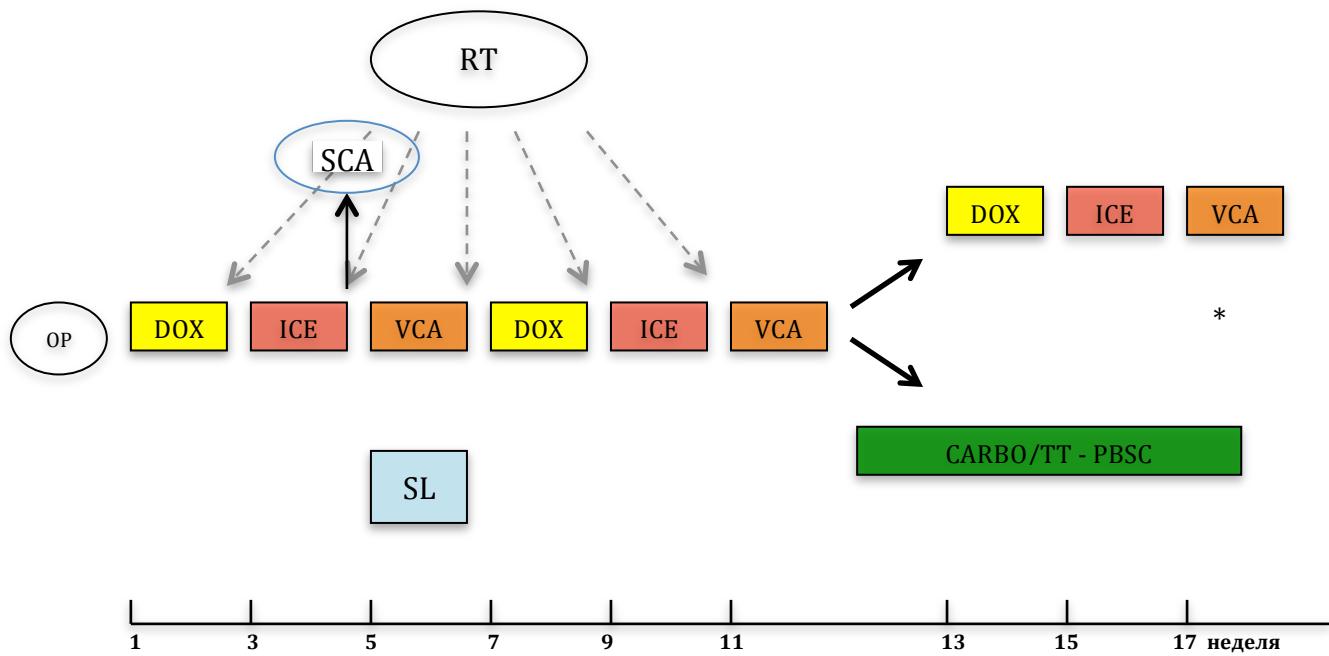


Рис. III.5: рабдоидная опухоль мягких тканей (POMT)< 18 мес.

РОП/РОМТ > 18 мес.



при первой возможности, кроме детей младше 18 мес.
(отложить прием DOX и актиномицина-D, заменить на ICE и VC)

SL следует рассмотреть необходимость проведения повторной операции после каждого цикла

* в некоторых случаях может быть рассмотрено проведение поддерживающей терапии

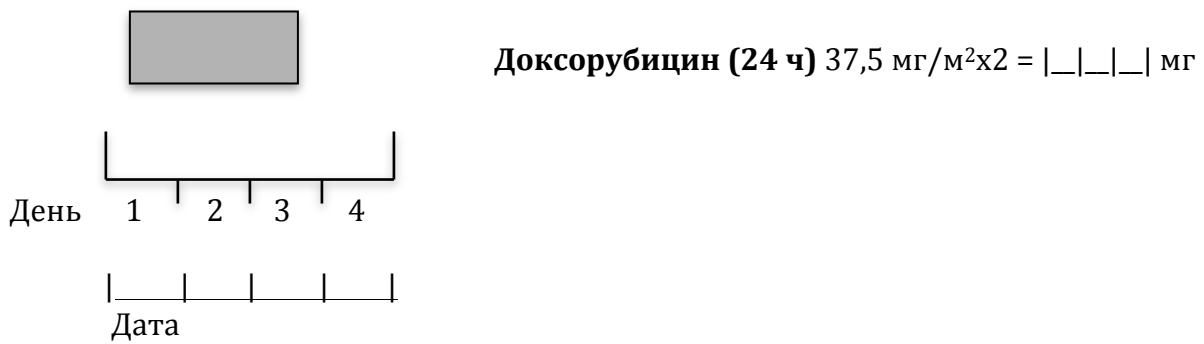
Рис. III.6: рабдоидная опухоль мягких тканей (MRT) > 18 мес.

Сокращения:

OP – хирургическая операция или первичная биопсия, DOX – доксорубицин, ICE – ifosfamide, carboplatinum, etoposide, VCA – vincristine, cyclophosphamide, actinomycin-D, SCA – аферез стволовых клеток, IT – интратекальная химиотерапия, RT – лучевая терапия, Carbo/TT – PBSC – высокодозная химиотерапия с карбоплатином/тиотепой.

III.4.2 Химиотерапия

Вес = _____ кг	DOX (РОП/РОМТ)	Больница:
Рост = _____ см		Имя: _____
ППТ = _____ м ²		Дата рожд.: _____



Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
Дозировка в мг/кг: (Доза/м² поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. III.7: график приема DOX

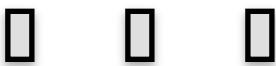
День	Доксорубицин
1	37,5 мг/м ²
2	37,5 мг/м ²
3	
4	
Суммарная доза за цикл	75 мг/м ²

Таблица III.2: Доксорубицин

Вес	= _____ кг
Рост	= _____ см
ППТ	= _____ м ²

ICE (РОП/РОМТ)

Больница:
Имя:
Дата рожд.:



Ифосфамид интраперитонеально (1 ч.) 2000 мг/м² x 3 = |_____|_____|____| мг/сутки
с МЕСНОЙ:
2.000 мг/м² с гидратацией 3.000 мл/м²/день

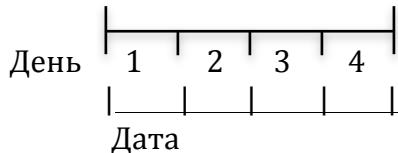


Карбоплатин (1 ч.) 500 мг/м² = |_____|____|____| мг



Этопозид (1 ч.)

100 мг/м² = |_____|____|____| мг/сутки



Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
Дозировка в мг/кг: (Доза/м² поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. III.8: График приема ICE

День	Ифосфамид	Карбоплатин	Этопозид
1	2000 мг/м ² более 1 ч.	500 мг/м ² более 1 ч.	100 мг/м ² более 1 ч.
2	2000 мг/м ² более 1 ч.		100 мг/м ² более 1 ч.
3	2000 мг/м ² более 1 ч.		100 мг/м ² более 1 ч.
Суммарная доза за цикл	6000 мг/м ²	500 мг/м ² более 1 ч.	300 мг/м ² более 1 ч.

Табл. III.3: ICE: Ифосфамид/Карбоплатинум/Этопозид

Этопозид может быть замещен этопозидфосфатом при наличии. Используемая дозировка - 114 мг/м² этопозидфосфата в качестве эквивалентной дозы этопозида (100 мг)

Вес = _____ кг	VCA (РОП/РОМТ)	Больница:
Рост = _____ см		Имя: _____
ППТ = _____ м ²		Дата рожд.: _____

VCA (РОП/ПОМТ)

Больница:

Имя:

Дата рожд.: _____

—
—

VCR B.B. (макс. 2 мг) 1,5 мг/м² x 2 = |__| , |__|__ мг

1

Act-D в.в. 25 мг/кг x 2 = |__| , |__|__| мг
Не во время ЛТ!

1

CPM p.i. (1 ч) 1500 мг/м² = мг с МЕЧА:

День 1: 500 мг/м² болясно

День 1+2: 1500 мг/м² 24-ча

Сокращение дозировки у детей < 6 мес. Или < 10 кг!
Дозировка в мг/кг: (Доза/м² поделенная на 30 x кг от массы тела)

Рис. III.9 График приема VCA

День	Винкристин	Циклофосфамид	Актиномицин-D
1	1,5 мг/м ² макс. 2 мг	1500 мг/м ² более 1 ч.	25 µг/кг
2			25 µг/кг
3			
4			
8	1,5 мг/м ² макс. 2 мг		
Суммарная доза за цикл	3,0 мг/м ² макс. 6 мг	1500 мг/м ²	50 µг/кг

Таблица III.4: VCA: Винкристин/Циклофосфамид/Актиномицин-D

Начало лечения:

Расчетный интервал между первыми днями приема каждого элемента составляет 14 дней. Если соблюдать данный режим не представляется возможным, прием следующего элемента должен начинаться как можно скорее после регенерации и нормализации гематологических параметров.

Предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков ликвординамических расстройств
- сердечная функция: Эхо (FS>28%) или RNV (LVEF>50%)
- Гемоглобин: > 8 г%
- Тромбоциты: > 100,000/мм³
- Нейтрофилы: > 1000/мл
- СКФ: > 70 мл/мин/1,73 м²
- Моча: гематурия отсутствует

Гидратация:

3000 мл/м²/день, 24-часовая гидратация до 4 дня
(включительно)
Начать инфузию за 6 часов до приема карбоплатина.

Рекомендации по составу 1000 мл раствора:

Глюкоза 5%	480 мл
NaCl 0,9%	480 мл
KCl 7,45%	30 мл
Са-глюконат 10%	10 мл

Добавить магний 3 ммоль/л

Применение Месны: День 1: MESNA 500 мг/м² в.в. короткая или болюсная инфузия
День 1: MESNA 1,500 мг/м² в.в. непрерывная инфузия более 24 ч.
День 2: MESNA 1,500 мг/м² в.в. непрерывная инфузия более 24 ч.
(Детям старше 3 лет день 2 можно пропустить)

Г-КСФ:

Г-КСФ начинается на день 5

Дозировка: 5μг/кг/день подкожная инъекция

Фебрильная нейтропения или инфекция	CTCAE степень 4, возможна степень 3	IFO и ETO сокращение дозы до 2/3
Мукозит	CTCAE степень 4, возможна повторная степень 3	ETO сокращение дозы на 50% DOXO сокращение дозы на 20%
Почки: громерулярная функция	Креатинин >1,5 x базисный показатель или Клиренс креатинина <70 мл/мин/1,73 м ²	Отложить элемент на 1 неделю; при отсутствии нормализации прекратить прием IFO
Почки: тубулярная функция	CTCAE степень 2 CTCAE степень 3/4	Возможно сокращение IFO на 20% Прекратить прием IFO
Гематурия	Положительный результат во время приема IFO 2 x микрогематурия во время IFO CTCAE > степень 2 CTCAE степени 3/4	Двойная MESNA MESNA болюсно 600 мг/м ² , затем инфузия MESNA удвоенной дозы. Если не прекращается: прекратить IFO Прекратить IFO, инфузия MESNA удвоенной дозы Связаться с координатором исследования
Нейротоксичность	CTCAE > степень 2 CTCAE степени 4	См. ниже ПРЕКРАТИТЬ ПРИЕМ IFO!
Кардиотоксичность	FS <28% или LVEF < 50% Острая кардитоксичность	Повторить обследование через 1 неделю, при отсутствии улучшения: ПРЕКРАТИТЬ ПРИЕМ ДОКСОРУБИЦИНА Остановить инфузию доксорубицина

Таблица III.5: Модификация дозировки в случае токсичности

Центральная нейротоксичность:

При возникновении нейротоксичности степени 3 или 4 по шкале критериев общей токсичности (сонливость > 30% времени, дизориентация/галлюцинации/эхолалия/персерверация/кома или эпилептические припадки, при которых наблюдается измененное состояние сознания или которые продолжительны по времени, повторяются или сложно контролируются), рассмотреть

- Использование метилена синего (метилтионина) 50 мг в.в. инфузия.
- Продление инфузии ifосфамида до 4-8 часов во время следующего применения и осуществление инфузии метилена синего 50 мг три раза в день.
- В следующем курсе назначить метилен синий одной дозой в 50 мг за 24 часа до приема ifосфамида. Во время инфузии ifосфамида давать метилен синий три раза в день как описано выше (за подробной информацией обращаться к Nicolao и Giometto, Oncology 2003, 65 [Suppl 12]:11-16).
- При возникновении повторной нейротоксичности степени 3 или 4 необходимо рассмотреть приостановку приема ifосфамида и заменить его циклофосфамидом 1500 мг/м² ППТ.
- Альтернативно может быть назначен пирацетам 100 мг/кг в профилактических целях (каждые 6 часов) или в терапевтических целях (каждые 4 часа).

III.4.3 Высокодозная химиотерапия (HDCT)

Забор стволовых клеток:

Забор стволовых клеток может проводиться после первого введения препаратов по схеме ICE. При необходимости его можно повторить после второго введения препаратов по схеме ICE.

Мобилизацию клеток-предшественников периферической крови с помощью Г-КСФ, напр. 10μ/кг/день, рекомендуется начать спустя 24 часа после последней дозы химиотерапии до завершения забора. Аферез может начаться через 3 дня.

- должно быть собрано в общей сложности мин. две единицы, содержащие 3×10^6 CD34+ клеток/кг каждая.
- забор стволовых клеток должен осуществляться в соответствии с рекомендацией ISHAGE.

Одна из аликовт необходиима для высокодозной химиотерапии, другая – в качестве запасной.

Циклофосфамид для забора стволовых клеток:

Эта терапия не рекомендована в целом для всех пациентов, но ее можно проводить в случаях затрудненной мобилизации стволовых клеток.

- гидратация: 3000 мл/м²/день в течение 24 часов
- MESNA 1300 мг/м² в.в. болюсное введение до приема циклофосфамида
- Циклофосфамид 4000 мг/м² более 4 часов короткой инфузией
- MESNA 4000 мг/м²/день в течении 24 часов

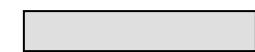
Предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков ликвординамических расстройств
- сердечная функция: Эхо (FS>28%) или RNV (LVEF>50%)
- Гемоглобин: > 8 г%
- Тромбоциты: > 100,000/мм³
- Нейтрофилы: > 1000/μл
- СКФ: > 70 мл/мин/1,73 м²

Вес	=	кг
Рост	=	см
ППТ	=	м ²

РОП/РОМТ
Высокодозная терапия:
Carbo/Thio

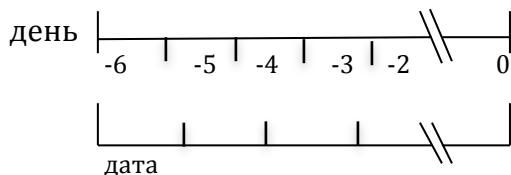
Больница:
Имя:
Дата рожд.:



Карбоплатин 500 мг/м²/день = | | | | мг/день
День -6 до -4



Тиотепа 300 мг/м²/день 1 час = | | | | мг/день
День -6 до -4



Г-КСФ: 150 µг/м²/день или 5 µг/м²/день подкожно день +5 до ANC >1000/µл в течение 3 дней.

Рис. III.10: Высокодозная терапия для РОМТ (Carbo/Thiotepa)

День	Карбоплатин	Тиотепа	PBSC
-6	500 мг/м ² /день	300 мг/м ² 1 ч	
-5	500 мг/м ² /день	300 мг/м ² 1 ч	
-4	500 мг/м ² /день	300 мг/м ² 1 ч	
-3			
-2			
0			X
Общая доза за цикл	1500 мг/м ²	900 мг/м ² 1 ч	

Таблица III.6: Высокодозная терапия Carbo/Thiotepa

Предварительные условия:

- удовлетворительное общее состояние
- отсутствие признаков инфекции
- отсутствие признаков ликвординамических расстройств
- сердечная функция: Эхо (FS>28%) или RNV (LVEF>50%)
- Гемоглобин: > 8 г%
- Тромбоциты: > 100,000/мм³
- Нейтрофилы: > 1000/µл
- СКФ: > 70 мл/мин/1,73 м²
- Моча: гематурия отсутствует

Гидратация: 3000 мл/м²/день, 24 часа, день -6 до -2

Г-КСФ: 150 µ/м²/день или 5 µг/кг/день подкожно день +5 до ANC > 1000 в течение 3 дней.

Поддерживающая терапия:

- заместительная терапия препаратами крови
 - ранняя аналгезия с использованием морфинов
 - парентеральное питание с заменой витамина К
 - назогастральный зонд для замены энтеральной жидкости, день -1
 - антимокробная профилактика с использованием амфотерицина В (орально или ингаляционно),
 - котримоксазол, ацикловир

III.5 Радиотерапевтический подход к лечению пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями

Оптимизация временного режима, дозиметрия и объем мишени, которую планируется облучать, являются основными вопросами, которые возникают при рассмотрении терапевтического подхода к лечению детей с рабдоидными опухолями.

Временной режим:

1. Проводить облучение детей младше 18 месяцев можно только в исключительных случаях.
2. Проводить облучение детей возрастом 18 месяцев и старше следует как только это практически допустимо.
3. В случае первичного метастазирующего заболевания ЛТ может быть отложена до окончания интенсивной химиотерапии (после элемента 9). В других исключительных случаях, таких как прогрессирующее заболевание, ЛТ может быть проведена в любое время.
4. Для младенцев и детей младше 18 месяцев лучевая терапия может быть отложена до достижения возраста, при котором она возможна, или после элемента 9.

Дети с первичными метастазирующими рабдоидными опухолями могут облучаться позднее. Современные данные для АТРО предполагают, что при опухолях с лептоменингиальным распространением наиболее успешной можно назвать консервативную ЛТ. Эти вопросы можно обсудить непосредственно со специалистом по лучевой терапии.

Рекомендации по лучевой терапии экстравенальных, экстракраниальных опухолей, не затрагивающих ЦНС

Пациенты, которым была проведена полная резекция их первичной опухоли с отсутствием рецидивов получают 36 Гр за 20 сеансов, 1,8 Гр каждый.

Пациенты, которым была проведена полная резекция их первичной опухоли, но у которых обнаруживается микроскопическое остаточное заболевание, получают 45 Гр за 25 сеансов, 1,8 Гр каждый.

Пациенты, которым была проведена только биопсия или у которых наблюдается макроскопическое остаточное заболевание, назначают 50,4 Гр за 28 сеансов, каждый 1,8 Гр.

Оборудование

Лечение будет, как правило, проводиться путем рентгеновского облучения, индуцированного потоком протонов от 4 до 20 мВ, на линейном ускорителе. Применение кобальтовой телетерапии не допустимо. При определенных обстоятельствах, использование электронов может способствовать более благоприятному распределению дозы. Аналогичным образом, при определенных обстоятельствах, таких как опухолях гинекологической локализации, опухолях конечностей и некоторых опухолях непараменингиальной локализации головы и шеи, может быть предпочтительна интерстициальная или интракавитарная брахитерапия. Необходимо подробно обсудить возможность применения брахиотерапии, данный вид лечения возможен только в специализированных центрах. Другие специальные методики лечения, такие как интра- и

экстракраниальная стереотаксическая лучевая терапия (ISRT/ESRT) или лучевая терапия с модулированной интенсивностью, подлежат обсуждению с исследовательским центром. Проведение протонной лучевой терапии разрешено в специализированных медицинских центрах.

Объемы мишени

Для всех пациентов, получающих лечение в рамках данного исследования, настоятельно рекомендуется трехмерное планирование лечения. Все планирование терапии не зависит от того, является ли оно стандартным или трехмерным/IMRI будет основано на следующих определениях мишени.

МОО

МОО определяется как видимое или пальпируемое до лечения заболевание, выявленное при медицинском осмотре, операционных находках, КТ или МРТ. Т₁ взвешенное МРТ с контрастированием представляет собой оптимальное визуализирующее исследование. В особых случаях в это определение могут быть внесены изменения исходя из послеоперационной геометрии объема мишени. У пациентов, прошедших резекцию первичной опухоли, весь операционный рубец, а также рубец от дренажной трубы должны быть включены в МОО. В целом, МОО не меняется в зависимости от хирургической резекции или реакции на химиотерапию.

КОМ

КОМ определяется как МОО плюс 1,5 см. При некоторых локализациях КОМ может быть модифицирован, чтобы учесть анатомические барьеры для распространения опухоли. КОМ всегда должен включать цепь дренирующих лимфатических узлов, если наблюдаются клинические проявления опухолевого поражения региональных лимфоузлов. Пациенты с макроскопическим остаточным заболеванием и первичными локализациями в голове и шее или вульве и матке, которым не проводилась повторная плановая операция, могут назначить второй КОМ и РТВ, определенных для дополнительного облучения с формой «конус направленный вершиной вниз» (a cone down boost). Пациенты будут получать суммарную дозу в 50,4 Гр за 28 сеансов, каждый по 1,8 Гр.

РТВ

РТВ определяется как КОМ плюс установленные расчетные границы для учета изменения настроек изо дня в день. Обычно используются 0,5 см, таким образом: РТВ=МОО+2 см (1,5 см + 0,5 см).

PRV (планируемый объем органа, подверженного риску)

PRV определяется для каждого подверженного риску органа, определенного в этом протоколе и для любого другого органа, для которого лечащий клинический онколог желает установить предел конкретной дозы. PRV определяется как объем подверженного риску органа плюс границы для учета неопределенности позиции облучаемого органа.

Модификации для особых локализаций

Глазная орбита:

КОМ не должен распространяться за пределы костной орбиты, если не наблюдается костной эрозии.

Грудная клетка:

Для опухолей вытеснивших значительные объемы легочной паренхимы, которая впоследствии вернулась в нормальную анатомическую позицию, будет назначен МОО, определенный как предоперационный объем опухоли, исключающий интрапракальную опухоль, которая была уменьшена в объеме. Все области предоперационного поражения плевры будут включены в МОО.

Мочевой пузырь, предстательная железа, промежность, таз, желчные протоки и брюшная полость:

Для опухолей вытеснивших значительный объем кишечника, который впоследствии вернулся в нормальную анатомическую позицию после циторедуктивной операции, будет назначен МОО, определенный как предоперационный объем опухоли, исключающий внутрибрюшную или внутритазовую опухоль, которая была уменьшена в объеме. Все области предоперационного поражения брюшной полости или брыжейки и локализация первичной опухоли должны быть включены в МОО.

Временной режим лучевой терапии

Как было указано, лучевая терапия может быть начата спустя 4 цикла химиотерапии. Химиотерапия может осуществляться параллельно с лучевой терапией. Необходимо исключить химиотерапию с использованием антрациклина, если сопутствующая лучевая терапия проводится на спинном мозге или участках сердца или кишечника. Так, необходимо избегать применения Доксорубицина в течение 6 недель после ЛТ. Лучевая терапия метастазов должна быть назначена после хирургической операции на метастазах (если возможно) и может быть проведена после 6-го или 7-го курса химиотерапии. Может быть выбрана комбинированная стратегия лечения, напр., хирургическая операция метастазов может быть назначена после местной ЛТ.

Для пациентов, которым требуется временное прекращение лучевой терапии, расписание будет изменено. В целом, для компенсации неизбежных пропусков, пациенты будут получать лечение дважды в день с временным интервалом между сеансами в 6 часов для того чтобы сохранить общую продолжительность лечения, как и было предусмотрено. Для маленьких детей, которым для проведения ЛТ требуется общая анестезия, интервалы между сеансами должны быть спланированы в индивидуальном порядке.

Сохранение здоровой ткани

Очень важно по возможности максимально сохранять здоровые жизнеспособные структуры. Степень защиты должна быть сопоставлена с возможностью недостаточного лечения тканей, содержащих опухоль. Таким образом, хиазма и зрительный нерв не должны получать более 60 Гр, слезные железы – 40.1 Гр, тонкая кишка – 50.0 Гр, спинной мозг – до 45.0 Гр, легкое, если $> \frac{1}{3}$, но $< \frac{1}{2}$ от общего объема легкого – 18.0 Гр, легкое, если $> \frac{1}{2}$ от общего объема легкого в РТВ – 15.0 Гр, вся почка – 19.8 Гр (если другая почка совсем не облучается), вся печень – 23.4 Гр.

Эти рекомендации по дозам должны быть сопоставлены с потенциальной пользой, которую пациент может получить (напр., случай околовозвоночной опухоли, поразившей межпозвоночное отверстие и сдавливающей спинной мозг).

Полное облучение легкого

Оба легких облучаются независимо от числа и расположения метастазов. Нижняя протяженность переднего и заднего реберно-диафрагмального синуса плевральной полости определяется латеральной радиографией. Нижняя граница поля облучения легкого будет находиться приблизительно на уровне L1 тела позвонка. Плечевые суставы должны быть защищены. Если пациенту требуется полное облучение легкого и брюшной полости, оба поля должны облучаться одновременно. Доза облучения целого легкого составляет 15.0 Гр за десять сеансов по 1.5 Гр на протяжении более чем 12-14 дней. Расчет дозы должен основываться на КТ сканировании с контрольной точкой в пределах легочной ткани (дозы предписаны в соответствии с отчетом ICRU 50); в случае расчета центрального пучка, которого следует избегать, должен быть рассмотрен поправочный фактор). У детей он может быть сокращен до 10.5 Гр за 7 сеансов по 1.5 Гр в течение более 9 дней. Для устраниния локализованных очагов в легком, сохраняющихся спустя 2 недели после полного облучения легкого, может быть назначена хирургическая операция или дополнительное облучение 7.5 Гр за 5 сеансов.

Облучение печени

Вся печень целиком должна быть включена в поле облучения только, если поражение печени носит диффузионный характер (19.8 Гр, 11 сеансов). У младенцев доза облучения составляет 15 Гр, 10 сеансов по 1.5 Гр. В случаях отдельных очагов, эти метастатические очаги поражения должны облучаться с краем в 2 см. Дополнительная очаговая доза облучения составляет от 5.4 Гр до 10.8 Гр и может осуществляться на ограниченных объемах. Доза на верхний полюс оставшейся почки должна контролироваться.

Облучение мозга

У пациентов с метастазами мозга весь мозг включается в поле облучения с дозой 21.6 Гр за 12 сеансов по 1.8 Гр. Очаговая доза облучения в 10.8 Гр необходима при отдельных очагах метастазов. Для пациентов с менее, чем 3 очагами поражения может быть назначена ограниченная по объему очаговая доза в 10.8 Гр за 6 сеансов с использованием МРТ или стереотаксической лучевой терапии.

Облучение костей

У пациентов с костными метастазами МОО определяется как очаг поражения, обнаруженный при соответствующей визуализации, которая может включать Тс – сцинтиграфию, обзорные рентгенограммы, МРТ или КТ. КОМ будет обычно включать край клинически здоровой кости до 2 см. Более узкий край может потребоваться, если метастаз располагается рядом с концом кости. По возможности необходимо исключить ЛТ эпифиза. Подходящий край должен быть добавлен для РТВ, принимая во внимание непортативность используемой техники. В случае облучения позвоночника, границы безопасности должны включать верхнюю и нижнюю части позвоночника. Доза облучения костей – 25.2 Гр за 14 сеансов по 1.8, может быть изменена при необходимости.

Облучение лимфатических узлов

Позитивные лимфоузлы, которые не были хирургически удалены, должны получать лучевую терапию в 19.8 Гр за 11 сеансов по 1.8 Гр. Группы лимфатических узлов, которые были поражены на момент постановки диагноза должны облучаться целиком. МОО будет лимфатический участок включая любые остаточные опухолевые образования

после химиотерапии как определено на планировочной КТ. КОМ будет составлять 1 см края вокруг МОО. Для лимфатических узлов средостения и брюшной полости параллельно-противоположное расположение поля дает лучшее покрытие РТВ. Если возможно, участки лимфатических узлов будут получать лечение непрерывно вместе с облучением первичной опухоли или других метастатических локализаций.

Доза облучения мишени

Дневная доза по предписанию ICRU будет составлять 1.8 Гр, за исключением маленьких детей (младше 3 лет) или при лечении больших объемов (все легкое или брюшная полость).

Часть IV:

Общая информация, рекомендации и бланки

IV.1 Информация по лекарственным препаратам

Для детей младше 6 месяцев или с массой тела менее 10 кг дозы химиотерапии должны рассчитываться в соответствии с массой тела в кг.

Актиномицин-D рассчитывается исходя из массы тела в кг для всех детей.

1 м² поверхности тела (ППТ) считается эквивалентным 30 кг массы тела (МТ).

	Доза на м ²	Доза исходя из кг массы тела
Актиномицин-D	-	25 µг/кг МТ
Карбоплатин	500 мг/м ² ППТ	17 мг/кг МТ
Циклофосфамид	1800 мг/м ² ППТ	60 мг/кг МТ
Доксорубицин	37,5 мг/м ² ППТ	1,25 мг/кг МТ
Этопозид	100 мг/м ² ППТ	3,3 мг/кг МТ
Ифосфамид	2000 мг/м ² ППТ	66,7 мг/кг МТ
Винкристин	1,5 мг/м ² ППТ	0,05 мг/кг МТ
Этопозид	2 x 25 мг/м ² /день	2 x 0,83 мг/кг МТ
Идарубицин	1 x 5 мг/м ² /день	1 x 0,17 мг/кг МТ
Трофосфамид	2 x 75 мг/м ² /день	2 x 2,5 мг/кг

Таблица IV.1: Дозы на м² – дозы в соответствии с массой тела.

Суммарные дозы

Суммарные дозы для пациентов с АТРО (стандартная химиотерапия)					
Компонент [мг/м ²]	3 x DOX	3 x ICE	3 x VCA		Суммарно
Актиномицин-D			150 µг/кг		
Карбоплатин		1.500			1.500
Циклофосфамид			4.500		4.500
Доксорубицин	225				225
Этопозид		900			900
Ифосфамид		18.000			18.000
Винкристин			9		9
MTX интравентрикулярно	В зависимости от возраста				

Таблица IV.2: Суммарные дозы для пациентов с АТРО (стандартная химиотерапия)

Суммарные дозы для пациентов с АТРО (высокодозная химиотерапия)					
Компонент [мг/м ²]	2 x DOX	2 x ICE	2 x VCA	HD	Суммарно
Актиномицин-D			100 мкг/кг		
Карбоплатин		1.000		1.500	2.500
Циклофосфамид			3.000		3.000
Доксорубицин	150				150
Этопозид		600			600
Ифосмамид		12.000			12.000
Винкристин			6		6
Тиотепа				900	900
MTX интравентрикулярно	В зависимости от возраста				

Таблица IV.3: Суммарные дозы для пациентов с АТРО (высокодозная химиотерапия)

Суммарные дозы для пациентов с РОП/РОМТ (стандартная химиотерапия)					
Компонент [мг/м ²]	3 x DOX	3 x ICE	3 x VCA		Суммарно
Актиномицин-D			150 мкг/кг		
Карбоплатин		1.500			1.500
Циклофосфамид			4.500		4.500
Доксорубицин	225				225
Этопозид		900			900
Ифосмамид		18.000			18.000
Винкристин			9		9

Таблица IV.4: Суммарные дозы для пациентов с РОП/РОМТ (стандартная химиотерапия)

Суммарные дозы для пациентов с РОП/РОМТ (высокодозная химиотерапия)					
Компонент [мг/м ²]	2 x DOX	2 x ICE	2 x VCA	HD	Суммарно
Актиномицин-D			100 мкг/кг		
Карбоплатин		1.000		1.500	2.500
Циклофосфамид			3.000		3.000
Доксорубицин	150				150
Этопозид		600			600
Ифосмамид		12.000			12.000
Винкристин			6		6
Тиотепа				900	900

Таблица IV.4: Суммарные дозы для пациентов с РОП или РОМТ (высокодозная химиотерапия)

Примечания к лекарственным препаратам

Блоковая химиотерапия и высокодозная химиотерапия

5. Актиномицин-Д

(Dactinomycin, Cosmegen)

Лекарственная форма: ампулы с сухим порошком для разбавления стерильной водой, содержащие 0.5 мг дактиномицина

Способ применения: внутривенная инфузия, 2 x 25 мг/кг (VCA)

Несовместимость с лекарственными средствами: доксорубицин, аллопуринол, колхицин, пробенецид, сульфинпираzon

Побочное действие и основные токсические явления: тошнота, рвота, стоматит, мукозит, диарея, миелосуппрессия, иммуносуппрессия, высокая температура, алопеция, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, гипокальциемия, аллергическая реакция

6. Карбоплатин

(Carbo, Carboplat, Carboplatin-Gry, Carboplatin-Meinel, Carboplatin O.R.C.A.)

Лекарственная форма: ампулы объемом 5 мл, 15 мл, 45 мл, содержащие карбоплатин 50 мг, 150 мг, 450 мг. Растворять в декстрозе 5%.

Способ применения: внутривенная инфузия продолжительностью более часа, 500 мг/м² (ICE); 500 мг/м²/день более 96 ч. (высокая доза)

Срок годности: ампулы хранятся 18 месяцев, препарат с декстрозой 5% может храниться 28 дней, если был изготовлен в стерильных условиях, иначе – 8 часов при комнатной температуре и 24 часа в холодильнике.

Несовместимость с лекарственными средствами: алюминий, амфотерицин В, NaBic

Побочное действие и основные токсические явления: тошнота, рвота, болевые ощущения в области желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции (прурит, высокая температура, покраснение, очень редко анафилактоидная реакция с бронхоспазмом и кардиодепрессивным эффектом), транзиторная миелосуппрессия, изменение вкуса, редко неврит зрительного нерва, слуховая и периферическая нейропатия, транзиторное повышение биохимических показателей функции печени.

Сокращение дозы: В случаях почечной недостаточности расчет дозы производится по следующей формуле:

% от предполагаемой дозы = (0,82*СКФ)+18

7. Циклофосфамид

(CPM, Endoxan)

Лекарственная форма: ампулы по 100 мг, 200 мг, 500 мг, 1,000 мг, ампулы с порошком плюс ампулы с физиологическим раствором.

Способ применения: внутривенная инфузия более часа, 1500 мг/м² (VCA)

Несовместимость с лекарственными средствами: амфотерицин В, бензиловый спирт, индукция микросомальных ферментов печени фенобарбиталом, фенитоином, бензодиазепинами, хлоралгидратом или дексаметазоном, + в результате чего усиливается действие циклофосфамида, увеличивается кардиотоксичность с одновременным применением антрациклинов.

Побочное действие и основные токсические явления: транзиторная миелосуппрессия, обратимая потеря волос, тошнота и рвота, геморрагический цистит из-за аккумуляции акролеина в моче, задержка жидкости, кардиотоксичность при высоких дозах,

веноокклюзивная болезнь при терапии высокими дозами, вторичная злокачественная опухоль, бесплодие.

4. Доксорубицин (DOX, Adriablastin HL)

Лекарственная форма: порошок и физиологический раствор для растворения, одна ампула содержит 100 мг доксорубицинахлорида.

Способ применения: 37.5 мг на m^2 x 2, 24-часовая непрерывная внутривенная инфузия (DOX)

Несовместимость: аллополинол, алюминий, цефалотин, дексаметазон, ганцикловир, диазepam, флюороурацил, фуросемид, гепарин, гидрокортизон, метотрексат, натрий гидрокарбонат, пиперациллин, теофиллин, винкристин.

Побочное действие и основные токсические явления: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, кардиотоксичность (острая аритмия и поздняя кардиомиопатия), тошнота и рвота, мукозит, транзиторное повышение биохимических показателей функции печени, аллергические реакции, паравазальный некроз, в случаях превышения максимальной кумулятивной дозы в $400 \text{ mg}/m^2$ риск кардиомиопатии возрастает при отсутствии других существующих факторов риска. При острой кардиомиопатии в течение 24 – 48 часов аритмия, экстрасистолия, изменения в ЭКГ в основном являются обратимыми. Незначительное побочное действие – окрашивание мочи в красный цвет.

- **Этопозид**

(VP16, Etopophos, Etoposide main)

Лекарственная форма: ампулы с порошком для растворения стерильной водой, 5% декстрозой или физиологическим раствором.

Способ применения: регулярно: внутривенная инфузия $100 \text{ mg}/m^2$ x 3 более часа (ICE)

Несовместимость с лекарственными средствами: амфотерицин В, цефепим, хлорпромазин, имипенем, метилпреднизолон, митомицин. Взаимодействие с кумадином и производными.

Побочное действие и основные токсические явления: миелосупрессия, обратимая потеря волос, высокая температура, гипотензия, анафилактические реакции, тошнота и рвота, диарея, мукозит, повышение уровня ферментов печени, вторичный злокачественные опухоли, редко миалгия, нарушения ЦНС, периферийная нейропатия, в единичных случаях острая лейкемия, сердечная дистриктация, сердечные приступы, синдром Стивенса-Джонсона.

- **Ифосфамид**

(Ifo, Holoxan)

Лекарственная форма: ампулы с порошком для растворения стерильной водой или ампулы с 4% раствором ифосфамида, ампулы с порошковой формой ифосфамида по 200, 500, 1,000, 2,000, 3,000 мг.

Способ применения: $2,000 \text{ mg}/m^2$ x 3 более часа внутривенной инфузии (ICE)

Несовместимость с лекарственными средствами: отсутствует

Побочное действие и основные токсические явления: транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, тошнота и рвота, геморрагический цистит, энцефалопатия (10% с тревожным возбуждением, ночными кошмарами, потерей сознания и/или эпилептическими припадками), транзиторное повышение биохимических показателей функции печени, синдром Фанкони, ЦНС токсичность в 12% случаях во второй фазе исследования, в единичных случаях – кардиотоксичность.

- **Метотрексат**

(MTX, Methotrexat-Dinatrium)

Лекарственная форма: ампулы 20 мл и 40 мл, содержащие МТХ- Dinatrium 548.37 мг/1096 мг (500 мг/1000 мг)

Способ применения: введение через резервуар Рикхама/Оммайя (интракальвическое, интравентрикулярное), доза рассчитывается исходя из возраста, только пациенты с АТРО (**window**, ICE, VCD, высокодозная терапия)

Несовместимость с лекарственными средствами: отсутствует

Побочное действие и основные токсические явления: редкие аллергические реакции, изменения ЦНС, такие как лейкоэнцефалопатия, особенно если применялось после лучевой терапии мозга.

- **Тиотепа**

(Thiotepa Lederle)

Лекарственная форма: ампулы с порошком для растворения стерильной водой, изотоническим физиологическим раствором или 5% декстрозой, содержащая 15 мг тиотепы.

Способ применения: внутривенная инфузия более 1 часа, 300 мг/м²/день x 3 (высокая доза)

Несовместимость с лекарственными средствами: отсутствует

Побочное действие и основные токсические явления: тяжелая миелосупрессия (максимальное снижение уровня нейтрофилов через 2-3 недели после применения), мукозит, тошнота и рвота, язвы ЖКТ, геморрагический цистит, неврологические изменения (головная боль, поведенческие изменения, помрачнение сознания, сонливость), эритродермия, хроническое нарушение окраски кожи, аллергические реакции, аменорея, нарушение сперматогенеза, вторичные злокачественные опухоли. При лечении с применением тиотепы был зарегистрирован смертельный случай.

- **Винкристин**

(VCR, Vincristinesulfat-Gry)

Лекарственная форма: ампулы готовые к использованию, одна ампула содержит винкристинсульфат 1 мг (=0,895 мг Винкристина) плюс лактоза

Способ применения: внутривенное введение по рекомендации ВОЗ, 1.5 мг/м² (макс. 2 мг) x 2 (VCA)

Несовместимость с лекарственными средствами: все растворы с РН отличными от показателей 3.5-5.0

Побочное действие и основные токсические явления: **ТОЛЬКО ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ**, периферийная нейропатия, центральная нейротоксичность, констipation, веноокклюзивная болезнь, поли-, дисурия, неадекватная секреция антидиуретического гормона, транзиторная миелосупрессия, обратимая потеря волос, некроз после паравенозной инъекции, в комбинации с циклоспорином А потенциально может вызвать тяжелую нейротоксичность. Перекрестная реактивность с доксорубицином, даунорубицином, актиномицином-D, метрамицином и митомицином.

СТР 201

IV.2 Неблагоприятные реакции

В связи с тем, что данный регистр не является интервенционным исследованием, отчет о серьезных нежелательных явлениях в регистрационный центр не является юридически обязательным. Всё же мы рекомендуем сообщать о неблагоприятных реакциях в научно-практический центр, который затем передаст информацию (при необходимости) в государственные учреждения для спонтанно-поступающих сообщений (напр. в пределах Германии в Федеральный институт по лекарственным препаратам и медицинской продукции Германии или в AkdÄ)

Риски и тяжесть стратегии согласованности будут постоянно оцениваться для того, чтобы улучшить консультации клинических врачей, ухаживающих за пациентами. Таким образом в регистре суммируются сообщения о нежелательных явлениях в ежегодный отчёт по безопасности.

В связи с этим, мы рекомендуем немедленно регистрировать и сообщать о серьезных нежелательных явлениях в информационную систему для спонтанно-поступающих сообщений соответствующей страны. Мы также будем признательны, если о серьезных нежелательных явлениях будет сообщаться в научно-практический центр в Мюнстер для контроля качества рекомендуемой терапии.

Определения:

Непредвиденные явления определяются в соответствии с рекомендациями качественной клинической практики (ККП).

Нежелательным явлением (НЯ) называют любое неблагоприятное медицинское проявление у пациента при введении лекарственного средства, которое не обязательно имеет причинную связь с проводимым лечением. Неблагоприятным явлением может быть любое неблагоприятное и непредусмотренное проявление, включая аномальные результаты, полученные в лаборатории, симптом или заболевание, которые временно вызваны использованием исследуемого лекарственного препарата, вне зависимости от того имеют ли они отношение к данному препарату на самом деле или нет. Более того, любое явление, которое связано с или рассматривается в соответствии с:

- Случайной или запланированной передозировкой лекарства,
- Неправильным или ошибочным употреблением продукта и/или прекращением его использования,
- Также является нежелательным явлением.

Нежелательная реакция (НР)

Нежелательная реакция (НР) – это нежелательная или непредусмотренная реакция на исследуемый лекарственный препарат, СВЯЗАННЫЙ с применением любой дозы. Все нежелательные явления, оцениваемые исследователем-докладчиком, имеют обоснованную причинную взаимосвязь с качеством медицинского продукта и рассматриваются как нежелательная реакция. Доказательство обоснованной причинной взаимосвязи, в целом, означает, что существуют основания или аргументы, предполагающие причинно-следственную связь.

Серьезное нежелательное явление или серьезная нежелательная реакция

Серьезное нежелательное явление или серьезная нежелательная реакция представляют собой:

Любое неблагоприятное медицинское проявление или эффект, при котором любая доза

- Приводит к смерти
- Является опасной для жизни
- Требует госпитализации или продления существующей стационарной госпитализации
- Приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности
- Врожденная аномалия или врожденный порок развития

Термин «жизнеугрожающий» относится к явлению, при котором пациент находился в непосредственном риске смерти во время этого явления, то есть ему требовалось немедленное вмешательство с жизнеспасающей интенсивной терапией. Важные медицинские явления, которые не являются опасными для жизни, не являются жизнеугрожающими и не требуют госпитализации, могут рассматриваться как серьезные нежелательные явления, когда, основываясь на соответствующей медицинской оценке, они могут подвергнуть риску пациента или субъект и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства, чтобы предотвратить один из результатов, перечисленных в этом определении. Примеры таких медицинских явлений включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в реанимационном отделении или дома, патологические изменения крови и судороги, которые не приводят к стационарной госпитализации, а также развитие лекарственной зависимости или злоупотребление лекарственными препаратами.

Непредвиденная нежелательная реакция (UAR)

Непредвиденная нежелательная реакция - это неблагоприятная реакция, природа и тяжесть которой не соответствует принятой сводной характеристике препаратов (информация о продукте).

Примеры непредвиденных нежелательных реакций:

Ожидаемая / отмеченная серьезная нежелательная реакция с непредвиденным более тяжелым исходом (напр. смертельным исходом). Увеличение частоты возникновения ожидаемой, серьезной неблагоприятной реакции рассматривается как непредвиденное.

Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (SUSAR)

Серьезное нежелательное явление, при котором причинно-следственная связь с исследуемым лекарственным препаратом не может быть исключена, является подозреваемой серьезной нежелательной реакцией, а когда его природа и тяжесть не соответствуют информации о продукте, оно представляет собой серьезную непредвиденную нежелательную реакцию (SUSAR).

Документы:

За состоянием пациентов, находящихся в Реестре, у которых наблюдаются проявления нежелательных явлений, необходимо следить при помощи соответствующих клинических анализов и лабораторных тестов, как установлено лечащим врачом. Все неблагоприятные явления следует контролировать до тех пор, пока не будет отмечено достаточное восстановление или стабилизация явления (явлений).

Рекомендации по классификации и установлению зависимости для оценки нежелательных явлений

СТС v. 3.0 шкала оценки токсичности (см. приложение) будет использоваться для классификации нежелательных явлений, когда это применимо. Тяжесть всех других явлений будет оцениваться в соответствии с определениями в следующих таблицах.

легкое	признак, симптом или явление чувствуется, но переносится легко
среднетяжелое	Причиняет достаточный дискомфорт, который становится помехой для обычной деятельности и может служить основанием для вмешательства.
тяжелое	делает нетрудоспособным и ограничивает способности выполнять обычную деятельность или значительно влияет на

	клиническое состояние и является основанием для вмешательства.
опасное для жизни	непосредственный риск смерти

Таблица IV.6: Определения категорий тяжести нежелательных явлений

IV.3 Поддерживающая терапия Профилактика инфекционного заболевания

Лечащий врач является ответственным за профилактику инфекции и оптимальное лечение. Следующие примечания должны рассматриваться скорее как совет, нежели общепринятые рекомендации.

Наиболее важной профилактикой инфекции служит соответствующая информация от родителей о нейтропении или рисках инфекции. Применение невсасывающихся антибиотиков для полной или селективной деконтаминации кишечника может увеличить отбор резистентных болезнетворных организмов с непроверенной эффективностью. Химиопрофилактика противогрибковыми средствами, принимаемыми внутрь, с временным прекращением амфотерицина-В или флюконазола предотвращает образование колоний видов кандидоза, но не снижает частоту возникновения системического кандидоза или аспергиллеза.

Профилактика рекомендуется в случае часто повторяющихся и продолжительных условий с нейтропенией и инфекций, обостренных воспалением слизистой оболочки.

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Во время блоковой химиотерапии профилактика настоятельно рекомендуется для всех пациентов, чтобы предотвратить пневмоцистную пневмонию. Если терапия должна быть продолжена (напр., поддерживающая терапия), рекомендуется и продолжение профилактики. В случае непереносимости TMP-SMZ (триметопrim+сульфаметаксозола) можно применять ингаляции пентамидина, даже если речь идет о совсем маленьких детях.

Препарат	Доза
TMP-SMZ	8 мг TMP/кг/д перорально в 2 дозах 2 дня (вторник, пятница)
Альтернативы:	
Дапсон	3 месяца-12 лет 2 мг/кг ежедневно
Пентамидин-Аэрозоль (если нет непереносимости)	< 4 лет: 150 мг/месяц в 5 мл дистилированной воды в течение 20-30 мин. > 4 лет: 300 мг/месяц в 5 мл дистилированной воды в течение 20-30 мин.

Таблица IV.7: Профилактика пневмоцистной пневмонии

Профилактика ветряной оспы

Пациентам с рабдоидными опухолями, получающим лечение химиотерапией, следует избегать контакта с больными ветряной оспой или varicella zoster (информация для родителей!). Если взаимодействие произошло, существует риск проявления данного заболевания в течение минимум 28 дней, независимо от серологического статуса, однако риск для серопозитивных пациентов меньше. В каждом случае иммуносупрессия во время контакта очень важна для лечебно-оздоровительного действия.

Как правило мы рекомендуем следующую процедуру:

Статус пациента	Процедура
болел ветряной оспой (анамнестический, skars , титр) в настоящий момент иммунокомпетентный	Наблюдение
НЕ болел ветряной оспой + иммуносупрессия	Ацикловир 10 мг/кг/д перорально или в/в 3 раза в день в течение 14-28 дней, в качестве альтернативы Бривудин 125 мг в течение 7 дней
проявляют заболевание	См. Ветряная оспа, Varicella zoster (проявление болезни)

Таблица IV.8: Профилактика ветряной оспы

Дальнейшие меры профилактики:

Продолжительность профилактики: от начала терапии до истечения 4 недель после завершения лечения.

Состав	Дозировка
1. Амфотерицин-В перорально Амфо-В аэрозоль возможно, дополнительно: Ampho Moronal в таблетках в качестве альтернативы: Флюконазол перорально	4 x 1 мл 2 ингаляции/в неделю с распылителем 1 мл Амфотерицина-В (1 ампула=1 мл=50мг) в 10 мл. дистилированной воды 2 мл=10 мг используется для распыления 12.5 мг/кг/6 ч перорально, максимальная разовая доза 400 мг каждые 6 часов (см. CESS S. 15) 4-6 мг/кг/д как разовая доза
2. Ежедневный уход за слизистой оболочкой полости рта Мукозит	4 раза в день (после приема пищи) полоскать рот минеральной водой в течение 1 минуты. Маленьким детям очищайте полость рта ватными тампонами, смоченными минеральной водой НЕ использовать гексидин, при других обстоятельствах полоскать чаем (напр., из шалфея или других трав)

3. Гигиена зубов	Правильный уход за полостью рта, использование мягкой зубной щетки,
4. Питание	В течение терапии и всех фаз нейтропении допускается только приготовленная еда. Сырые овощи, фрукты или салаты не допускаются.

Таблица IV.9: Меры профилактики во время химиотерапии

Процедуры, выполняемые в случае возникновения инфекции

Мукозит:

Сделать посев на грибки и бактерии, выделение вирусов с помощью промывания полости рта растворами.

При открытых очагах не использовать гексидин (угнетение фибробластов!)

* не использовать Лейковорин при полоскании, применять вяжущие препараты

* полоскание полости рта с, например, Маалокс-Супсп. / Ксилокайн вязкий 2% / Пантенол-раствор 5% 1:1:1

* при оральном кандидозе, не устранимом интенсивной местной терапией вкл. 6 х ежедневно. Амфотерицин-В суспензия п/о: Амфотерицин-В 0,1-0,5 мг/кг/д р.и. (4 ч.) 5-7 дней или же: Флуконазол 4-6 мг/кг/д

* при подтвержденном герпесе: Ацикловир 30-50 мг/кг/д 3 дозы р.и. (1 ч.) 5 дней

* при некрозе периапикальной десны системное лечение анаэробной инфекции антибиотиками, например, метронидазол

Нейтропеническая лихорадка:

Описание: температура (ректальная) $> 38,5^{\circ}\text{C}$ или $4 \times > 38,0^{\circ}\text{C}$ в течении 24 ч. с интервалом более 4 ч.

Число нейтрофилов $< 500/\mu\text{l}$

- Посевы крови, каждый центральный катетер отдельно! Посев кала, анализ мочи
- Посевы с горла, кожи, слизистой оболочки (включая анальный)
- Выделение вирусов из очагов, кала и мочи
- Рентген грудной клетки, УЗИ брюшной полости
- Если легочные симптомы прогрессируют, несмотря на лечение антибиотиками широкого спектра, в течение 72 ч., возможно проведение бронхиального лаважа
- Помимо интенсивной диагностики рекомендуется немедленно начать системную терапию антибиотиками. Сочетание антибиотиков должно выбираться в соответствии с типичными патогенными организмами

Начать с:

Аминогликозид + цефалоспорин 3-го поколения (например, цефтриаксон / цефтазидим)

При β -лактам-резистентных штаммах Staph. aureus / Staph. mitis или подозрении на другие опасные грам-положительные патогенные организмы (мукозит, катетер, абдоминальные симптомы):

Начальная терапия плюс дополнительный ванкомицин (40 мг/кг/д) или тейкопланин (только > 3 Дж.; 3 x 10 мг/кг, интервал 12 ч., затем 6-10 мг/кг/24 ч.)

Продление лечения антибиотиками: - если жар не спадает после 2-3 дней

- если жар продолжается > 5-7 дней после начала в/в введения антибиотиков

Дополнительно: Амфотерицин-В липосомный в/в

Предполагаемая инфекция с анаэробными патогенными организмами: дополнительно метронидазол

Применять антибиотики, пока абсолютное число нейтрофилов не станет > 500/ μ л, даже если инфекционный очаг пропал.

Системное (инвазивное) грибковое заболевание:

При подозрении или подтверждении системного грибкового заболевания:

Амфотерицин-В липосомный (Амбизом):	1-3 мг / кг КГ
--	----------------

Varizella и Herpes zoster (заболевание):

Ацикловир в/в:	1.500 мг/кг/д 3 дозы р.и. (1 ч.) минимум 5 дней (пока не подсохнут все высыпания) < 10 кг или < 18 месяцев: 30 мг/кг от массы тела 3 дозы (3 x 10 мг/кг от массы тела)
----------------	--

Тяжелая системная ЦМВ-инфекция (ЦМВ-пневмония):

Ганцикловир:	в/в 10 мг/кг/д р.и. (1 ч.) 2 дозы
Стандартные 7S-иммуноглобулины с высоким титром ЦМВ (> 25 PEI-единиц)	500 мг/кг/д в течение нескольких дней

Пневмоцистная пневмония Йировеца:

Триметопrim / Сульфаметоксазол в/в:	Триметопrim 20 мг / Сульфаметоксазол 100 мг/кг/д р.и. 4 дозы
--	---

Г-КСФ

Рекомендуемая доза 5 μ г/кг/д Г-КСФ (филграстим, ленограстим) раз в день п/к согласно международным рекомендациям.

Начать на день 5.

Лечение с переливанием компонентов крови

По правилам учреждения из-за риска возникновения РТПХ у пациентов, проходящих химиотерапию, перед переливанием все компоненты крови (кроме гранулоцитарных и стволовых продуктов) следует облучить дозой минимум 20 Гр. Рекомендуется использовать лейкоцитарные фильтры для истощения лейкоцитов (ЦМВ-отрицательность).

Эритроциты

Поддерживать уровень гемоглобина выше 6 г/дл (гематокрит выше 20%).

Тромбоциты

Рекомендуется замещение тромбоцитов при их уровне < 10.000/мл и/или при клиническом подтверждении кровотечения.

Противорвотная терапия

Противорвотная терапия должна проводиться в соответствии с правилами медицинского учреждения. Должны быть использованы следующие препараты:
Vomex®; Zofran®; Navoban® poss. + Дексаметазон (Fortecortin®)

Химиотерапия и хирургические операции

При обширной первичной операции не следует начинать химиотерапию раньше 7-го дня после операции.

Химиотерапия и лучевая терапия

Чтобы воспользоваться синергическими эффектами химио- и лучевой терапии, следует проводить ЛТ и ХТ одновременно. Для минимизации токсичности лучевой терапии нельзя дополнительно назначать:

антрациклины, актиномицин-D, внутрижелудочковую терапию

Лизис опухоли

Лизис опухоли – это сложное нарушение обмена веществ в результате быстрой деградации опухолевых клеток при неполноценной почечной функции. Лизис опухоли особенно часто возникает при обширных, быстрорастущих опухолях, однако он является редким осложнением (за исключением рассеянного альвеолярного RMS + РО). Его проявление приходится на период перед или во время первых дней химиотерапии. Основные метаболические проблемы:

- * Гиперурикемия
- * Гиперкалиемия
- * Гиперфосфатемия

Среди клинических проявлений часто обнаруживаются:

- * Вторичная почечная недостаточность
- * Гипокальцемия

Перед началом химиотерапии у пациентов с обширным заболеванием следует убедиться, что эти пациенты пребывают в стабильном метаболическом состоянии (проверить: Na, K, Ca, Ph, CO₂, газы крови, АМК, мочевая кислота, креатинин, анализ мочи, **balanced in and out of fluids**). Для профилактики почечной недостаточности важно проводить гидратацию с подщелачиванием и дополнительным аллопуринолом. С началом химиотерапии подщелачивание прекращается.

Можно использовать следующую схему:

1. аллопуринол 10 мг/кг/д п/о, 2-3 одиночные дозы в течение 3-8 дней
2. гидратация: 3.000-5.000 мл/м²/д (5% глюкоза в полу-изотоническом растворе хлорида натрия)
3. отток жидкости = введение - выделения
4. масса тела: измеряется ежедневно
5. при недостаточном оттоке: фуросемид 1-10 мг/кг/д
6. изначально не добавлять K+ в инфузию: слабая гипокалемия не представляет проблем
7. подщелачивание мочи: добавить NaHCO₃ 40-80 ммоль/л в инфузию (или инфузия 100-200 ммоль/м²/д); сбалансировать Na-Bicarb в соответствии с pH мочи (оптимально: 7,0); удельная плотность в моче ≤ 1010
8. лабораторные тесты: ОАК, Na, K, Cl, Ca, фосфат, мочевая кислота, креатинин каждые 12-24 ч., при необходимости – чаще

Почекная недостаточность, неопределенное повышение креатинина сыворотки крови

Модификация доз ввиду повышения уровня креатинина в сыворотке может производиться только в соответствии с клиренсом креатинина. В целом, возможны следующие действия:

1. применение ифосфамида в течение 24 ч. Вместо короткой инфузии
2. уменьшение дозы ифосфамида примерно на 1/3
3. вместо ифосфамида давать циклофосфамид

Похожие стратегии возможны при интоксикации ЦНС, вызванной ифосфамидом.