

# HIT 2000

актуальная версия (01 января 2008)

ГИСТОЛОГИЯ	МЕТАСТАЗЫ	ВОЗРАСТ	ТЕРАПИЯ
------------	-----------	---------	---------

Медуллобластомы	Нет	> 4 лет	HIT 2000 BIS 4 <sup>1</sup>
		4 - 21 год	HIT 2000-AB4
	Есть	> 4 лет	MET-HIT 2000-BIS4 <sup>2</sup>
	M1	4 - 21 год	MET-HIT 2000-AB4-M1
	M2/M3/M4		MET-HIT 2000-AB4-M2-4

Супратенториальные PNET	да/нет	> 4 лет	MET-HIT 2000-BIS4 <sup>3</sup>
		4 - 21 год	MET-HIT 2000-AB4 <sup>4</sup>

Эпендимомы (II и III стадия ВОЗ, супра- и интра- тенториальные)	нет	остаточная опухоль "+"	0 – 21 год	E-HIT 2000-R <sup>4</sup>
		остаточная опухоль "-"	> 4 лет	E-HIT 2000-BIS4 <sup>4</sup>
			4 - 21 год	E-HIT 2000-AB4
	да			индивидуальная терапия

<sup>1</sup> дополнительная стратификация в зависимости от гистологического варианта

<sup>2</sup> химиотерапия индукции согласно версии от 01.04.07

<sup>3</sup> химиотерапия индукции согласно версии от 13.01.05

<sup>4</sup> без интравентрикулярных введений Mtx

## **1. Введение.**

Терапевтический протокол «НIT 2000» применяется для комплексного лечения всех пациентов с PNET, медуллобластомой и эпендимомой в возрасте до 21 года. Это лечение является наиболее риск-адаптированным и эффективным для таких больных. При его создании был учтён опыт исследований НIT-91 для детей старше 3 лет и НIT-SKK-87 и -92 для детей младше 3 лет со злокачественными опухолями мозга. Для пациентов с редкими опухолями был учтён опыт международных исследований. Для того, чтобы лечение было максимально индивидуализированным, а также для того, чтобы уменьшить вероятность рецидива и поздних осложнений, используется стратификация терапии для различных групп пациентов. Критериями стратификации являются вид опухоли (медуллобластома, супратенториальные PNET и эпендимомы grade II и III по классификации ВОЗ), возраст больных на момент диагноза (младше или старше 4 лет), а также стадия метастазирования (M0 и M1-M4). Кроме того, применение некоторых ветвей терапии базируется на данных гистологического варианта и остаточного объёма опухоли. Рандомизация проводилась (см. поправку 13) лишь у пациентов с медуллобластомой без метастазов в возрасте старше 4 лет.

## **2. Общая информация.**

**2.1. Название протокола:** НIT 2000. Мультицентровое исследование оптимизации терапии детей и молодых взрослых с интракраниальными локализованными примитивными нейроэктодермальными опухолями (PNET и медуллобластомами) и эпендимомами.

**2.2. Цели и задачи исследования.**

**2.2.1. Увеличение вероятности PFS и EFS пациентов:**

- более интенсивная химиотерапия и/или облучение по сравнению с терапевтическими исследованиями НIT'91 и НIT-SKK'92;
- риск-адаптированная терапия в группах риска, точно определённых при помощи центральной референсной оценки (невропатология, нейробиология и исследование ликвора);
- контроль качества проводимых операций, облучения и химиотерапии.

**2.2.2. Снижение частоты и выраженности поздних осложнений и повышение качества жизни пациентов:**

- отказ от облучения или редукция краниоспинальной дозы у маленьких детей с медуллобластомами;

- гиперфракционированное вместо конвенционального краниоспинального облучения или редукция краниоспинальной дозы у пациентов старше 4 лет с медуллобластомами и PNET;
- отказ от адъювантного краниоспинального облучения у детей с эпендимомой;

2.2.3. Рандомизированное исследование III фазы у пациентов от 4 лет до 21 года с неметастатическими медуллобластомами: целью являлся ответ на вопрос, послужит ли гиперфракционированная лучевая терапия увеличению PFS без усугубления поздних осложнений по сравнению с конвенциональной терапией с редуцированной краниоспинальной дозой.

### 2.3. Критерии включения и исключения из исследования.

2.3.1. **Возраст:** дети и молодые взрослые до 21 года включительно.

2.3.2. **Гистология:** примитивные нейроэктодермальные опухоли (медуллобластомы/PNET) и эпендимомы.

2.3.3. **Первичная локализация:** интракраниальная, за исключением ствола мозга (мост и продолговатый мост).

2.3.4. **Информированное согласие** пациента, его родителей или опекунов на участие в исследовании.

### 2.4. Обзор плана терапии (подробнее см. гл. 12,14 и A1)

Не все пациенты получают одинаковую терапию. Стратификация лечения проводится относительно гистологических данных, возраста пациентов в момент диагноза и метастатической стадии. В некоторых руках терапии учитывается гистологический вариант и наличие остаточной опухоли после операции. На этих основаниях чётко определяются группы пациентов, получающих различную терапию. Рандомизация проводилась (см. поправку 13) лишь у пациентов с медуллобластомой без метастазов в возрасте старше 4 лет.

Медуллобластома без метастазов, возраст 4 - 21 лет: HIT 2000-AB4.

После операции пациенты получают лучевую терапию, за ней следует адъювантная химиотерапия: цисплатин, CCNU (ломустин) и винкристин. Применяется конвенциональная фракционированная лучевая терапия с редукцией краниоспинальной дозы (ветвь рандомизации с гиперфракционированным облучением закрыта в 2006 году). Пациенты с анапластической или крупноклеточной медуллобластомой получают более высокие дозы краниоспинального облучения (аналогично предшествующему протоколу HIT'91E).

Медуллобластома без метастазов, возраст менее 4 лет: НТ 2000-BIS4.

Пациенты с классической, анапластической или крупноклеточной медуллобластомой после операции получают 3 цикла химиотерапии SKK, а затем фокальное конформное облучение зоны опухоли. Ранее применявшиеся 4-й и 5-й циклы терапии отменены. При полной ремиссии никакой дальнейшей терапии не предусмотрено. Пациенты с десмопластической или экстенсивной нодулярной медуллобластомой получают 5 циклов химиотерапии SKK без облучения. Фокальное конформное облучение после 3 циклов SKK предусмотрено только для детей с остаточной опухолью. В любом случае радиотерапия проводится лишь у пациентов старше 18 месяцев.

Медуллобластома, метастазы в ликвор (M1), 4 - 21 год: MET-НТ2000-AB4-M1.

Пациенты с изолированными метастазами, выявляемыми лишь при микроскопии ликвора (M1) получают терапию, аналогичную применявшейся ранее в протоколе НТ'91-Е, то есть после операции они получают конвенциональное фракционированное краниоспинальное облучение, дозы которого выше, чем в ветви НТ 2000-AB4.

Медуллобластома, метастазы (M2-M4), возраст 4 - 21 год: MET-НТ 2000-AB4-M2-4.

После подтверждения диагноза пациенты получают 2 цикла химиотерапии SKK, гиперфракционированное облучение с повышенной краниоспинальной дозой и 4 блока поддерживающей терапии. Предусматривавшаяся для этих пациентов, если они хорошо отвечали на I блок SKK, опция высокодозированной химиотерапии, отменена поправкой №15, введенной с 01.01.08.

Медуллобластома, метастазы (M1-M4), возраст <4 лет: MET-НТ 2000-BIS4

После подтверждения диагноза пациенты получают 3 блока модифицированной индукционной терапии (цисплатин в 1-й день, винкристин в 1-й и 15-й дни, циклофосфамид во 2-й и 3-й дни, этопозид во 2-й и 3-й дни, высокодозированный метотрексат (15-й день) и метотрексат интравентрикулярно (1-й – 4-й дни, 15-й и 16-й дни). Применявшаяся ранее терапия индукции (2 – 4 блока карбоплатин/этопозид 96-часовой инфузией) теперь исключена. Пациенты с хорошим ответом на терапию, как и прежде, получают тандемную (карбоплатин/этопозид и тиотепа/циклофосфамид) высокодозированную терапию с последующей ауто-ТГСК. Будет ли пациент получать краниоспинальное облучение в обязательном или факультативном порядке, или вообще не будет, равно как и будет ли он получать в дальнейшем поддерживающую терапию, зависит от статуса ремиссии до и после высокодозированной терапии, от того, была ли

высокодозированная терапия проведена, а также от гистологического варианта опухоли. В любом случае радиотерапия проводится лишь у пациентов старше 18 месяцев.

Супратенториальные PNET ± метастазы, возраст 4 - 21 год: P-HIT 2000-AB4.

Пациенты получают терапию соответственно терапевтическому рукаву MET-HIT 2000-AB4. Пациенты без метастазов не получают интратекальных введений метотрексата, в то время как пациенты с метастазами должны их получать. Опция высокодозированной терапии у пациентов с хорошим ответом со стороны метастазов и остаточной опухоли на первый блок химиотерапии остаётся для пациентов с супратенториальными PNET и после введения 01.01.08 поправки №15, касавшейся только пациентов с медуллобластомой.

Супратенториальные PNET ± метастазы, возраст менее 4 лет: P-HIT 2000-BIS4.

Пациенты получают терапию соответственно терапевтической ветви MET-HIT 2000 BIS4 (версия от 13.01.05; индукция – карбоплатин/этопозид 96-часовой блок + интравентрикулярное введение метотрексата с последующей (в зависимости от статуса ремиссии) тандемной высокодозированной химиотерапией и/или облучением.

Эпендимомы без метастазов, с остаточной опухолью, возраст 0 - 21 год: E-HIT 2000R.

Дети и молодые взрослые с эпендимомой grade II или III согласно классификации ВОЗ и макроскопической остаточной опухолью перед облучением получают 2 модифицированных блока SKK (циклофосфамид/винкристин и карбоплатин/этопозид (96-часовой блок) без интравентрикулярного введения метотрексата). В заключение дети старше 4 лет получают без каких-либо изменений гиперфракционированное локальное облучение, а дети в возрасте от 18 месяцев до 4 лет – конвенциональное фракционированное локальное облучение. Дети, которым на момент окончания неoadъювантной терапии не исполнилось 18 месяцев, получают вплоть до этого возраста дополнительные блоки химиотерапии HIT-SKK (максимум 3 блока, элементы EIIS-EIVS). Дети и молодые взрослые, у которых получен ответ на неoadъювантную терапию, после облучения получают дальнейшие 3 модифицированных блока SKK. Пациенты, не ответившие на неoadъювантную терапию, и пациенты с прогрессией опухоли на фоне лечения после радиационной терапии получают темозоломид в рамках протокола HIT-REZ 2005 для рефрактерного течения и рецидива эпендимомы.

Эпендимомы без метастазов и остаточной опухоли, 4 - 21 год: E-HIT 2000-AB4.

После операции пациенты получают гиперфракционированное высокодозированное облучение расширенного региона опухоли и добавочную дозу на ложе опухоли. Краниоспинальное облучение не проводится. Только пациенты с анапластической

эпендимомой III стадии согласно классификации ВОЗ получают в альтернирующем режиме по 5 элементов EHS и EIVS согласно SKK протоколу, за исключением интравентрикулярных введений метотрексата.

Эпендимомы без метастазов и остаточной опухоли, возраст > 4 лет: E-HIT 2000-BIS4.

После операции пациенты получают 5 блоков химиотерапии согласно SKK протоколу, за исключением интравентрикулярных введений метотрексата с последующим конвенциональным облучением опухолевого региона. Краниоспинальное облучение не проводится. При неудовлетворительном ответе после 3 блоков терапии облучение может стать более предпочтительным.

Эпендимомы с метастазами, возраст 0 - 21 год:

пациенты с эпендимомой M1- M4 нуждаются в индивидуальном плане лечения, который должен быть согласован с руководителем протокола.

## Параметры стратификации

- 2.4.1. **Гистология:** медуллобластома (в некоторых рукавах терапии требуется дополнительно учесть вариант: классическая медуллобластома, анапластическая, крупноклеточная, десмопластическая, и экстенсивная нодулярная медуллобластома); супратенториальные PNET; эпендимомы (grade II и III согласно классификации ВОЗ).
- 2.4.2. **Стадия метастазирования** (по Chang): M0; M1 несомненная – M4.
- 2.4.3. **Возраст** в момент диагноза: младше 4 лет; от 4 лет до 21 года.
- 2.4.4. Остаточная опухоль (эпендимома) согласно макроскопическим данным после операции: отсутствует; присутствует.

## 2.5. Специальные параметры исследования (клинические методы для стратификации и оценки результатов терапии):

- 2.5.1. Гистологическое исследование биоптата.
- 2.5.2. Нативный образец ткани опухоли для биологического исследования.
- 2.5.3. МРТ или КТ для определения: инициальной метастатической стадии; наличия остаточной опухоли; ответа на терапию и статуса ремиссии; изменений в ЦНС, обусловленных терапией.
- 2.5.4. Центрифугированный препарат ликвора для ликворограммы (определение метастазирования, ответа на терапию и статуса ремиссии).
- 2.5.5. Гемограмма, оценка функции печени и почек, аудиограмма, проверка остроты зрения.
- 2.5.6. Нейропсихологическое и нейроэндокринное исследование

## 2.6. Оценка/конечные точки

- Ответ, вероятность выживания без прогрессии (PFS) и без событий (EFS), общая выживаемость.
- Выполнимость и острая токсичность терапии.
- Нейроэндокринное, нейропсихологические, нейроэндокринные и органические мозговые поздние последствия, качество жизни
- Ориентировочные сроки рекрутизации пациентов – см. оригинальный немецкий текст

## 2.9. Дозы.

**Лучевая терапия:** конвенциональное облучение нейроаксиса при неметастатической медуллобластоме (не крупноклеточной, не анапластической согласно классификации ВОЗ 2007) детям старше 4 лет проводится в дозе 1,8 Gy по 5 раз в неделю - до достижения кумулятивной дозы 23,4 Gy; облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Gy проводится по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 54,0 Gy. Конвенциональное облучение нейроаксиса при медуллобластоме и супратенториальной PNET с остаточной опухолью в возрасте от 1,5 до 3,9 лет (т.е. от 18 до 47 месяцев) проводится в дозе 1,6 Gy по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 24 Gy; облучение задней черепной ямки (регион PNET) проводится в дозе 1,8 Gy по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 54,6 Gy. При эпендимоме без метастазов в возрасте от 1,5 до 3,9 лет (т.е. от 18 до 47 месяцев) проводится только локальное конвенциональное облучение расширенного региона опухоли в дозе 54 Gy + добавочная доза стереотактического облучения при персистирующей остаточной опухоли. Конвенциональное локальное облучение при медуллобластоме без метастазов у детей младше 4 лет проводится в области опухоли в дозе 1,8 Gy по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 54 Gy. Конвенциональное облучение при неметастатической крупноклеточной или анапластической медуллобластоме, как и при медуллобластоме с изолированными ликворными (M1) метастазами у пациентов старше 4 лет, проводится в дозе 1,6 Gy по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 35,2 Gy на нейроаксис и в дозе 1,8 Gy по 5 раз в неделю до достижения кумулятивной дозы 55,0 Gy на область опухоли. Гиперфракционированное облучение нейроаксиса при супратенториальной PNET (M0) проводится в дозе 1 Gy x 2 раза в день, 5 дней в неделю до достижения кумулятивной дозы 36,0 Gy. При супратенториальной PNET с метастазами и медуллобластоме M2 – M4 суммарная доза составляет 40,0 Gy, облучение проводится в дозе 1 Gy x 2 раза в день, 5 дней в неделю; доза облучения задней черепной ямки (медуллобластома) составляет 60,0 Gy; доза облучения расширенного региона опухоли - 68,0 Gy (медуллобластома и супратенториальная PNET); 72,0 Gy на остаточную опухоль (ветвь рандомизации «гиперфракционированное облучение для M0-медуллобластомы младше 4 лет» закрыта 31.12.06) и на остаточные метастазы спинальная доза составляет 50 Gy, краниальная – 68 Gy. Пациенты с эпендимомой без метастазов старше 4 лет: только конвенциональное облучение региона опухоли в дозе 68,0 Gy, на остаточную опухоль - 72,0 Gy + добавочная стереотактическая доза на персистирующую остаточную опухоль.



### Химиотерапия:

Химиотерапия во время облучения проводятся введения винкристина 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2 мг) 1 раз в неделю - перед поддерживающей химиотерапией.

Блок поддерживающей химиотерапии состоит из: CCNU (Ломустин) 75 мг/м<sup>2</sup> (per os) в 1-й день; цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> 6-часовой инфузией в 1-й день; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2 мг) в 1-й, 8-й и 15-й дни. Новый блок начинается на 42-й день предыдущего. Всего проводят 8 блоков. В случае появления органной токсичности цисплатин заменяют на карбоплатин (400 мг/м<sup>2</sup> 6-часовой инфузией в 1-й день). Этот блок проводится в 9-ю неделю после операции, 18-ю, 27-ю, 33-ю и 39-ю.

Терапия SKK. Один цикл состоит из следующих элементов:

- EHS (циклофосфамид 800 мг/м<sup>2</sup>/сутки 1-часовой инфузией + уромитоксан (Mesna) в 1-й, 2-й и 3-й дни; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2 мг) в 1-й день);
- EHS (только в 1 – 3 циклах): двукратное (с промежутком 2 недели) введение метотрексата 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки 24-часовой инфузией (на старте - болюсное введение 1/10 дозы) + начиная с 42-го часа лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов, всего 6 введений.
- EIVS: карбоплатин 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки 1-часовой инфузией, в 1-й, 2-й и 3-й дни; этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>/сутки ½ -часовой инфузией, в 1-й, 2-й и 3-й дни. Для пациентов с медуллобластомой в циклах 1 – 3 дополнительно проводятся интравентрикулярные введения метотрексата по 2 мг в 1-й, 2-й и 3-й дни элементов EHS и EIVS, а также в 1-й, 2-й, 14-й и 15 дни элемента EHS.

Индукционная терапия для пациентов с супратенториальной PNET младше 4 лет и с поздним (более 6 месяцев) рецидивом медуллобластомы в ветви терапии MET-HIT 2000 BIS4 состоит из карбоплатина 200 мг/м<sup>2</sup> 24-часовой инфузией в 1 - 4-й дни и этопозид (100 мг/м<sup>2</sup>/сутки 24-часовой инфузией в 1 - 4-й дни). Дети с PNET дополнительно получают интравентрикулярные введения метотрексата по 2 мг в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й дни.

Модифицированная индукционная терапия для пациентов с медуллобластомой с метастазами младше 4 лет: цисплатин 3,5 мг/кг 6-часовой инфузией в 1-й день; этопозид 4 мг/кг/сутки 1-часовой инфузией во 2-й и 3-й дни; циклофосфамид 65 мг/кг/сутки 3-часовой инфузией + уромитоксан; метотрексат 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки 24-часовой инфузией, 1/10 часть – болюсное введение + начиная с 36-го часа лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов, всего 6 введений; интравентрикулярные введения метотрексата по 2 мг в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 15-й и 16-й дни. Высокодозированная тандемная химиотерапия с трансплантацией

аутологичных стволовых гемопоэтических клеток: карбоплатин  $500 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  96-часовой инфузией, с «минус 8-го» до «минус 5-го» дня; этопозид  $250 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  96-часовой инфузией, с «минус 8-го» до «минус 5-го» дня; после восстановления гемопоэза - тиотепа  $300 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  1-часовой инфузией с «минус 4-го» до «минус 2-го» дня; циклофосфамид  $1500 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  1-часовой инфузией с «минус 4-го» до «минус 2-го» дня; параллельно – интравентрикулярные введения метотрексата по 2 мг с «минус 4-го» до «минус 1-го» дня.

*Режимы химиотерапии и возможные модификации доз* препаратов зависят от возраста пациента, степени гематологической и нефротической токсичности, а также состояния слуха; эти данные приведены в соответствующих приложениях.

### **3. Введение и обзор литературы.**

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) составляют около 20% всех злокачественных новообразований у детей и представляют собой большую группу, относящуюся к солидным опухолям. В Германии ежегодно регистрируется около 350 новых случаев опухолей ЦНС у детей младше 15 лет (Kaatsch et al. 1999). Несмотря на то, что классификация ВОЗ насчитывает множество видов опухолей центральной нервной системы, у детей около 80% составляют опухоли нейроэпителиального происхождения. Астроцитомы составляют наибольшую группу (около 50%), медуллобластомы занимают второе место (около 20%), эпендимомы – третье (10%) (Kleihues et al. 1993).

Среди всех опухолей ЦНС у детей младше 2 лет около 25% составляют эмбриональные. Вероятнее всего, они происходят от общей клетки-предшественника, их морфологические и биологические характеристики очень схожи. Наиболее часто у детей развивается примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET), которая в 85% случаев исходит из мозжечка, реже – медуллобластома, она занимает II место. Согласно классификации ВОЗ, в отношении опухолей ЦНС термин PNET применяется только для тех, которые исходят из примитивного эктодермального типа клеток в очень узком смысле этого слова (Rorke et al. 1997). Более редкие опухоли, которые могут быть причислены к PNET – церебральные нейробластомы, пинеобластомы и эпендимобластомы. От них следует отграничивать – на основании отличного гистогенеза – медуллоэпителиомы, а также атипичные тератоид/рабдоидные опухоли, которые известны наиболее плохим прогнозом.

#### **Медуллобластомы.**

Медуллобластома – одна из часто встречающихся злокачественных опухолей ЦНС у детей и подростков, она бывает также у молодых взрослых. У подростков чаще встречается десмопластический вариант опухоли, которая исходит из полушарий мозжечка. Очень редкими вариантами опухоли являются медулломиобластомы и меланотические медуллобластомы (Zeltzer et al. 1999).

Медуллобластома обладает локальным инфильтративным ростом – например, опухоль часто прорастает в ствол мозга, а также в IV желудочек, а также может распространяться по цереброспинальной жидкости. Исследование ликвора выявляет цереброспинальную диссеминацию клеток опухоли у четверти детей с медуллобластомой; у трети метастазы в ЦНС обнаруживают при помощи МРТ и КТ. Системные метастазы вне ЦНС – в костях, в костном мозге, лёгких и лимфатических узлах – бывают очень редко.

**3.1.1. Стадирование и факторы риска.** Модифицированная классификация по Chang принята и применяется во всем мире, хотя прогностическое значение стадий T1-T4,

определяемых интраоперационно, не является абсолютным. Поэтому необходимо выявление новых прогностических факторов, для более точного определения групп риска. Несомненно важным является наличие по данным КТ или МРТ метастазов на диагностической стадии - прогноз у таких больных хуже (Kühl et al. 1996 und 1998a, Mosijczuk et al. 1993).

**Таблица 1. Модифицированная классификация медуллобластом (по Chang).**

	Размер и распространённость опухоли
T1	Диаметр опухоли <3 см, опухоль ограничена мозжечком, крышей IV желудочка или полушариями мозжечка.
T2	Диаметр опухоли ≥3 см, опухоль проникает в соседние структуры (например, в ножки мозжечка) или частично заполняет IV желудочек.
T3a	Опухоль прорастает в соседние структуры или заполняет IV желудочек целиком, распространяясь по сильвиеву водопроводу, отверстиям Magendie и Luschka с образованием внутренней гидроцефалии.
T3b	Опухоль заполняет IV желудочек целиком и инфильтрирует ствол мозга и/или ножки IV желудочка.
T4	Распространение по водопроводу вплоть до среднего мозга или III желудочка или распространение вплоть до верхних отделов спинного мозга.
M0	Признаки метастазирования отсутствуют.
M1	Клетки опухоли в ликворе по данным цитопрепарата.
M2	Макроскопические признаки метастазирования мозжечка и/или большого мозга.
M3	Макроскопические признаки метастазирования в субарахноидальном пространстве спинного мозга.
M4	Метастазы вне ЦНС.

Исследования показывают, что вероятность 5-летней PFS (Progression-Free Interval) выше у тех пациентов, которым удалось удалить опухоль целиком. Не подтвердилось представлявшееся важным прогностическим признаком значение ответа остаточной опухоли и/или метастазов на интенсивную химиотерапию. Поскольку возраст детей оказывает существенное влияние на прогноз и поздние эффекты, обусловленные терапией, необходимо учитывать его при составлении планов стратификации (Kühl et al. 1993b, Zeltzer et al. 1999).

**3.1.2.Операция.** Первичная резекция опухоли имеет очень большое значение, так как состояние детей сильно (вплоть до витальной степени) страдает за счёт нарушения

циркуляции ликвора – в основном за счёт недостаточного свободного от опухоли объёма. Существующий в онкологии термин "радикальная операция", то есть резекция в пределах здоровых тканей, неприменим в нейроонкологической хирургии, так резекция здоровых тканей мозга невозможна и неприемлема. Целью операции является полная резекция в микроскопических пределах, оценка которой проводится в конце операции при помощи интраоперационного микроскопа – в ткани мозга не должно оставаться злокачественных клеток (Albright et al. 1996). Во избежание тяжёлого неврологического дефицита запрещено подвергать агрессивному хирургическому воздействию топографические связи важнейших черепно-мозговых нервов и подкорковых ядер, а также проводящие пути. Агрессивная хирургическая тактика исключена, если опухоль связана с ромбовидной ямкой или заполняет её, а также если основная масса медуллобластомы лежит в области угла моста мозжечка и её удаление способно обусловить тяжёлый неврологический дефицит – в основном за счёт повреждения IX, X, VII и VIII нервов. Наиболее тяжёлыми последствиями операции являются нарушения дыхательных движений и глотания. Современные микрохирургические методы в настоящее время позволяют проводить щадящие операции более чем у половины детей. Тем не менее, нередким послеоперационным осложнением является так называемый "синдром задней черепной ямки", то есть мутизм, который чаще всего бывает преходящим (Janssen et al. 1998). Около 20% детей из-за гидроцефалии нуждаются в вентрикуло-перитонеальном шунтировании - для восстановления пассажа ликвора после редукции опухоли.

**3.1.3.Облучение.** Теоретически необходимо облучение всего пространства ликвора, так как у каждого ребёнка следует подозревать наличие оккультных метастазов. До настоящего времени в качестве стандарта принимают краниоспинальное облучение в кумулятивной дозе 35 – 36 Gy (разовая доза 1,6 – 1,8 Gy , что с дополнительной дозой 20 Gy на область опухоли составляет более 50 Gy; разовая доза при фракционировании должна составлять не более 2 Gy).

**Рациональность гиперфракционированного облучения для медуллобластом и супратенториальных PNET.** До сих пор конвенциональное краниоспинальное облучение в дозе 36 Gy является стандартным. Несмотря на то, что эффект облучения при медуллобластоме является дозозависимым, из-за возможных нежелательных последствий терапии радиотерапевты не стремятся к увеличению конвенциональной дозы. Гиперфракционированное облучение даёт возможность увеличить биологический эффект лучей в отношении ткани опухоли и делает теоретически возможным одновременно пощадить окружающие здоровые ткани, что должно уменьшить и смягчить нежелательные поздние эффекты терапии. Это прежде всего касается нейрокогнитивной

деятельности, гормональной функции, задержке роста позвоночного столба (Allen et al. 1996, Prados et al. 1993). При радиочувствительных опухолях увеличение дозы представляется средством для улучшения контроля опухоли. Риск поздних осложнений в области задней черепной ямки можно калькулировать, исходя из результатов терапии глиом ствола мозга (Freeman et al. 1996). Ясно, что применение больших полей облучения с широким распространением в область здоровых тканей является опасным с точки зрения развития лейкоэнцефалопатии (Freeman et al. 1996, Russo et al. 1999). Показано, что острые проявления токсичности и поздние осложнения (прежде всего некрозы ЦНС в области облучения) были достаточно умеренными при гиперфракционированном облучении краниоспинальной оси и задней черепной ямки до достижения локальной общей дозы 72 Gy, (Allen et al. 1996, Prados et al. 1993, 1999). Более позднее исследование зарегистрировало поражение нервной ткани, но лишь на микроскопическом уровне (Prados et al. 1999). В дальнейших исследованиях увеличенные дозы применялись только в отношении области опухоли (60 – 68 Gy) с фракционированием по 2 раза в день по 1,0 Gy, по 5 дней в неделю. Компьютерное планирование облучения, позволяющее полностью охватить целевую зону и адекватно защитить здоровые ткани в настоящее время является важнейшей частью терапевтических протоколов.

**Биологические и радиологические предпосылки.** Многократное (гиперфракционированное) облучение опухоли в относительно небольшой разовой дозе (1,0 – 1,2 Gy) позволяет достичь более высокой и более биологически эффективной суммарной дозы. Таким образом, у тканей с более поздней реакцией на облучение (то есть у здоровых тканей ЦНС), появляется возможность достаточно хорошего восстановления - при большем контроле опухоли, так как популяция её клеток не успевает восстановиться между сеансами облучения. Соответствующая эквивалентная доза - с альфа-бета соотношением в 10,0 Gy для быстро реагирующих тканей (т.е. ткани опухоли) и от 1,0 до 2,0 Gy для медленно реагирующих (здоровые ткани ЦНС) - должна быть достигнута при фракционировании по 1,0 Gy дважды в день по 5 дней в неделю до общей дозы 36,0 Gy у пациентов без метастазов и 40 Gy у пациентов с метастазами в краниоспинальной области; это примерно соответствует дозам в протоколе НТ-91. Дозы облучения, в наибольшей степени ассоциированные с поздними осложнениями в здоровых тканях несколько уменьшены, в то время как экспозиция в тканях опухоли – увеличена (см. таблицу 2).

**Таблица 2. Эквивалентные дозы для реагирующих быстро (опухоль) и медленно (здоровые ткани ЦНС) тканей.**

Протокол	Общая доза/доза фракционирования (Gy)	Быстро реагирующие ткани, $\alpha/\beta=10$	Медленно реагирующие ткани, $\alpha/\beta=1$	Медленно реагирующие ткани $\alpha/\beta=2$
----------	---------------------------------------	---	--	---

	задняя черепная ямка (опухоль)	кранио- спинальная ось	задняя черепная ямка (опухоль)	кранио- спинальная ось	задняя черепная ямка (опухоль)	кранио- спинальная ось	задняя черепная ямка (опухоль)	кранио- спинальная ось
НПТ 91	54 Gy: по 1,6 – 1,9 Gy в день, 5 дней в неделю	35,2 Gy: по 1,6 Gy в день, 5 дней в неделю	53,5 Gy	34,0 Gy	49,0 Gy	30,5 Gy	50,5 Gy	31,7 Gy
Allen 1996	задняя черепная ямка 54 Gy, опухоль 72 Gy: по 1 Gy дважды в день	36 Gy: по 1 Gy дважды в день	54 Gy: 49,5 72 Gy: 66,0	33,0	54 Gy: 36,0 72 Gy: 48,0	24,0	54 Gy: 40,5 72 Gy: 54,0	27,0
НПТ 2000	задняя черепная ямка 60 Gy, по 1 Gy x 2 в день;	36 Gy	60 Gy: 55,0	36 Gy: 33,0	60 Gy: 40,0	36 Gy: 24,0	60 Gy: 44,0	36 Gy: 27,0
	ложе опухоли 68 Gy, по 1 Gy x 2 в день;	40 Gy, 1 Gy x 2 в день	68 Gy: 62,3	40 Gy: 36,6	68 Gy: 45,3	40 Gy: 26,6	68 Gy: 50,8	40 Gy: 30,0
	ост. опухоль 72 Gy, по 1 Gy x 2 в день;		72 Gy: 66,0		72 Gy: 48,0		72 Gy: 54,0	
НПТ 2000	задняя черепная ямка: 54 Gy, по 1,8 Gy в день, 5 дней в неделю	23,4 Gy, по 1,8 Gy в день, 5 дней в неделю	53,1	23,1	50,4	21,8	51,4	24,6

**Клинические предпосылки.** Результаты нескольких пилотных исследований, проведённых в разных странах, являются весьма многообещающими (таблица 3). Облучение в этих проводилось в гиперфракционированном режиме, по 1,0 – 1,2 Gy дважды в день, по 5 дней в неделю, до достижения общей дозы 30, 40 или 70 Gy в области опухоли, с химиотерапией или без неё. Частота достижения полной продолжительной ремиссии составила 93%. Достижение кумулятивной дозы 36 Gy позволяет рассчитывать на локальный контроль опухоли и пространства ликвора у 90% больных, в то время как суммарная доза в 30 Gy не позволяет контролировать опухоль за пределами задней черепной ямки (Allen et al. 1996, Prados et al. 1993, 1999).

**Таблица 3. Клинические результаты гиперфракционированного облучения у детей с медуллобластомой и супратенториальными PNET.**

Автор	Пациенты	Терапия	Безрецидивная выживаемость	Медиана наблюдения (месяцы)
Prados et al., 1993,	23 “низкий риск”	24 – 30 Gy/72 Gy	79%	23
	16 “высокий риск”	30 Gy/72 Gy + XT	69%	>70
Halperin et al., 1993	5 PNET: 1 - биопсия 4 – полная резекция	30,6 - 43,9 Gy/ 50 – 63,7 Gy +XT	4 из 5 пациентов живы в полной ремиссии, 1 пациент жив со стабильной опухолью	5 - 96
Allen et al., 1996	15 “высокого риска” (M0) 4 (M2/3) 4 (PNET, M2/M3)	36 Gy/72 Gy + XT	93%	75
			50%	35 - 67
			0	
Marymont et al., 1996	15 “высокого риска” M2/M3	34 Gy/72 Gy + XT	64%	53
Prados et al., 1999 *	16 “низкий риск” 9 “высокий риск” 5 PNET	30 Gy/72 Gy	63%	7 - 88
		30 Gy/72 Gy + XT	60%	8 - 56
		30 Gy/72 Gy +/- XT	7 рецидивов, из них 5 локальных	14 - 66

**Сокращение продолжительности терапии.** Поскольку согласно протоколу НИТ 2000 облучение краниоспинальной оси проводится в гиперфракционированном режиме, общая продолжительность лучевой терапии составляет около 3,5 недель, что на неделю меньше, чем в предшествовавших протоколах. Согласно клиническим данным, это служит лучшему контролю опухоли (Del Charco 1998).

**Облучение пациентов без инициальных метастазов.** Стратегическая цель лучевой терапии – усиление локального и системного контроля опухоли в пределах ЦНС, что позволит увеличить вероятность выживаемости. Как показывает клинический опыт, у пациентов без инициальных метастазов рецидив чаще всего бывает локальным. Результаты исследований по протоколам НИТ ’88/’89 2 и SIOP I и II показали, что локализация опухоли в рецидиве у приблизительно 60% пациентов совпадала с первичной. Согласно результатам пилотного исследования, гиперфракционированный режим облучения позволяет достичь интенсификации локальной дозы, то есть существенного увеличения контроля опухоли.

**Облучение пациентов с метастазами медуллобластомы и PNET.** Результаты предшествовавших исследований у пациентов с метастазами медуллобластомы и



супратенториальными PNET оказались в определённой мере разочаровывающими, что требует исследовать возможности инноваций и применения современной интенсивной лучевой терапии. Основным звеном терапии для пациентов с метастазами медуллобластомы и PNET является интенсифицированное гиперфракционированное облучение, которому предшествует интенсивная химиотерапия.

**Обоснование редукции дозы конвенционального фракционированного облучения в терапевтической ветви для пациентов группы низкого риска (возраст от 4 лет до 21 года)** (см. также раздел 3.1.4. - химиотерапия и редукция краниоспинального облучения).

Необходимость модификации лучевой терапии для пациентов группы низкого риска продиктована стремлением уменьшить отдалённые последствия терапии. Выраженность таких последствий обусловлена не только возрастом пациентов, но и дозой облучения. Это послужило основанием многочисленных исследований результатов редукции краниоспинальной дозы лучевой терапии. Цель такой модификации – прежде всего уменьшение поздних токсических осложнений, которые, по данным Mulhern, наиболее часто случаются в 8 – 9-летнем возрасте. Таким образом, протокол HIT 2000 предлагает снижение общей дозы, направляемой в пространство ликвора - с 35,2 Gy (HIT' 91) до 23,4 Gy. Концепция лучевой терапии базируется на опыте американского пилотного исследования, проведённого Packer, в котором за краниоспинальным облучением следовала поддерживающая химиотерапия согласно Филадельфийскому протоколу (винкристин, ломустин и цисплатин), продемонстрировавшего вероятность 5-летней безрецидивной выживаемости > 79%. До настоящего времени не было рандомизированных исследований, которые позволяли бы сравнить результаты разных режимов облучения на фоне одинаковой химиотерапии. Планируется подведение промежуточных итогов, которое позволит проверить, будет ли снижение дозы облучения сопровождаться увеличением частоты рецидивов.

**Стереотаксическая радиохирургия** (см. приложение 14.3). Стереотаксическая радиохирургия (СРХ), основанная на принципе конвергенции отдельных доз, позволяет облучить небольшое (несколько сантиметров) интракраниальное пространство с высокой точностью – так, что здоровые ткани, находящиеся в 1 – 2 мм от опухоли, практически не подвергаются облучению. Условиями для проведения такого сфокусированного облучения являются надёжная фиксация, точное стереотаксическое определение локализации опухоли и конвергенция лучей. Стереотаксическое радиохирургическое вмешательство может быть осуществлено при помощи различных методов, к которым относятся, например, Гамма-нож, линейный ускоритель LINAC и т.д.

Гамма-нож позволяет достичь сверхточной фокусировки при прохождении пучков параллельных лучей из множества тесно расположенных источников кобальта-60 различной величины и сферического объёма (множества изоцентров) через «шлем» коллиматора и проводить радиохирургические вмешательства в объёме, ограниченном опухолью, причём за пределами этого небольшого объёма окрестные здоровые ткани практически не подвергаются облучению.

Линейный ускоритель (LINAC) позволяет использовать различные циркулярные коллиматоры для непрерывной терапии на поверхности от 4 до 20 мм и до 50 мм в диаметре. Образования неправильной формы также могут быть облучены при помощи LINAC, если дополнительно будет использовано множество сферических объёмов тесно расположенных источников лучей различной величины и объёма (множество изоцентров). Клиническое значение неизбежных при добавлении множества изоцентров пикообразного увеличения дозы, т.е. нарушения гомогенности дозы в облучаемом объёме, является спорным. Микро-мульти-лепестковый коллиматор, используемый в технике LINAC, позволяет осуществить альтернативный подход для оптимальной аккомодации лучей к опухолям неправильной формы - при помощи единственного изоцентра без существенной модификации дозы. Необходимо отметить, что стремление составить наилучший план лучевой терапии для опухолей неправильной формы неизменно сталкивается с тем, что существенных различий между методами стереотаксической хирургии нет.

Таким образом, необходим всеобъемлющий анализ имеющегося опыта - для безопасного и надёжного применения этой высокоспецифичной и эффективной терапии, которую в настоящее время проводят лишь в нескольких центрах. Существует много сообщений об успешном применении стереотаксического облучения при медуллобластомах, супратенториальных PNET и эпендимомах в неоперабельной стадии и рецидивах, а также в качестве неоадьювантной терапии (Shaw et al. 1987, Dunbar et al. 1994, Goumnerova et al. 1996). При рецидивах эпендимом в 12 случаях из 36 этот вид лечения позволил добиться локального контроля опухоли с медианой выживаемости более 30 месяцев (Goumnerova et al. 1996), в то время как в исследовании POG-8532 было показано, что вероятность 2-летней выживаемости среди детей с рецидивами эпендимом составляет менее 10% (Kovnar et al. 1991).

В протокол проспективного исследования HIT 2000 стереотаксическая радиохирургия включена в первичную терапию прежде всего для детей с сохраняющейся остаточной опухолью после конвенционального или гиперфракционированного облучения, с целью улучшения локального контроля и прогноза при помощи однократного амбулаторного облучения в высокой дозе, без дополнительной лучевой нагрузки на окружающие

здоровые ткани мозга. Добавление такого облучения к терапии больным с персистирующими изолированными церебральными метастазами должно быть строго индивидуальным. В целом решение о том, соответствует ли стереотаксическое облучение оптимальной концепции лечения, должно приниматься совместно лучевыми терапевтами, нейрохирургами, нейрорадиологами и физиками под руководством руководителя исследования.

#### **3.1.4. Химиотерапия**

Медуллобластома является чувствительной к химиотерапии опухолью (Kramer et al. 1992). Поэтому химиотерапия играет важную роль в современном лечении детей с медуллобластомой (Kühl 1998b). В первых международных исследованиях III фазы была исследована эффективность комбинированной терапии, состоящей из ломустина и винкристина (SIOP/CCG), а в исследовании POG - мустаргена, винкристина, прокарабазина и преднизолона (Evans et al. 1990, Krischer et al. 1991, Tait et al. 1990). Вероятность 5-летней выживаемости на фоне химиотерапии была достоверно выше: SIOP 56% vs 42%, CCG 59% vs 50% и POG 68% vs 57%. Наибольшую эффективность химиотерапия продемонстрировала у детей с высоким риском рецидива - то есть с продвинутой стадией опухоли (T3/T4), с инициальными метастазами, после неполной резекции опухоли и, наконец, дети младшего возраста.

Для того, чтобы повысить эффективность комбинации CCNU и VCR, к ней добавили цисплатин. Эта трёхкомпонентная схема позволила увеличить вероятность пяти- и девятилетней выживаемости без прогрессии опухоли (PFS, Progression Free Survival) до величины выше 80% (Packer et al. 1994). Вероятность выживаемости детей из группы стандартного риска, не получавших химиотерапию, была существенно ниже (Packer et al. 1991). Одно из исследований группы CCG (9792) показало, что PFS у детей группы стандартного риска, получавших CCNU, цисплатин и VCR, составила 86% в течение 3 лет и 79% - в течение 5 лет, и это на фоне редукции дозы облучения до 24 Gy (Packer et al. 1999).

Клинические исследования, в которых применялась только постоперативная лучевая терапия, показали, что у 22% пациентов с рецидивом были экстракраниальные метастазы, и это несмотря на улучшение локального контроля в пределах ЦНС (Tomita et al. 1990). Результаты исследования в Бостоне, где были обнаружены системные костные метастазы у 6 из 50 пациентов, которые получали лишь послеоперационное облучение, в то время как этого не было ни у одного из получавших химиотерапию 39 детей, также способствовали включению ПХТ в протокол (Tarbell et al. 1991). Без системной химиотерапии вероятность метастазов вне ЦНС выше.

### **Возраст.**

Около 20% всех медуллобластом диагностируют у детей первых трёх лет. В этом возрасте медуллобластома ведёт себя более агрессивно, чем у более старших детей или взрослых, что, по всей видимости, обусловлено молекулярными характеристиками опухоли (Scheurlen et al. 1998). Ранние рецидивы являются проявлением этой агрессивности. Поэтому вероятность выживаемости в предшествующие годы, когда за операцией следовало только облучение, составляла лишь 20% (Tomita et al. 1985). Поскольку развитие мозга, и в особенности его миелинизация, находится в прямой зависимости от возраста, такие последствия облучения всего мозга, как когнитивный дефицит с существенным снижением интеллекта или задержка роста, были особенно драматичными (Dennis et al. 1996, Dowell et al. 1987, Mulhern et al. 1998, Radcliffe et al. 1994).

### ***Химиотерапия у младенцев и детей младшего возраста.***

В исследовании CCG-921 5-летняя PFS среди 19 детей от полутора до 3 лет после химиотерапии "8 в 1" и редуцированного облучения составила 32% (Zeltzer et al. 1999). Среди 46 детей младше полутора лет, которые получали только ПХТ по схеме "8 в 1", 3-летняя PFS составила лишь 22% (Geyer et al. 1994). В одном из исследований POG, в которое были включены дети младше 3 лет, получавшие винкристин, циклофосфан, цисплатин и этопозид с последующим краниоспинальным облучением, было показано, что несмотря на хороший первичный ответ на терапию, вероятность 2-летней PFS составила всего 34% (Duffner et al. 1993). После высокодозированной ПХТ, состоявшей из тиотепы, этопозиды и карбоплатина, выжили 11 из 19 детей (58%) младше 6 лет, что соответствует вероятности EFS 40% (Mason et al. 1998). Нейро-психологическое тестирование 10 детей показало, что их общий IQ (intelligence quotient, коэффициент умственного развития) находится в области ниже среднего уровня (Sands et al. 1998). В противовес этому, у детей, получавших только химиотерапию в режиме MOPP (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон), вероятность PFS составила 42%, а коэффициент IQ – около 100 (Ater et al. 1997). До настоящего времени наивысшая вероятность безрецидивной выживаемости была достигнута при применении протокола HIT-SKK'92, предусматривающего интравентрикулярные введения метотрексата (Kühl et al. 1999a; см. также раздел 4.7. - результаты предшествующих исследований). Среди 20 детей, получавших противорецидивную терапию (бусульфан, тиотепа и облучение) по протоколу для младенцев (SFOP Infant-Protokoll), достигнута EFS 50 % при медиане наблюдения 31 месяц (Dupuis-Girod et al. 1996). Десять из 13 детей, у которых был только локальный рецидив, находились в полной продолжающейся второй ремиссии после высокодозированной химиотерапии и локального облучения.

### ***Старшие дети***

До настоящего времени ни одно из исследований не продемонстрировало влияния возраста на вероятность выживания у детей, перешедших порог младенческого и раннего детского возраста. В исследовании CCG-921 5-летняя вероятность PFS составила у трёх-четырёхлетних детей 56%, у детей 5 – 9 лет – 58% и у детей старше 10 лет – 61% (Zeltzer et al. 1999). Лишь пилотное исследование HIT'88/'89 показало достоверные различия в вероятности 4-летней DFS (Disease-Free survival): у пациентов в возрасте 8 – 29 лет 72%, в то время как в группе больных от 3 до 7,9 лет эта величина составила 41% (Kühl et al. 1993b). В отношении поздних эффектов, в особенности тех, которые касаются тотального облучения мозга, есть несомненные доказательства того, что у детей, заболевших в возрасте 6 – 7 лет, наблюдается существенный интеллектуальный дефицит (Radcliffe et al. 1994, Chapman et al. 1995).

### ***Взрослые***

В одном репрезентативном исследовании, проведённом у взрослых с медуллобластомой, получавших постоперационное облучение и адъювантную терапию, показано, что вероятность 5-летней выживаемости пациентов группы "низкого" риска составила 58%, а среди пациентов "высокого" риска – 38% (Prados et al. 1995). Поскольку публикации, касающиеся взрослых пациентов, указывают на вероятность 10-летней выживаемости в пределах 30 – 40%, то дополнительное применение у них эффективной химиотерапии является обоснованным (Bloom et al. 1990b). Из 16 пациентов в возрасте от 17 до 30 лет с неметастатической медуллобластомой, которые в рамках протокола HIT получали дополнительно к облучению интенсивную ПХТ, 14 находятся в полной первой ремиссии, период наблюдения составляет от 2 ½ до 8 ½ лет (Kühl 1999b).

### **Метастазирование**

**Стадия M2/M3:** начатое в 70-х годах мультицентровое исследование CCG-942 показало, существенно более высокую вероятность пятилетней EFS у детей без метастазов (M0) – 59%, что существенно превышало этот показатель у детей с инициальными метастазами (EFS 36%: Evans et al. 1990). В пилотном исследовании HIT'88/'89 5-летняя EFS у детей со стадией M2/M3 составила 27%, что достоверно ниже, чем 51% у детей с M0/M1. У взрослых также обнаружение метастазов является неблагоприятным прогностическим фактором (Prados et al. 1995).

**Стадия M1:** в исследовании CCG-921 вероятность 5-летней выживаемости составляла 40% у пациентов со стадией M2 – M4, в то время как у больных с M1 – около 70% (Zeltzer et al. 1999). При этом различия в выживаемости пациентов со стадией M0 и M1 не были

достоверными ( $p=0,15$ ), что могло объясняться небольшим числом больных (31) со стадией M1. В исследовании HIT'91 исследование ликвора было проведено лишь у 59% пациентов с медуллобластомой; клетки опухоли были обнаружены у 19% больных вне стадии M2/M3 и у 33% больных со стадией M2/M3. Как и в пилотном исследовании HIT'88/'89, не было получено достоверных различий в вероятности DFS у больных с M0 и M1 стадиями.

**Определение стадии M1:** некоторая неопределённость в отношении прогностического значения стадии M1 обоснована тем, что до сих пор не было стандартизованной методики исследования ликвора. Ни срок проведения исследования (продолжительность промежутка между операцией и исследованием ликвора), ни технические моменты (например, центрифугирование), ни оценка результата (количественная, с точным определением положительного результата) не были унифицированы. На основании опыта исследований HIT'91 и SKK'92 сформулировано определение поражения ликвора.

**Достоверным признаком стадии M1 является обнаружение в ликворе, полученном при люмбальной пункции на 14-й день после операции, скопления или единичных клеток опухоли, которые иммуноцитохимически относятся к PNET.**

**Стадия M4:** в пилотных исследованиях HIT'88/'89 и HIT-SKK'87 среди 124 детей не было ни одного со стадией M4, а в исследовании HIT'91 был зарегистрирован только 1 ребёнок с M4 из более чем 200 детей. Среди 169 включённых в исследование CCG-921 детей у 2 были обнаружены метастазы в костный мозг во время инициальной диагностики (Zeltzer et al. 1999). Так как и во всех остальных исследованиях, посвящённых опухолям мозга у детей стадия M4 встречалась очень редко, прогностическое значение экстракраневральных метастазов до сих пор чётко не определено.

**Младенцы и дети младшего возраста с метастазами:** при использовании конвенциональной лучевой и химиотерапии прогноз у маленьких детей с метастазами в ЦНС был практически неблагоприятным. В пилотном исследовании HIT-SKK'87 умерли от прогрессии опухоли все три ребёнка со стадией M2/M3 (Kühl 1997). Поэтому в настоящее время проводятся исследования, цель которых – оценка эффективности высокодозированной терапии (Dunkel et al. 1996, Leo et al. 1997). Наиболее привлекательными выглядят схемы, включающие различные комбинации карбоплатина, этопозида, тиотепы, бусульфана и мельфалана с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток. Поскольку однократная трансплантация не всегда оказывается эффективной, предпринимаются попытки tandemных трансплантаций (Kalifa

1998). Предварительные результаты выглядят весьма многообещающими, однако эту терапию оценивают как очень токсичную (Valteau-Couanet et al. 1999).

### **Тайминг химиотерапии**

Адьювантную химиотерапию с цисплатином, CCNU и VCR после постоперационной лучевой терапии сегодня можно рекомендовать как стандарт лечения детей с медуллобластомой (Cohen and Packer 1996). Несмотря на многообещающие результаты пилотного исследования (Kovnar et al. 1990, Kretschmar et al. 1989, Kühl et al. 1993a, Pendergrass et al. 1987) постоперационной химиотерапии, рандомизированные исследования SIOP/GPO (MED'84) и CCG (-921) не выявили улучшения результатов лечения при использовании так называемой "Sandwich"-химиотерапии (дизайн протокола, в котором химиотерапия была расположена между операцией и облучением, как начинка в сэндвиче между кусочками хлеба). Напротив, исследование CCG-921 показало, что адьювантная химиотерапия с CCNU и VCR, показала достоверно лучшие результаты по сравнению с протоколом "8 в 1", который, аналогично протоколу химиотерапии НИТ-"Sandwich", проводили перед облучением: вероятность 5-летней выживаемости EFS составила 63% против 45%. Эти данные подтвердило и исследование НИТ'91 (см. раздел "Результаты" 4.1.). Таким образом, несмотря на то, что ожидания, касающиеся послеоперационной химиотерапии у пациентов стандартного риска не были оправданы, она оставлена без изменений для детей с первичным метастазированием и у детей младшего возраста, которые не получают облучения.

### **Химиотерапия и редуцированное краниоспинальное облучение у пациентов группы низкого риска:**

Вероятность выживания у детей с медуллобластомой существенно увеличилась в течение последних десятилетий. Этому способствовали следующие факторы: ранняя диагностика, радикальная органосохраняющая резекция, повышение качества облучения и применение химиотерапии, как минимум у пациентов высокого риска. Конвенциональное облучение позволяет достичь достаточно высокой вероятности выживания у детей с низким риском рецидива (без остаточной опухоли и метастазов) – более 60%. Чем выше вероятность выживания таких пациентов, тем яснее, что многие из них страдают от неврологических, психологических, интеллектуальных и эндокринологических поздних последствий терапии (Duffner 1991, Hoppe-Hirsch et al. 1995). Причины этих осложнений - комплексные и не до конца изученные. Тем не менее, экстенсивное краниальное облучение является важнейшим, если не определяющим основанием этих поздних

осложнений (Dennis et al. 1996, Radcliffe et al. 1992). У детей с низким риском рецидива особенно важными являются вопросы, относящиеся к терапии:

**1. Можно ли ещё увеличить вероятность выживания этих детей?** Введение адъювантной химиотерапии (цисплатин, ломустин и винкристин) позволило увеличить вероятность 5-летней выживаемости до 90% (Packer et al. 1994). Этот отличный результат был практически подтверждён исследованием HIT'91 (см. раздел 4.1: Результаты предшествовавших исследований). Следующим этапом на этом пути должно стать гиперфракционированное облучение, на которое возлагаются большие надежды (см. раздел 3.1.3: Рациональность гиперфракционированного облучения).

**2. Возможно ли уменьшение интенсивности терапии с одновременным улучшением качества жизни пациентов-долгожителей (см. также Рациональность редукции дозы, раздел 3.1.3.) ?**

Негативные эффекты краниоспинального облучения в дозе 35 Gy хорошо изучены у детей (Duffner and Cohen 1991), для которых поздние нейропсихологические эффекты имеют особое значение (Dennis et al. 1996). Судя по всему, различия в поздних эффектах между дозами облучения всего мозга 24 и 36 Gy имеют дозозависимый характер (Roman et al. 1995, Seaver et al. 1994, Silber et al. 1992). Важнейшей целью лечения больных с низким риском рецидива является минимизация обусловленных облучением поздних эффектов – путём снижения дозы краниоспинального облучения. Предшествовавшие исследования показали, что при условии облучения задней черепной ямки в дозе 50 Gy и больше краниоспинальное облучение в дозе 25 Gy не влияет на прогноз Brand в 1987 году опубликовал данные о 15 пациентов группы низкого риска, 7 из которых получили только краниоспинальное облучение в 25 Gy. Тем не менее, вероятность 5-летней выживаемости DFS составила около 80%. Tomita в 1986 году сообщил о 13 детях, которые после тотальной резекции получили краниоспинальное облучение 25 Gy; 12 из них через год продолжали находиться в I ремиссии через 24 – 67 месяцев, и только у одного ребёнка были обнаружены костные метастазы. Нейропсихологическое тестирование показала нормальное интеллектуальное развитие (IQ) у всех детей (Brand et al. 1987, Tomita et al. 1986). Broadbent et al. в 1981 сообщал о 8 детях-долгожителях, из которых 4 получили краниоспинальное облучение в дозе 18 – 21 Gy.

Большой интерес к возможностям комбинации химиотерапии с редуцированными дозами облучения и поддерживающей терапии не ослабевает с начала 80-х годов; основанием к этому служит то, что медуллобластома является чувствительной к химиотерапии опухолью (Halberg et al. 1991, Hughes et al. 1988, Levin et al. 1988). Результаты серии исследований были весьма многообещающими. Hughes в 1988 году сообщил о 60 детях, из



которых 24 были облучены в дозе 27 Gy на спинальную область и 36 детей получили большую дозу облучения и некоторые – адъювантную химиотерапию. В обеих группах было лишь по одному ребёнку со спинальным метастазированием; не было различий в вероятности 5-летней DFS, которая составила после тотальной 59% и 43% - после субтотальной резекции. Halberg в 1991 году опубликовал данные о 27 пациентов низкого риска, у которых после краниоспинального облучения в дозе более 30 Gy вероятность 5-летней DFS составила 78%. Это было сравнимо с вероятностью DFS 77% у 15 детей, которые получили облучение в дозе менее 30 Gy с дополнительной химиотерапией. Нейропсихологическое исследование отметило, что поздние осложнения были выражены в меньшей степени у детей, получивших редуцированное облучение. Levin сообщил в 1988 году о 37 больных низкого риска, которые получали краниоспинальное облучение в дозе 25 Gy и адъювантную химиотерапию. Вероятность 5-летней выживаемости DFS составила 63%. В 1986 году было начато совместное проспективное рандомизированное исследование групп CCG и POG (CCG-923/ POG-8631) для сравнения результатов лечения (редуцированное краниоспинальное облучение в суммарной дозе 23,4 Gy, проведённое в 13 фракций против стандартного облучения в дозе 36 Gy за 20 фракций) у детей от 3 до 21 лет медуллобластомой низкого риска (в стадии M0, низкой стадией T, без инфильтрации ствола мозга без или в крайнем случае с маленькой остаточной опухолью после субтотальной резекции). Облучение задней черепной ямки в обоих терапевтических рукавах составляло суммарно 54 Gy в 30 фракций (Deutsch et al. 1996). Причиной, заставившей прежде времени прервать это исследование, было увеличение числа метастазов у детей, получивших редуцированное краниоспинальное облучение. Кроме того, дети в этом исследовании не получали химиотерапии, отказ от которой мог объяснить высокую частоту метастазов за пределами ЦНС. Различия в результатах между рукавами стратификации не были достоверными ( $p=0,058$ ), как показал более поздний анализ (Thomas et al. 1995).

SIOP и GPOH провели совместное рандомизированное исследование у пациентов низкого риска для сравнения эффективности краниоспинального облучения в стандартной (35 Gy) и редуцированной (25 Gy) дозе сразу после операции либо после предшествовавшей (“Sandwich”) химиотерапии. Оно показало, что у пациентов, облучённых непосредственно после операции, различий в выживаемости не было: вероятность 5-летней EFS составила 60% при стандартной и 69% - при редуцированной дозе облучения. Лучшие результаты были получены при облучении в стандартной дозе после Sandwich-химиотерапии, где вероятность 5-летней EFS составила 75%, а худшие –

при облучении в редуцированной дозе после Sandwich-химиотерапии – EFS 41% (Bailey et al. 1995).

В нерандомизированном пилотном исследовании CCG-9892 дети с медуллобластомой без метастазов получали краниоспинальное облучение в дозе 23,4 Gy. В исследование были включены пациенты от 3 до 10 лет, для которых риск поздних осложнений конвенционального облучения особенно велик. Пациенты получали поддерживающую химиотерапию, состоявшую из ломустина, винкристина и цисплатина (Packer et al. 1999). Вероятность 5-летней EFS составила 79%, что показало возможность достижения такого результата при снижении дозы облучения до 23,4 Gy при условии дополнительной эффективной адъювантной химиотерапии.

Исследование CCG-9892 изначально было спланировано с дозой облучения всего 18 Gy. Однако, так как в его начале у трёх детей заболевание прогрессировало, исследование было остановлено и в дальнейшем дети получали облучение в дозе 23,4 Gy. Интересно, что 7 из 10 детей, облучённых в дозе 18 Gy, находятся в первой полной ремиссии и их средний коэффициент интеллектуального развития IQ составлял 100% (Goldwein et al. 1996).

В пилотном исследовании GPOH HIT'88/'89, в котором все пациенты получали интенсивную послеоперационную химиотерапию, вероятность 8-летней PFS составила 57% (+/- 11%) у 31 пациента, которые получили 24 - 30 Gy краниоспинального облучения, что оказалось не хуже, чем PFS 63% (+/- 09%) у 45 пациентов, которые облучались в дозах от 35 до 36 Gy.

Известными факторами риска, определяющие нейропсихологические нарушения, являются повышенной внутричерепное давление, тяжёлые послеоперационные неврологические повреждения, маленький возраст на момент диагноза, высокая доза краниоспинального облучения и отложенное начало терапии. В выше упомянутом исследовании CCG-923/POG-8631 было проведено проспективное исследование интеллектуального развития у выживших детей. Оно показало, что неврологические расстройства у более старших детей не столь выражены, как у тех, кому на момент начала облучения было меньше 9 лет (Mulhern et al. 1998). Более высокие когнитивные показатели обнаруживаются у детей, получивших редуцированную дозу облучения. У младших детей, которые были облучены в дозе 23,4 Gy, коэффициент IQ на 10 – 15% выше, чем у их ровесников, получивших 36 Gy. Эти данные подтверждают, что повреждающее действия краниоспинального облучения на нейрокогнитивное развитие зависит как от возраста ребёнка, так и от дозы облучения. Редукция дозы на 35% (от

конвенциональной 36 Gy до 23,4 Gy редуцированной дозы) у детей от 4 до 9 лет приводит к щадящему в отношении интеллекта эффекту, измеряемому в единицах IQ.

Таким образом, редукция дозы краниоспинального облучения является эффективным методом уменьшения поздних нейропсихологических осложнений. В нескольких исследованиях удалось показать, что редукция дозы в комбинации с эффективной химиотерапией была успешной и не привела к увеличению числа рецидивов. Важнейшим основанием для отнесения пациентов к группе низкого риска является адекватная первичная диагностика. С учётом результатов исследований SIOP II, HIT'88/'89 и CCG-9892, в соответствующем стратификационном рукаве по протоколу HIT 2000 краниоспинальное облучение редуцировано до 23,4 Gy. В этом исследовании будет исследовано, приведёт ли использование комбинации редуцированной дозы краниоспинального облучения с поддерживающей химиотерапией к уменьшению поздних осложнений, особенно у детей-долгожителей, и к улучшению качества их жизни.

### **3.2. Супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли (stPNET)**

Супратенториальные PNET являются очень редкими, их частота составляет около 2 - 3% всех опухолей мозга у детей. В основном они исходят из больших полушарий или области шишковидной железы (в этом случае они называются пинеобластомами). Дети, поражённые этой опухолью, как правило несколько моложе, чем пациенты с медуллобластомой, и опухоли, относящиеся к PNET, обладают более агрессивным локальным ростом. Одно ретроспективное исследование показало, что у 36 детей, лечившихся в Торонто с 1970 по 1995 год, вероятность 5-летней выживаемости составляла всего лишь 18%, хотя инициальные метастазы были обнаружены только у одного ребёнка (Dirks et al. 1996). В основном терапия ориентирована на протоколы для лечения медуллобластомы, хотя вероятность выживаемости после такой комбинированной лучевой и химиотерапии на 20 – 30% ниже, чем при медуллобластоме (Cohen et al. 1996). В пилотном исследовании HIT'88/'89 вероятность 5-летней PFS у детей с супратенториальными PNET была на 32% ниже, чем у детей с медуллобластомой (Kühl et al. 1998a). Сравнимые результаты были получены у детей со стадиями M2 и M3 - 10% с PNET и 12% с медуллобластомой. Вероятность 3-летней PFS у 44 детей в возрасте старше 1,5 лет, которые получали лечение по протоколу CCG-921, составила 45% (Cohen et al. 1995). Более половины детей были младше 5 лет, в то время как среди детей с медуллобластомой к группе высокого риска относилась всего 1/3 пациентов. У всех детей с метастазами (18%) произошёл рецидив. У детей младше 3 лет, которые получали

терапию по протоколу исследования POG-Infant, вероятность 2 летней PFS составляла только 19% (Duffner et al. 1993). В пилотном исследовании HIT-SKK'92 вероятность 3-летней выживаемости у детей с PNET составляла 23%, что было меньше, чем 30% у детей с медуллобластомой. В исследовании CCG-921 показано, что у старших детей с пинеобластомой прогноз был хорошим, и вероятность 3-летней выживаемости PFS составляла 61%; в то же самое время у всех 8 детей младше 3 лет произошёл рецидив (Cohen et al. 1995; Geyer et al. 1994).

### **3.3. Эпендимомы**

Эпендимомы исходят в основном из области эпендимальной выстилки желудочков. Эпендимомы низкой злокачественности (II стадия ВОЗ) дифференцированы и имеют правильное строение. При анапластических эпендимомах (III стадия ВОЗ) эпендимальная архитектура в значительной степени нарушена и пролиферативный индекс высокий (Kleihues et al. 1993). Две трети эпендимом растут инфратенториально в IV желудочке, распространяясь на мостомозжечковый угол, ствол и верхние отделы спинного мозга. Метастазы в ЦНС отмечают у 10% детей, прежде всего с инфратенториальным расположением и анапластической опухолью (Rezaei et al. 1996). Полная резекция, подтверждённая результатами интраоперационной микроскопии, возможна при эпендимоме намного реже, чем при медуллобластоме (Foreman et al. 1996). Излечение при такой резекции возможно лишь в единичных случаях - при доброкачественных, поверхностно расположенных в полушариях опухолях (Hukin et al. 1998). Особенно трудно полностью удалить супратенториальные эпендимомы, прорастающие из IV желудочка в мостомозжечковый угол - в этих случаях требуется дополнительное локальное облучение. Локальные рецидивы после полной резекции бывают достаточно часто, в таких случаях, как правило, показано повторное облучение.

После постоперативной лучевой терапии вероятность 10-летней PFS составляет всего 30 – 40% (Perilongo et al. 1997). Лишь полная резекция опухоли с последующим облучением позволяют увеличить вероятность 5-летней выживаемости 60 – 75%, а 10-летней – 50 – 60%. При локальном облучении в дозе не менее 54 Gy его поле должно полностью охватывать область опухоли с так называемым безопасным отступом в сторону здоровых тканей, ширина которого должна быть не менее 2 см. Необходимость в дополнительном краниоспинальном облучении не доказана (Goldwein et al. 1991, Merchant et al. 1997).

Последовательные исследования, проведённые в Royal Marsden Hospital, показали, что вероятность 10-летней выживаемости (54%) после адъювантной терапии CCNU и VCR достоверно превышает таковую (34%) при использовании только облучения (Bloom et al. 1990a). Однако ни одного рандомизированного исследования III фазы, посвящённого

адьювантной химиотерапии, до настоящего времени не было. Сложность заключается в том, что эффект химиотерапии, позволяющий оценить её значение, ожидается только в отношении анапластических эпендимом, частота которых в отдельных исследованиях была очень небольшой. Частота эпендимом III стадии согласно ВОЗ в различных исследованиях колеблется от 10 до 40%; вероятно, это объясняется тем, что различия между доброкачественными (II стадия согласно ВОЗ) эпендимомами и злокачественными (III стадия согласно ВОЗ) в разных центрах оценивают по-разному. Анапластические эпендимомы с повышенным пролиферативным индексом рецидивируют чаще и быстрее, чем эпендимомы меньшей злокачественности (Nazar et al. 1990). При анапластических эпендимомах даже при использовании адьювантной химиотерапии (цисплатин, ломустин и винкристин) вероятность 2-летней выживаемости не превышает 25% (Goldwein et al. 1991). В пилотном исследовании HIT'88/'89 благодаря применению интенсивной "Sandwich"-терапии и краниоспинальному облучению удалось достичь 52% вероятности 5-летней выживаемости, а при полной резекции опухоли – даже 70% (Kühl et al. 1998a). Тем не менее, несмотря на краниоспинальное облучение, умерли все 5 детей с первичными метастазами в ЦНС, участвовавшие в исследовании HIT'88/'89 и HIT'91 (Timmermann et al. 2000). Для детей младше 3 лет с неблагоприятным прогнозом возможным путём существенного улучшения прогноза является химиотерапия, при условии, что облучение будет отложено не более, чем на 1 год (Duffner et al. 1998). Это возможно и для более старших детей; так, у 19 пациентов, у 9 из которых была анапластическая эпендимома, удалось достичь вероятности 5-летней PFS 74% благодаря интенсивной химиотерапии после гиперфракционированного облучения (Needle et al. 1997).

#### **Рациональность лучевой терапии при эпендимоме**

Применение облучения оказало решающее воздействие на результаты лечения эпендимом (таблица G-4). В последние годы терапия состоит из максимально возможной операции и последующего облучения. При эпендимомах III стадии согласно классификации ВОЗ облучение охватывает при инфратенториальном расположении опухоли  всю ЦНС с насыщением зоны опухоли, а при супратенториальном – с насыщением области опухоли. Поскольку при эпендимомах II стадии риск метастазирования и рецидива низкий, терапия часто заключается только в локальном облучении в небольших дозах.

Таблица G-4: выживаемость больных с эпендимомой после операции с последующим облучением и без него

Автор	Только операция	Операция + облучение
-------	-----------------	----------------------

Davidoff	20%	нет данных
Ringertz	26%	нет данных
Fokes	21%	нет данных
Grant	7%	нет данных
Mork	17%	40%
Rousseau	0%	45%

Рецидивы чаще всего ( $\approx 90\%$ ) бывают локальными (Goldwein et al. 1990, Nazar et al. 1990, Rousseau et al. 1994, Timmermann et al. 2000). Риск лепто-менингеальной диссеминации невелик – менее 15% (Goldwein et al. 1990, Shaw et al. 1987). Это было показано и в протоколах HIT'88/89 и HIT'91: из 25 детей с рецидивом у 20 он был локальным, у 2 – локальным с метастазированием и лишь у трёх были в ранние сроки обнаружены метастазы без локального рецидива (Timmermann et al. 2000). В другом исследовании частота метастазов в спинной мозг составила менее 7% всех случаев и сохранялась после санации основного очага у 3,3% детей (Vanuytsel et al. 1992).

#### ***Клиническое ограничение целевого объёма области опухоли***

Лечение всего спинного и всего головного мозга в детском возрасте сопровождается тяжёлыми побочными результатами; речь идёт прежде всего о нарушении роста, эндокринологическом дефиците и нарушении когнитивного развития (Brown et al. 1983, Duffner et al. 1985). Согласно современным знаниям, риск последующего метастазирования эпендимом II и III стадии без метастазов после полной резекции низкий. Это было показано в одном исследовании, где частота спинального метастазирования как с местной профилактикой, так и без неё составила менее 10%, а именно 9% и 3% (Vanuytsel et al. 1992). После этого в исследовании HIT'91 не было показано увеличения числа рецидивов супратенториальных опухолей, несмотря на отказ от краниоспинального облучения (Timmermann et al. 2000); это позволяет в протоколе HIT 2000 ограничить целевой объём облучения расширенным регионом опухоли у детей с низкой вероятностью рецидива.

#### ***Обоснование для гиперфракционированного облучения***

Многие исследования показали важность высокой дозы облучения в отношении локального контроля (таблица G-5). Улучшение локального контроля могло произойти как за счёт совершенствования терапевтической техники, так и увеличения дозы облучения. Так, было доказано, что при использовании гиперфракционированного облучения возможно повышение дозы без увеличения токсичности - в исследовании эффективности режима облучения дважды в день по 1 Gy до достижения суммарной дозы

72 Gy, проведённом в Филадельфии. Было достигнуто серьёзное увеличение вероятности выживаемости PFS, в том числе у пациентов высокого риска с III стадии согласно классификации ВОЗ после неполной резекции (Needle et al. 1997).

Таблица G-5: выживаемость при различных дозах локального облучения.

Автор	Число больных	< 45 Gy	>45 Gy
Salazar	n = 28	10%	56%
Philips	n = 25	0%	87%
Marks	n = 25	33%	70%
Kim	n = 32	20%	46%
Garett	n = 50	14%	50%
Goldwein	n = 51	18%	51%

В исследовании POG-8132, где преобладали пациенты с опухолями II стадии после неполной резекции, вероятность 3-летней PFS составила около 70% (Kovnar et al. 1996). Для сравнения – после конвенциональной лучевой терапии вероятность 3-летней PFS составляет менее 50% (Goldwein et al. 1990, Timmermann et al. 2000).

#### ***Стереотаксическая техника облучения***

Следующим методом, к которому прибегают в последние годы, является так называемое конформное или стереотаксическое облучение. До определённого момента его применяли в неоперабельных случаях (Shaw et al. 1987), при рецидивах (Goumnerova et al. 1996), а также в качестве адъювантной терапии (Dunbar et al. 1994). Благодаря исключительно точной прицельной разметке стереотаксического контура возможно минимизировать так называемый безопасный отступ, при этом окружающие ткани в безопасности, так что возможно дальнейшее повышение дозы без нагрузки на соседние ткани. В исследовании НИТ 2000 этот метод служит увеличению PFS благодаря сфокусированному лечению небольших ареалов остаточной опухоли. Показано, что при лечении рецидивов у 12 из 36 детей был достигнут локальный контроль опухоли и выживаемость более 30 месяцев (Goumnerova et al. 1996), в то время как в исследовании POG-8532 лишь 10% детей с рецидивом эпендимомы прожили более 2 лет (Kovnar et al. 1991).

## 4. Результаты и выводы предшествующих исследований

### 4.1. Результаты исследования НТ'91: медуллобластомы

Рекрутинговый период: август 1991 - декабрь 1997.

Дата подсчёта результатов: ноябрь 1998.

**Число пациентов, включённых в анализ: 251.**

Возраст 3 - 18 лет.

Рандомизированные пациенты: 187 (75%).

"Sandwich"-химиотерапия 92 пациента; поддерживающая терапия: 95 пациентов.

Нерандомизированные пациенты: 64 (различий в 4-летней PFS нет;  $p=1,0$ ).

**4.1.1. "Проспективное рандомизированное сравнение: неоадьювантная "Sandwich"-химиотерапия (экспериментальная ветвь) перед послеоперационным облучением vs адьювантная поддерживающая химиотерапия после облучения". Конечная оценка: PFS (выживаемость без прогрессии; Kaplan-Meier, log rank).**

#### 4.1.1.1. Все рандомизированные пациенты

Пациенты	Ветвь терапии	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
Все рандомизированные	Sandwich	92	.70 $\pm$ .05	.68 $\pm$ .05	.56 $\pm$ .06	(0.18)
	Поддерживающая	95	.81 $\pm$ .04	.71 $\pm$ .05	.66 $\pm$ .05	

В группе всех рандомизированных пациентов с медуллобластомой результаты двух ветвей терапии статистически достоверно не различались.

**4.1.1.2. Все рандомизированные и нерандомизированные пациенты со стадиями M0 и M1 (т.е. без инициальных метастазов по данным МРТ и/или КТ).**



Пациенты	Ветвь терапии	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
M0/M1 ± остаточная опухоль	Sandwich	122	.73 ± .04	.69 ± .05	.60 ± .05	<0.006
	Поддерживающая	90	.88 ± .03	.81 ± .04	.79 ± .05	

Вероятность 4-летней выживаемости PFS статистически выше 79% у детей без видимых при помощи МРТ/КТ ЦНС-метастазов, получавших поддерживающую химиотерапию. Эта величина сравнима с результатами, полученными в Филадельфии и в исследовании CCG-Studie (Packer et al. 1994 und 1999). Из этого можно сделать вывод, что для пациентов с биологически менее агрессивной опухолью, которая не приводит к клинически значимым (МРТ/КТ) метастазам, большее значение имеет продолжительная поддерживающая химиотерапия, чем интенсивная неоадьювантная ("Sandwich").

#### **Cut point анализа в различных возрастных группах**

Хорошие результаты, полученные у детей с младше 3 лет в исследовании HIT-SKK'92, служат основанием попытке отказаться от облучения в инициальной терапии у детей 3 - 3,9 лет, как это принято в других исследованиях у детей младшего возраста до 4 лет (Dupuis-Girod et al. 1996, White et al. 1998).

В пилотном исследовании HIT'88/'89 у детей 3-7,9 лет была зарегистрирована серия ранних рецидивов и статистически достоверное снижение вероятности EFS по сравнению с детьми старше 8 лет, что свидетельствует о том, что клиническое течение заболевания в этой возрастной группе имеет большее сходство с таковым у детей младше 3 лет (Kühl et al. 1993b).

Нейропсихологические исследования демонстрируют, что у детей с опухолями мозга младше 6 – 7 лет развивается наиболее тяжёлый нейрокогнитивный дефицит после тотального облучения мозга (Chapman et al. 1995, Dennis et al. 1996, Mulhern et al. 1998, Radcliff et al. 1994). Кроме того, эти исследования показывают, что, хотя в основном миелинизация занимает первые 4 года, и что жизни, в определённых областях мозга она продолжается до 7 лет и, соответственно, выраженность токсических эффектов облучения зависит от возраста (Dowell et al. 1987).

#### **4.1.1.2.1. Все рандомизированные и нерандомизированные пациенты со стадиями M0 и M1 в возрасте 4 - 18 лет.**

Пациенты	Ветвь терапии	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
4 – 18 лет, M0/M1	Sandwich	110	.73 ± .04	.68 ± .05	.60 ± .05	<0.007
	Поддерживающая	81	.88 ± .04	.81 ± .05	.79 ± .05	

Различия результатов лечения по двум терапевтическим направлениям у детей от 4 до 18 лет оказались достоверными. Вероятность 4-летней PFS достигла превосходного значения 79% в группе, получавшей поддерживающую терапию. Это одна из наиболее крупных групп (около 42 пациентов в год) среди детей с медуллобластомой. В исследовании HIT 2000 она увеличена за счёт включения более старших пациентов и будет состоять из больных 4 - 21 лет без метастазов в ЦНС, получающих поддерживающую химиотерапию. Увеличение PFS возможно только за счёт увеличения эффективности облучения, так как возможности поддерживающей терапии (в отношении её выполнимости и токсичности) уже практически исчерпаны. Гиперфракционированное нейроаксиальное облучение в 36 Gy обещает быть не только эффективным, но и щадящим по отношению к тканям головного и спинного мозга (см. раздел 3.1.3.). Это будет оценено в проспективном рандомизированном исследовании, в качестве параметров оценки приняты вероятность PFS, токсичность, поздние последствия и качество жизни. Расширение границ возраста в исследуемой группе пациентов до 21 года может повлечь за собой некоторое увеличение ожидаемого числа больных. Хорошие результаты с вероятностью PFS более 85%, полученные у пациентов старше 16 лет оправдывают такое расширение возрастных границ (Kühl 1999b).

#### **4.1.1.2.2. Все рандомизированные и нерандомизированные пациенты со стадиями M0 и M1 в возрасте 3 - 5,9 лет**

Пациенты	Ветвь терапии	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
3 – 5,9 лет, M0/M1	Sandwich	40	.70 ± .08	.67 ± .08	.59 ± .09	>0.3
	Поддерживающая	22	.80 ± .09	.74 ± .10	.79 ± .10	
	Sandwich + поддерживающая	62	.74 ± .06	.70 ± .06	.64 ± .07	

Несмотря на то, что очевидна тенденция к увеличению PFS у детей в возрасте от 3 до 6 лет, получавших поддерживающую терапию, это не подтверждается статистически. С одной стороны, это может быть объяснено небольшим числом таких пациентов, с другой – тем, что дети в возрасте 3 - 5,9 лет согласно биологическим характеристикам опухоли занимают промежуточное положение между детьми младше трёх лет, нуждающимися в поддерживающей терапии, и детей 6 - 18 лет, которым нужна послеоперационная химиотерапия.

Увеличение PFS в этой возрастной группе посредством увеличения интенсивности поддерживающей терапии также невозможно, так как пределы её выполнимости и токсичности уже практически достигнуты. Интенсификация лучевой терапии довольно проблематична, так как, к сожалению, именно в этой возрастной группе чаще всего

отмечают тяжёлые поздние последствия облучения. Хорошие результаты пилотного исследования HIT-SKK'92 у детей младше 3 лет со стадиями M0/M1, а также нейрокогнитивные и нейроонкологические проблемы, связанные с облучением у детей младше 6 лет оправдывают попытку повысить на 1 год возрастную границу и заменить лучевую терапию у детей 3 - 3,9 лет на 5 циклов химиотерапии HIT-SKK. Тем не менее, насколько бы не были успешны результаты поддерживающей химиотерапии, они не позволяют заменить ею облучение у пациентов 4 – 4,9 лет.

Эта стратегия основывается на предположении, что медуллобластома у 3 – 3,9 летних детей с биологической точки зрения ведёт себя так же, как у детей младше 3 лет. Поэтому эти дети требуют постоянного тщательного наблюдения. В рукаве терапии "Sandwich" исследования HIT'91 у детей 3 - 3,9 лет без метастазов (n = 14) все рецидивы (n = 4) произошли в течение первого года после операции. В рукаве поддерживающей химиотерапии в этой подгруппе (n = 9) был единственный рецидив, развившийся почти через 6 месяцев после операции. Решающим является максимально точное распределение пациентов по группам, так как отказ от облучения при стадиях является абсолютно фатальным.

#### 4.1.2. Оценка прогностических факторов

**4.1.2.1. Остаточная опухоль** – фактор, который оценивали на основании результатов КТ и МРТ в ранние сроки после операции у всех рандомизированных и нерандомизированных пациентов в возрасте от 3 до 18 лет, получавших поддерживающую терапию.

Пациенты, терапия	операция	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
M0 – 1/ поддерживающая терапия	радикальная резекция	<b>59</b>	.89 ± .04	.84 ± .06	.81 ± .06	0.4
	остаточная опухоль	<b>31</b>	.83 ± .07	.75 ± .08	.75 ± .08	

В группе пациентов, получавших поддерживающую терапию, различия в вероятности PFS у больных после радикальной операции и у больных с остаточной опухолью по данным МРТ или КТ не были достоверными. также не было обнаружено статистически достоверных различий при анализе результатов терапии у всех пациентов с M0-M1 стадиями, которые получали либо терапию "Sandwich", либо поддерживающую терапию. Поэтому в протоколе исследования HIT 2000 внутри группы пациентов, для которых предусмотрена поддерживающая терапия, не будет стратификации относительно параметра "остаточная опухоль".

**4.1.2.2. Стадии M2 и M3** (инициальные метастазы в ЦНС); этот параметр оценивали на основании результатов КТ и МРТ при первичной диагностике у пациентов 3 - 18 лет.

**4.1.2.2.1.** Все рандомизированные и нерандомизированные пациенты.

Пациенты	операция	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
Все	радикальная резекция	<b>148</b>	.79 ± .04	.76 ± .04	.70 ± .05	<b>&lt; 0.0001</b>
	остаточная опухоль	<b>64</b>	.75 ± .06	.69 ± .06	.69 ± .06	
	<b>M2 – M3</b>	<b>39</b>	.53 ± .08	.42 ± .09	<b>.34 ± .09</b>	

Вероятность 4-летней PFS у пациентов со стадиями M2 и M3 (метастазирование в ЦНС по данным МРТ или КТ), существенно и достоверно ниже, чем у больных без метастазов, за исключением опухолевых клеток в ликворе (стадия M1). В исследовании HIT 2000 для этих пациентов предусмотрена интенсификация как лучевой, так и химиотерапии.

**4.1.2.2.2.** Все рандомизированные пациенты

Пациенты, терапия	операция	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
M2 – M3, рандомизированные	<b>Sandwich</b>	<b>11</b>	.55 ± .15	.55 ± .15	<b>.55 ± .15</b>	0.36
	Поддерживающая	<b>18</b>	.49 ± .12	.28 ± .11	.14 ± .09	

Из-за небольшого числа больных очевидная тенденция к лучшим результатам при терапии "Sandwich" не подтвердилась статистически. Тем не менее, эти результаты как минимум оправдывают проведение послеоперационной терапии у пациентов со стадиями M2 и M3 старше 4 лет. Для этого предлагается терапия HIT-SKK'92, благодаря которой достигнуты несколько более высокие результаты в отношении ответа на терапию и вероятности PFS по сравнению с HIT'91 "Sandwich"-химиотерапией, применявшейся в протоколе SKK'87. Кроме того, это сделает возможным сравнение эффективности последовательных протоколов с использованием разных режимов "Sandwich"-химиотерапии. Для увеличения PFS при очень хорошем ответе метастазов на терапию может иметь смысл дальнейшая интенсификация терапии – например, при помощи аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток. Альтернативным вариантом – в том числе и при не очень хорошем ответе на терапию – может быть поддерживающая терапия после облучения, так как достигнутые с её использованием результаты в исследовании HIT'91 результаты не были существенно хуже. В исследовании, в котором участвовало небольшое число центров и которое было инициировано Packer, у пациентов со стадиями "M+" вероятность 5-летней PFS составила выше 67% (Packer et al. 1994). Интенсификация лучевой терапии посредством гиперфракционированного режима позволила достичь большей дозы краниоспинального облучения, чем это было предусмотрено в протоколе HIT'91. После высокодозированной химиотерапии также необходимо дополнительное облучение, так как результаты с более простой схемой HDCT

при метастазах в ЦНС были неудовлетворительными (Dunkel et al. 1996, Dupuis-Girod et al. 1996).

## 4.2. Результаты исследования HIT'91: супратенториальные PNET

Рекрутинговый период: август 1991 - декабрь 1997.

Дата подсчёта результатов: ноябрь 1998.

**Число пациентов, включённых в анализ: 35.**

Возраст 3 - 18 лет.

Рандомизированные пациенты: 26 (74%).

"Sandwich"-химиотерапия: 15 пациентов; поддерживающая терапия: 11 пациентов.

Нерандомизированные пациенты: 9.

**4.2.1. „Проспективное рандомизированное исследование: неоадьювантная "Sandwich" – химиотерапия (= экспериментальная ветвь) перед облучением и адьювантная поддерживающая химиотерапия, следующая за постоперационным облучением“. Конечная оценка: PFS (выживаемость без прогрессии; Kaplan-Meier, log rank)**

### 4.2.1.1. Все рандомизированные пациенты

Пациенты	Ветвь терапии	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
Все рандомизированные	Sandwich	15	.49 ± .15	.39 ± .15	.39 ± .16	(0.58)
	Поддерживающая	11	.55 ± .15	.55 ± .15	.55 ± .15	

Анализ результатов двух ветвей терапии не обнаружил статистически достоверных различий. Нужно отметить, что в группе, получавшей "Sandwich"-химиотерапию, очевидна тенденция к более плохим результатам, были все пациенты с инициальным метастазированием в ЦНС, обнаруженном при исследовании МРТ и КТ.

### 4.2.1.2. Все рандомизированные и нерандомизированные пациенты по стадиям M0 и M1 (т.е. без инициальных метастазов по данным МРТ и/или КТ).

Пациенты, терапия	операция	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
M0 – M1 ± остаточная опухоль	медуллобластомы	212	.80 ± .03	.74 ± .03	.68 ± .04	<0.007
	PNET	31	.54 ± .09	.50 ± .10	.50 ± .10	

У детей с супратенториальными PNET по сравнению с детьми с медуллобластомой было зафиксировано достоверное снижение вероятности PFS и более раннее возникновение рецидивов, что подтвердило результаты международных исследований (Cohen et al. 1995, Dirks et al. 1996). Поэтому для пациентов с stPNET необходима интенсификация терапии.

Малое число таких пациентов не позволяет провести рандомизацию, а лишь ретроспективное сравнение с результатами предыдущего исследования НІТ'91. Кроме того в рамках единой концепции исследования имеет смысл лечить пациентов с stPNET в возрасте от 4 лет до 21 года так же, как сравнимую группу пациентов с медуллобластомой, получающей экспериментальную ветвь терапии с гиперфракционированным облучением и последующей поддерживающей терапией.

#### **4.2.2. Оценка прогностических факторов**

**Полная резекция: 10 больных без рецидива**

Sandwich: 4/6 больных без рецидива

Поддерживающая терапия: 1/4 больных без рецидива

**Остаточная опухоль: 12/21 больных без рецидива**

Sandwich: 7/12 больных без рецидива

Поддерживающая терапия: 5/ 9 больных без рецидива

**Метастазы(M2/M3): 2/ 4 больных без рецидива**

Эти результаты не дают оснований считать, что наличие инициальных метастазов в ЦНС или остаточной опухоли по данным МРТ/КТ вскоре после операции у пациентов с супратенториальными PNET негативно отражаются на вероятности PFS. Эти результаты противоречат выводам исследования CCG-921, в котором не выжил ни один ребёнок с инициальными метастазами (Cohen et al. 1995).

#### **4.3. Результаты исследования НІТ'91: анапластические эпендимомы**

Рекрутинговый период: август 1991 - декабрь 1997.

Дата подсчёта результатов: ноябрь 1998.

**Число пациентов, включённых в анализ: 38.**

Возраст 3 - 18 лет.

Рандомизированные пациенты: 33 (87%).

"Sandwich"-химиотерапия 20 пациента; поддерживающая терапия: 13 пациентов.

Нерандомизированные пациенты: 5.

**4.3.1. „Проспективное рандомизированное сравнение: неoadъювантная "Sandwich"-химиотерапия (экспериментальная ветвь) перед послеоперационным облучением vs адъювантная поддерживающая химиотерапия после облучения“. Конечная оценка: PFS (выживаемость без прогрессии; Kaplan-Meier, log rank).**

#### 4.3.1.1. Все рандомизированные пациенты

Пациенты	Ветвь терапии	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
Все рандомизированные	Sandwich	20	.79 ± .09	.67 ± .11	.51 ± .13	(0.78)
	Поддерживающая	13	.75 ± .13	.75 ± .13	.56 ± .19	

В группах, состоящих из малого числа пациентов, различия в результатах не были подтверждены статистически, что было вполне ожидаемо. Ни в одной из 2 групп, соответствующих ветвям терапии, не было пациентов с инициальными метастазами в ЦНС (M2/M3).

#### 4.3.1.2. Все рандомизированные и нерандомизированные пациенты со стадиями M0 и M1 (т.е. без инициальных метастазов по данным MPT и/или КТ).

Пациенты, терапия	операция	n =	2-летняя PFS	3-летняя PFS	4-летняя PFS	p
Все M0 – M1	медуллобластомы	212	.80 ± .03	.74 ± .03	.68 ± .04	0.08
	эпендимомы	38	.72 ± .08	.65 ± .08	.49 ± .10	

Вероятность PFS 49% у пациентов с эпендимомой ниже, чем у больных с медуллобластомой, хотя это различие и недостоверно, хотя коррелирует с данными одного терапевтического исследования с гиперфракционированным облучением и последующей терапией, где вероятность 5-летней PFS составила 74% (Needle et al. 1997). Поскольку до настоящего времени не одно исследование не дало показало значения химиотерапии, следует отнести все хорошие результаты на счёт гиперфракционированного облучения с повышенной локальной дозой. Поэтому проведение рандомизации в отношении лучевой терапии для пациентов с эпендимомой является неоправданным.

#### 4.3.2. „Оценка прогностических факторов“

**Полная резекция: 16/21 больных без рецидива**

Sandwich: 7/10 больных без рецидива

Поддерживающая терапия: 9/11 больных без рецидива

**Остаточная опухоль: 7/17 больных без рецидива**

Sandwich: 6/12 больных без рецидива

Поддерживающая терапия: 1/5 больных без рецидива

Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с анапластической эпендимомой наличие остаточной опухоли по данным MPT и/или КТ вскоре после операции у пациентов с анапластической эпендимомой негативно отражаются на вероятности PFS. В

международных исследованиях также получены достоверные данные о неблагоприятном значении остаточной опухоли (Perilongo et al. 1997). В пилотном исследовании НИТ'88/'89 эти различия не достигли достоверной степени из-за малого числа пациентов, хотя вероятность PFS в группе с полной резекцией опухоли была почти в два раза выше, чем у детей с остаточной опухолью (Kühl et al. 1998a).

#### 4.4. Результаты исследования НИТ'91: токсичность

**„Проспективное рандомизированное сравнение: неоадьювантная "Sandwich"-химиотерапия (экспериментальная ветвь) перед послеоперационным облучением vs адьювантная поддерживающая химиотерапия после облучения“. Конечная оценка: токсичность и выполнимость протокола.**

В каждой группе рандомизации было всего по одному случаю смерти во время проведения терапии согласно протоколу. Один эпизод тяжёлой лейкоэнцефалопатии с летальным исходом был отмечен после дополнительного интратекального введения метотрексата, не предусмотренного протоколом.

	"Sandwich" n = 162	Поддерживающая терапия n = 109
Смерть	1 (сепсис)	1 (аспергиллёз лёгких) 1 (лейкоэнцефалопатия)
Прекращение терапии из-за токсичности	9% (миелотоксичность, инфекции, ототоксичность)	19% (миелотоксичность )
Модификация доз, пропущенные введения	17%: Mtx у 18 больных (продлённый клиренс, анафилаксия) Цисплатин у 11 больных (ототоксичность)	61%: Цисплатин у 45 больных (ототоксичность) VCR у 35 больных (нейропатия) CCNU у 32 больных (миелотоксичность )
Увеличение интервалов между введениями	31%: (миелотоксичность у 19 больных, мукозит у 18 больных, 11 больных)	37%: (миелотоксичность у 19 больных, ототоксичность у 3 больных, инфекции у 3 больных)
Проявления токсичности:	71%	76%
нейротоксичность (нейропатия, судороги)	4%	30%
ототоксичность (III и IV степень)	8% (2%)	35% (11%)
Инфекции (III и IV степень)	36% (18%)	20% (7%)
Нефротоксичность (III и IV степень)	5% (1%)	8% (3%)

В рукаве "Sandwich"-химиотерапии 128 из 162 пациентов получили, как это было запланировано, 2 цикла химиотерапии (79%); лишь у 15 пациентов химиотерапия "Sandwich" была прекращена из-за токсических проявлений. Модификация доз препаратов (в сторону их уменьшения) и пропуск отдельных введений потребовались 17% пациентов.



В рукаве *поддерживающей терапии* 72 из 108 пациентов получили, как это было запланировано, 8 блоков поддерживающей терапии; у 21 пациента терапия была прекращена из-за токсических проявлений. Модификация доз препаратов (в сторону их уменьшения) и пропуск отдельных введений потребовались 61% пациентов.

Наиболее частым проявлением токсичности (согласно критериям ВОЗ) в рукаве "Sandwich"-химиотерапии были инфекции (36%), в рукаве поддерживающей химиотерапии – ототоксичность (35%) и нейротоксичность (35%).

В рукаве "Sandwich" химиотерапия была начата в течение 4 недель после операции у 80% пациентов. В рукаве поддерживающей химиотерапии она была начата в течение 4 недель после окончания облучения у 57% пациентов. Угнетение кроветворения во время лучевой терапии было более выраженным после "Sandwich"-химиотерапии. Тем не менее, увеличение продолжительности облучения (более 8 недель) чаще было в группе поддерживающей химиотерапии (17 из 28), чем в группе "Sandwich"-химиотерапии (13 из 139 пациентов). Исследования, проведённые до настоящего времени, не дают оснований считать, что снижение темпа терапии оказывает влияние на прогноз.

Предшествующий анализ показал, что лишь у 19% пациентов пришлось отказаться от проведения всех 8 блоков поддерживающей терапии, которая применяется и в протоколе HIT 2000. Поэтому уменьшение числа блоков в целом не целесообразно. При этом для 37% пациентов потребовалось удлинение интервалов между блоками, и для 61% потребовалась модификация доз препаратов либо пропуск введений тех или иных цитостатиков. Возможно, это означает то, строгие правила проведения и дозирования химиотерапии не соблюдались должным образом. Однако для большинства пациентов интенсивность терапии и количество её блоков являются практически предельными, поэтому увеличение продолжительности или интенсификация поддерживающей терапии также не целесообразно.

"Sandwich"-химиотерапия в протоколе HIT 2000 является несколько модифицированной, но тем не менее в общих чертах повторяющая протокол SKK'92. Анализ показал, что лишь 9% пациентов не получили оба цикла терапии из-за токсичности; с совокупности с тем, что лишь для 17% пациентов потребовались коррекция дозы или пропуск введений препаратов, и только 31% больных нуждались в увеличении интервалов между циклами, можно охарактеризовать "Sandwich"-химиотерапию как хорошо переносимую и осуществимую.

#### **4.5. Программа осуществления качества радиотерапии**

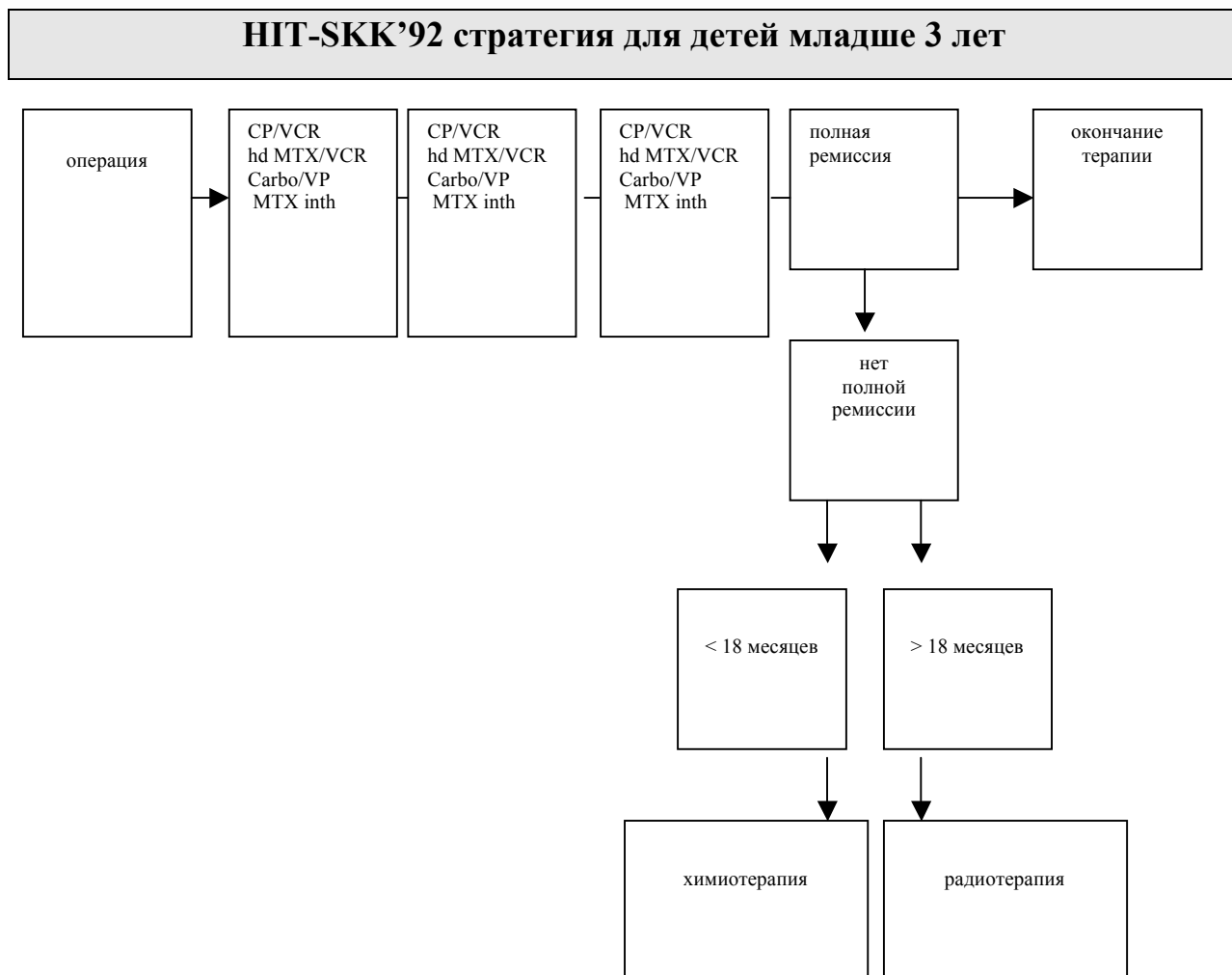
Программа осуществления качества радиотерапии - один из важнейших элементов исследования HIT 2000. Согласно документам исследования HIT'91, все 148 пациентов

были облучены согласно протоколу. Модификация дозы была отмечена лишь в редких исключительных случаях. Изменения дозы составляли от 0,1 до 0,2 Gy единичной дозы и менее 2,0 Gy суммарной дозы. Наиболее полезной в этом отношении была стабильная и воспроизводимая укладка пациента. В большинстве случаев применялись индивидуальные блоки для защиты костей лицевого черепа и для определения границ поля облучения в области основания черепа. Определение поля облучения проводилось на основании общих правил, изложенных в литературе. При использовании так называемого шлема для охвата все области мозга, включая мозговые оболочки, оставался достаточный отступ в области основания черепа, средней черепной ямки и верхнего шейного отдела спинного канала (Kortmann et al. 1995). Воспроизводимость поля облучения при использовании симуляции и реального облучения была достаточной. Линейные отклонения в 95% случаев лежали в области от 7,0 до 12,0 мм. Эти значения соответствуют опубликованным данным, относящимся к облучению с использованием масочной технологии (Kortmann et al. 1994 und 1995). Сравнения результатов исследований последнего десятилетия показывают очевидную тенденцию к увеличению выживаемости и несомненно, хорошо выполненная лучевая терапия заслуживает особого внимания. По данным исследований других исследовательских групп, повышение качества облучения является решающим в отношении снижения риска рецидива и увеличения выживаемости (Grabenbauer et al. 1996, Jereb et al. 1982 und 1984, Miralbell et al. 1997). По данным исследований лучевой терапии по M7-протоколу можно сделать вывод о том, что 45% зарегистрированных рецидивов происходят из-за неадекватного облучения (Carrie et al. 1992).

#### **4.6. Стратегия HIT-SKK'92**

Дети со злокачественными опухолями мозга, которым на момент диагноза было меньше 3 лет, после первичной операции получали химиотерапию HIT-SKK'92. Она состояла из 3 элементов: EIIS с инфузией циклофосфида и струйным введением винкристина; элемент EIIS инфузией высокодозированного метотрексата и струйным введением винкристина; элемент EIVS с инфузией карбоплатина и этопозиды. Во всех терапевтических элементах дополнительно к упомянутым цитостатикам были интравентрикулярные введения метотрексата. Один цикл терапии состоял из последовательности элементов EIIS, EIIS, EIIS и EIVS, между которыми были двухнедельные промежутки. После каждого цикла терапии при помощи КТ и/или МРТ оценивали состояние опухоли и ответ на терапии. Если после 3 циклов терапии у ребёнка была полная ремиссия, то дальше не было ни продолжения химиотерапии, ни

краниоспинального облучения. Если же полной ремиссии не было, ребёнок получал ещё 3 цикла SKK'92 в надежде получить ремиссию, после чего дальнейшее лечение зависело от возраста ребёнка (</> 18 месяцев) – либо он получал облучение, либо дальнейшую химиотерапию.



#### 4.7. Результаты исследования HIT-SKK'92: медуллобластомы.

Рекрутинговый период: апрель 1991 - декабрь 1997.

Дата подсчёта результатов: февраль 1999.

**Число пациентов, включённых в анализ: 45.**

Возраст 6 – 36 месяцев.

##### 4.7.1. Все дети со стадиями M0 и M1 (т.е. без инициальных метастазов по данным МРТ и/или КТ).

без метастазов	4-летняя PFS	Рецидивы в течение	
		1 года	2 лет
n = 29	61% ( $\pm 10$ )	3/10 (30%)	9/10 (90%)

По сравнению с международными данными достигнут достаточно хороший результат (Duffner et al. 1993, Geyer et al. 1994, Zeltzer et al. 1999), который оправдывает намерение отказа от лучевой терапии детей этого возраста, если у них нет метастазов в ЦНС. Стоит отметить, что из 19 детей, находившихся в полной продолжительной ремиссии, 16 не были облучены.

без метастазов	4-летняя PFS
полная резекция (n = 16)	77% ( $\pm 12$ )
ост. опухоль (n = 13)	42% ( $\pm 14$ ) p < 0.04

У одного ребёнка с полной резекцией опухоли при первичной диагностике по данным МРТ не было указаний на метастазы в ЦНС, однако были обнаружены массивные скопления клеток в ликворе; в дальнейшем у него произошёл рецидив. Только у двух пациентов с остаточной опухолью рецидив произошёл на фоне химиотерапии SKK'92. Для остальных пациентов с рецидивом трёх циклов химиотерапии оказалось недостаточно для его предотвращения. По всей видимости, от продления химиотерапии ещё на 2 цикла (то есть от увеличения кумулятивной дозы) в принципе могут получить выгоду только пациенты с очень хорошим ответом, то есть те, которые после 3 циклов терапии находятся в полной ремиссии.

##### 4.7.2. Все дети со стадиями M2 и M3 (т.е. с инициальными метастазами по данным МРТ и/или КТ).

с метастазами	4-летняя PFS	Рецидивы в течение	
		1 года	2 лет
n = 16	27% ( $\pm 12$ )	9/11(82%)	11/11(100%)

К сожалению, у этих пациентов прогноз заболевания ясен с самого начала, поскольку у 82% рецидив произошёл в течение первых 12 месяцев. Поэтому высокодозированная химиотерапия, которая является единственным средством спасения, должна быть начата так рано, как только возможно. Поскольку при помощи простых схем высокодозированной химиотерапии до сих пор не получено удовлетворительного результата, следует обратиться к опыту французских исследователей группы SFOP, применяющих схемы последовательной химиотерапии в режиме интенсивного тайминга (Valteau-Couanet et al. 1999). Маленький возраст детей не позволяет облучать их, но, тем не менее, если родители хорошо осведомлены о поздних осложнениях, таких, как серьёзные нарушения когнитивного развития и согласны на это, облучение может рассматриваться как один из вариантов терапии спасения.

#### **4.7. Результаты исследования HIT-SKK'92: медуллобластомы.**

Рекрутинговый период: апрель 1991 - декабрь 1997.

Дата подсчёта результатов: февраль 1999.

**Число пациентов, включённых в анализ: 45.**

Возраст 6 – 36 месяцев.

##### **4.7.1. Все дети со стадиями M0 и M1 (т.е. без инициальных метастазов по данным МРТ и/или КТ).**

без метастазов	4-летняя PFS	Рецидивы в течение	
		1 года	2 лет
n = 29	61% ( $\pm 10$ )	3/10 (30%)	9/10 (90%)

По сравнению с международными данными достигнут достаточно хороший результат (Duffner et al. 1993, Geyer et al. 1994, Zeltzer et al. 1999), который оправдывает намерение отказа от лучевой терапии детей этого возраста, если у них нет метастазов в ЦНС. Стоит отметить, что из 19 детей, находившихся в полной продолжительной ремиссии, 16 не были облучены.

без метастазов	4-летняя PFS
полная резекция (n = 16)	77% ( $\pm 12$ )
ост. опухоль (n = 13)	42% ( $\pm 14$ ) p < 0.04

У одного ребёнка с полной резекцией опухоли при первичной диагностике по данным МРТ не было указаний на метастазы в ЦНС, однако были обнаружены массивные скопления клеток в ликворе; в дальнейшем у него произошёл рецидив. Только у двух пациентов с остаточной опухолью рецидив произошёл на фоне химиотерапии SKK'92. Для остальных пациентов с рецидивом трёх циклов химиотерапии оказалось недостаточно

для его предотвращения. По всей видимости, от продления химиотерапии ещё на 2 цикла (то есть от увеличения кумулятивной дозы) в принципе могут получить выгоду только пациенты с очень хорошим ответом, то есть те, которые после 3 циклов терапии находятся в полной ремиссии.

#### 4.7.2. Все дети со стадиями M2 и M3 (т.е. с инициальными метастазами по данным МРТ и/или КТ).

с метастазами	4-летняя PFS	Рецидивы в течение	
		1 года	2 лет
n = 16	27% ( $\pm 12$ )	9/11(82%)	11/11(100%)

К сожалению, у этих пациентов прогноз заболевания ясен с самого начала, поскольку у 82% рецидив произошёл в течение первых 12 месяцев. Поэтому высокодозированная химиотерапия, которая является единственным средством спасения, должна быть начата так рано, как только возможно. Поскольку при помощи простых схем высокодозированной химиотерапии до сих пор не получено удовлетворительного результата, следует обратиться к опыту французских исследователей группы SFOP, применяющих схемы последовательной химиотерапии в режиме интенсивного тайминга (Valteau-Couanet et al. 1999). Маленький возраст детей не позволяет облучать их, но, тем не менее, если родители хорошо осведомлены о поздних осложнениях, таких, как серьёзные нарушения когнитивного развития и согласны на это, облучение может рассматриваться как один из вариантов терапии спасения.

#### 4.8. Результаты терапевтического исследования HIT-SKK'92 - stPNET

Рекрутинговый период: апрель 1992 - декабрь 1997

Дата подсчёта результатов: февраль 1999

Число пациентов, включённых в анализ: 12

Возраст 3 - 35 месяцев

Вероятность 2-летней выживаемости составила лишь 14% ( $\pm 12$ ); вероятность двухлетней PFS - 0% ! Из 11 рецидивов пять произошли уже в течение первого полугодия, семь – в течение первого года и все – в течение 2 лет. Почти в половине случаев речь шла о локальном рецидиве. В предыдущем исследовании SKK'87, в котором завершающим элементом терапии было облучение, 3 из 13 детей оставались в первой ремиссии с вероятностью 3-летней PFS 23%. На этом основании в протокол HIT 2000 возвращена лучевая терапия.

#### 4.9. Результаты HIT-SKK'92 – анапластические эпендимомы

Рекрутинговый период: апрель 1992 - декабрь 1997

Дата подсчёта результатов: февраль 1999

**Число пациентов, включённых в анализ: 14**

Возраст 4 - 35 месяцев

	n=14	2 года	3 года	4 года
PFS		.39 ±.15	.13 ±.12	.13 ±.12
Выживаемость		.68 ±.14	.68 ±.14	.54 ±.16

Среди 9 рецидивов 2 произошли в течение первого года, 6 – в течение второго года и все – в течение 3 лет. За исключением одного метастатического рецидива остальные были локальными. Для профилактики локальных рецидивов после окончания послеоперационной химиотерапии все дети должны получать локальное облучение. Все дети, у которых сохраняется первая ремиссия, были облучены.

## 5. Отличия протокола HIT2000 от предыдущих протоколов: HIT'91 и HIT-SKK'92.

Лечение не является одинаковым для всех детей, оно стратифицировано по группам в зависимости от данных гистологии, возраста пациента в момент диагноза и метастатической стадии. Для некоторых терапевтических групп предусмотрена дополнительная стратификация относительно гистологического варианта или наличия остаточной опухоли после операции. Поэтому образуется много терапевтических групп, получающих различную, адаптированную относительно риска терапию. Рандомизация проводится только у пациентов с медуллобластомой без метастазов в возрасте от 4 до 21 года.

Изменения, касающиеся отдельных групп пациентов:

Медуллобластома без метастазов, возраст 4 - 21 год
--

1. Все пациенты получают послеоперационное облучение, за которым следует адъювантная химиотерапия (Cisplatin, CCNU и Vincristin).
2. Лучевая терапия [проводилась в режиме рандомизации до 31.12.2006:](#)  
Стандартная терапия: конвенциональное облучение 23,4 Gy.  
Экспериментальная терапия: гиперфракционированное краниоспинальное облучение 36,0 Gy ([экспериментальная ветвь закрыта с 01.01.2007](#))
3. Пациенты с анапластическими и крупноклеточными медуллобластомами получают облучение по режиму HIT'91

Медуллобластомы без метастазов, возраст меньше 4 лет
--

1. Стратификация проводится относительно гистологического варианта опухоли:  
Пациенты с *классической, анапластической и крупноклеточной* медуллобластомой получают 3 цикла терапии SKK с последующей локальной радиотерапией расширенного региона опухоли.  
Пациенты с *десмопластическими или экстенсивными нодулярными* медуллобластомами получают 5 циклов SKK. Если после III цикла SKK остаточной опухоли нет, то облучение не проводится.

<a href="#">Медуллобластома с метастазами в ликвор (M1), возраст 4 - 21 лет</a>
---

1. [Пациенты с медуллобластомой и только с данными о микроскопических метастазах в ликвор \(M1\) лечатся согласно протоколу HIT'91-E \(Erhaltungstherapiearm\), то есть после операции получают конвенциональную фракционированную лучевую терапию, дозы которой выше, чем HIT 2000-AB4, а затем поддерживающую терапию](#)



соответственно рукаву НИТ-2000-AB4 (поправка №. 15; терапия, которая рекомендовалась до 01.01.2008, была аналогичной "МВ М2-4, 4 – 21 год").

Медуллобластома с метастазами (М2 – М4), возраст 4 - 21 лет

1. Все пациенты получают гиперфракционированное облучение с увеличенной краниоспинальной дозой (40 вместо 36 Gy).
2. Все пациенты получают 2 цикла "Sandwich"-химиотерапии и 4 блока поддерживающей химиотерапии.
3. *Опция высокодозированной терапии при медуллобластоме с хорошим ответом на химиотерапию SKK отменяется (поправка №. 15).*

Медуллобластома с метастазами (М1– М4), возраст младше 4 лет

1. Все пациенты получают высокодозированную химиотерапию индукции.
2. Пациенты с хорошим ответом на высокодозированную химиотерапию индукции, получают тандемную высокодозированную химиотерапию с ауто-ТГСК.
3. В зависимости от гистологического варианта опухоли, от статуса ремиссии до и после высокодозированной химиотерапии и от того, была ли она проведена, дети получают краниоспинальное облучение: облигатно, факультативно, или вообще не получают (NB! в любом случае облучение проводится у 18 месяцев и старше). За облучением следует поддерживающая химиотерапия.

stPNET вне зависимости от наличия метастазов, возраст 4 - 21 лет

- согласно принятым поправкам терапия проводится по рукаву MET-НИТ 2000-AB4
- при stPNET без метастазов не проводятся интравентрикулярные введения МТХ
- *Опция высокодозированной химиотерапии при хорошем ответе остаётся согласно поправке №15 – см. . MET-НИТ 2000-AB4.*

stPNET вне зависимости от наличия метастазов, возраст младше 4 лет

- согласно поправке от 13.01.2005 терапия проводится по старому рукаву MET-НИТ 2000-BIS4 (индукция: Carboplatin/VP-16 96h-часовая инфузия + интравентрикулярный Мtx, затем в зависимости от статуса и времени наступления ремиссии проводится тандемная высокодозированная терапия и/или облучение).

Эпендимома без метастазов с остаточной опухолью, возраст 0 – 21 год E-НИТ 2000-R

1. Стратификация проводится относительно остаточной опухоли (ВОЗ II и III).
2. Все дети с остаточной опухолью перед облучением получают 2 модифицированных цикла химиотерапии SKK (4 блока EIIS/EIVS, без интравентрикулярного МТХ ).

3. Затем дети в возрасте от 18 месяцев до 4 лет получают локальное конвенциональное фракционированное облучение расширенного региона опухоли, а более старшие дети – гиперфракционированное облучение.

4. Адьювантная поддерживающая терапия зависит от ответа на химиотерапию, применявшуюся в послеоперационном периоде.

Эпендимомы без метастазов, без остаточной опухоли, возраст от 4 до 21 года
--

1. Все пациенты получают гиперфракционированное облучение с увеличением локальной дозы на опухоль вместо конвенционального облучения.

2. Краниоспинальное облучение не проводится.

3. Все пациенты с эпендимомой II и III стадии ВОЗ после облучения получают по 5 элементов IIS и IVS в альтернирующем режиме без интравентрикулярных введений Mtx.

Эпендимомы без метастазов, без остаточной опухоли, возраст младше 4 лет
---

1. Все пациенты получают 5 циклов SKK-химиотерапии вместо 3, однако без интравентрикулярного Mtx.

2. Все пациенты получают конвенциональное фракционированное локальное облучение.

Эпендимомы с метастазами, возраст 0 – 21 лет
--

Для пациентов с эпендимомой стадии M1 – M4 необходимо принимать индивидуальное решение после консультации с руководителем протокола.

## **6. Цели исследования HIT 2000**

### **6.1. Высокая выживаемость**

Целью является высокая вероятность выживаемости PFS и EFS детей и молодых взрослых с интракраниальными локализованными эпендимомами и примитивными нейроэктодермальными опухолями, к которым относятся супратенториальные PNET и медуллобластомы. Этому служат:

- **Интенсификация химиотерапии и/или облучения** (по сравнению с исследованиями HIT'91 и HIT-SKK'92).
- **Точные критерии групп риска** при помощи следующих параметров: данные гистологического исследования, возраст, метастатическая стадия и наличия остаточной опухоли после операции (для эпендимом) и стратификации пациентов в группы для проведения риск-адаптированной терапии.

Планируется сравнительный анализ выживаемости и PFS/EFS с результатами исследований HIT'91 и HIT-SKK'92 и глобальное сравнение с результатами международных исследований.

### **6.2. Минимизация отдалённых последствий**

Целью является уменьшение последствий краниоспинального облучения и повышение качества жизни выживших детей. Этому служат:

- **Отказ от облучения**  
у маленьких детей с десмопластическими и экстенсивными нодулярными медуллобластомами.
- **Редукция дозы краниоспинального облучения**  
у старших детей и молодых взрослых с медуллобластомой,  
у маленьких детей с метастатическими опухолями.
- **Гиперфракционирование конвенциональной дозы**  
у старших детей и молодых взрослых с медуллобластомами и stPNET.
- **Ограничение локального облучения опухоли**  
у маленьких детей с локализованной классической, анапластической или крупноклеточной медуллобластомой и у детей с эпендимомой.

Планируется глобальное сравнение результатов нейропсихологического тестирования (например, по коэффициенту интеллектуального развития) и качества жизни с результатами исследований HIT-SKK'92 и HIT'91 при помощи сопроводительного „Исследования развития при медуллобластоме (Prof. Dr. FJ Schulte)“ и опубликованными данными международных исследований.

### **6.3. Надёжность и качество диагностики и терапии**

6.3.1. Целью является адекватное распределение пациентов по группам риска, как первичного условия проведения риск-адаптированной терапии. Этому служит центральная референсная оценка нейропатологического диагноза, препаратов ликвора и изображений КТ и/или МРТ.

6.3.2. Целью является улучшение прогноза больных, для чего необходимо соблюдать высокие стандарты терапии, в том числе – лучевой.

### **6.4. Оценка прогностических факторов.**

Необходимо оценить роль и значение следующих факторов:

- Гистопатологические (десмоплазия, анаплазия)
- Иммунологические
- Молекулярные (с-myc, TrkC, ss-catenin, LOH)
- Послеоперационный размер опухоли (наибольший диаметр в см)
- Локализация и распространение опухоли
- Последствия (гидроцефалия)
- Метастатическая стадия (M1 vs. M2/M3 vs. M4)
- Ответ на химиотерапию
- Ответ на лучевую терапию
- Выполнимость терапии
- Возраст пациентов (0 - 1,9 vs. 2 - 3,9 und 4 - 15,9 vs. 16 - 21)
- Пол
- Количество пациентов в лечебном центре (меньше/больше 4 пациентов в год)

**7. Вопросы, на которые исследование HIT 2000 должно дать ответ, и каким образом:**

Медуллобластома без метастазов, возраст 4 - 21 год

1. Позволит ли гиперфракционированное облучение региона опухоли в суммарной дозе 68 Gy усилить локальный контроль опухоли по сравнению с конвенциональным облучением?
2. Позволит ли гиперфракционированное облучение региона опухоли с одновременной редукцией краниоспинальной дозы нивелировать последствия лучевой терапии (в т.ч. когнитивный дефицит) и улучшить качество жизни пациентов ?

*Проспективное рандомизированное сравнение результатов редуцированного краниоспинального и гиперфракционированного облучения. NB: см. поправку №13.*

Медуллобластома без метастазов, возраст младше 4 лет

1. Позволит добавление 2 циклов терапии SKK увеличить вероятность PFS для детей младше 3 лет? *Последующее сравнение с результатами у соответствующих пациентов, получавших терапию по протоколу HIT-SKK'92.*
2. Позволит ли отказ от облучения избежать поздних осложнений и улучшить качество жизни? *Сравнение пациентов, получивших 5 послеоперационных циклов терапии SKK, с пациентами, которые в связи с наличием остаточной опухоли после 3 циклов терапии получили облучение согласно протоколу исследования HIT-SKK'92.*
3. Позволит локальное конформное облучение после 3 циклов SKK улучшить прогноз у маленьких детей с классическими, анапластическими и крупноклеточными медуллобластомами? *Сравнение с результатами у соответствующих пациентов, получавших лечение по протоколам HIT-SKK 92 и HIT-2000 (до внесения поправки №7 от 05.12.05). NB: см. поправку №7.*

Медуллобластома с метастазами (M1 подтвержденный! - M4), возраст 4 - 21 год

1. Возможно ли при помощи гиперфракционированного облучения и комбинации 2 блоков SKK и 4 блоков поддерживающей терапии после облучения повысить вероятность выживаемости и PFS?
2. Возможно ли при помощи опциональной высокодозированной химиотерапии добиться улучшения выживаемости у пациентов с очень хорошим ответом на конвенциональную химиотерапию? *Последующее сравнение с соответствующими пациентами, получавшими лечение по протоколу HIT'9. NB: см. поправку № 15.*

Медуллобластома с метастазами (M1 подтверждённый! - M4), возраст младше 4 лет

1. Возможно ли при помощи высокодозированной химиотерапии добиться увеличения вероятности выживаемости и PFS у пациентов с хорошим ответом на конвенциональную химиотерапию? *Последующее сравнение с соответствующими пациентами, получавшими лечение по протоколу HIT-SKK'92.*

3. Возможно ли при помощи интенсификации доз индукционной химиотерапии добиться повышения частоты ответа на терапию и улучшения дальнейшего прогноза? *Последующее сравнение с соответствующими пациентами, получавшими лечение по протоколу HIT-SKK'92 и HIT-2000 (до поправки).* **NB: см. поправку № 9.**

Супратенториальные PNET без метастазов, возраст 4 - 21 год

1. Возможно ли при помощи гиперфракционированного облучения в комбинации с двумя циклами терапии SKK после операции и четырьмя блоками поддерживающей терапии после облучения добиться более высоких показателей выживаемости и PFS?

2. Возможно ли при помощи опциональной высокодозированной терапии добиться улучшения выживаемости у пациентов с очень хорошим ответом на конвенциональную химиотерапию? *Последующее сравнение с соответствующими пациентами, получавшими терапию по протоколу HIT'91.* **NB: см. поправку № 2.**

Супратенториальные PNET без метастазов, возраст младше 4 лет

Возможно ли при помощи высокодозированной терапии добиться улучшения выживаемости и PFS у пациентов с хорошим ответом на конвенциональную химиотерапию? *Последующее сравнение с соответствующими пациентами, получавшими терапию по протоколу HIT-SKK'92.* **NB: см. поправку №4.**

Эпендимома без метастазов, с **остаточной опухолью**, возраст 0 - 21 год, E-HIT 2000-R

1. Возможно ли при помощи короткой послеоперационной терапии перед облучением добиться улучшения выживаемости и PFS у пациентов с остаточной опухолью перед операцией?

2. Возможно ли при помощи „in vivo“ управляемой эффективности поддерживающей химиотерапии добиться улучшения локального контроля опухоли и выживаемости? *Сравнение с соответствующими пациентами, получавшими терапию по протоколам HIT-SKK'92 и HIT-2000 (до поправки).* **NB: см. поправку № 11.**

Эпендимома без метастазов, без остаточной опухоли, возраст 4 - 21 год

Возможно ли при помощи гиперфракционированного облучения в дозе 68 Gy на регион опухоли с последующей интенсивной терапией SKK повысить локальный контроль опухоли и PFS по сравнению с конвенциональным облучением с Sandwich- или поддерживающей химиотерапией? *Последующее сравнение с соответствующими пациентами, получавшими терапию по протоколу HIT'91. NB: см. поправку № 11*

Эпендимома без метастазов, без остаточной опухоли, возраст младше 4 лет

Возможно ли при помощи послеоперационной химиотерапии с 5 циклами SKK с последующим локальным конвенциональным фракционированным облучением повысить вероятность PFS? *Последующее сравнение с детьми младше 3 лет, получавшими терапию по протоколу HIT-SKK'92.*

Для других групп пациентов также не теряет своей важности вопрос о том, удастся ли при помощи новых терапевтических элементов повысить вероятность выживаемости и улучшить качество жизни пациентов по сравнению с результатами, полученными в исследованиях HIT'91 и HIT-SKK'92. В связи с малым числом пациентов ни последовательное, ни рандомизированное сравнение может не быть статистически достоверным. Для того, чтобы выяснить, может ли конвенциональное облучение быть заменено интенсивной послеоперационной SKK-химиотерапией у детей от 3 до 3,9 лет, необходимо прицельно наблюдать за этими пациентами, чтобы понять, чаще ли у них случаются рецидивы. Уже при появлении предположения, что это может произойти, следует собрать комиссию протокола и решить, должны ли дети 3 - 3,9 лет в дальнейшем получать терапию AB4. NB: см. поправку №7

## **8. Документы и информированное согласие пациентов**

### **8.1. Документы.**

Официальные документы исследования см. в оригинальном немецком тексте.

### **8.2. Информированное согласие пациентов, получающих терапию согласно протоколу HIT 2000.**

Перед началом химиотерапии - как до, так и после операции – необходимо запрашивать у родителей, опекунов или самих пациентов (после достижения ими 18-летнего возраста) согласия на проведение химиотерапии. Если пациент принадлежит к старшему детскому и подростковому возрасту, он нуждается в деликатной подаче информации доступным ему образом. Пациенты и их родители имеют право знать, что они могут отказаться от экспериментальной терапии или рандомизации.



## 9. Диагностика

### 9.1. Первичная предоперационная диагностика

1. **Неврологическое обследование** (включая осмотр глазного дна)
2. **Краниальная МРТ** (в том случае, если МРТ недоступна или невыполнима: КТ до введения контраста и после).
3. **Спинальная МРТ** (при подозрении о медуллобластоме/PNET или эпендимоме это исследование должно быть сделано непосредственно перед операцией).
4. **Общая предоперационная диагностика** (осмотр, Rö лёгких, ЭКГ, коагулограмма, общий клинический анализ крови, СОЭ, биохимическое исследование сыворотки (ЛДГ)).

Полученные изображения (CD в формате DICOM или изображение на Rö плёнке) до и после операции должны быть отправлены в референсный диагностический центр для подтверждения диагноза, размеров опухоли etc. Наиболее важной является референсная оценка изображений для детей младше 4 лет - без неё начинать терапию нельзя.

### Дополнительная первичная диагностика HIT 2000.

**NB! Состояние ребёнка является определяющим в вопросе о том, какие исследования будут проведены до операции, а какие – по завершении послеоперационного периода.**

#### **A) Тест на беременность.**

У всех пациенток репродуктивного возраста должна быть исключена беременность.

#### **B) Диагностика опухоли и метастазов**

1. Сцинтиграфия скелета – при болях и внешних изменениях костей и суставов
2. Миелограмма при цитопении
3. Сонография черепа при открытом родничке
4. УЗИ лимфатических узлов при их диаметре более 2 см или прогрессирующем увеличении
5. Octreo-Scan (препарат для визуализации при сцинтиграфии первичных и метастатических нейроэндокринных опухолей, с соматостатиновыми рецепторами на клетках) для обнаружения метастазов (или позднее - остаточной опухоли) при неоднозначных результатах других методов

#### **C) Синдром резидуальных повреждений**

Эти исследования призваны обнаружить повреждения, связанные с опухолью. Необходимо оценить исходный статус пациента с тем, чтобы вовремя диагностировать

более поздние осложнения - как опухолевого происхождения, так и обусловленные терапией.

1. Нейрофизиологическое исследование:
  - 1.1. ЭЭГ
  - 1.2. Вызванные потенциалы головного мозга
  - 1.3. Офтальмологическое исследование (острота и поле зрения и т.д.)
  - 1.4. Аудиограмма.
2. Нейропсихологическое тестирование и качество жизни. Поскольку нейрокогнитивные поздние осложнения и качество жизни пациентов играют особенно важную роль, проводятся специальные сопроводительные исследования, посвящённые этому комплексу проблем.
3. Нейроэндокринная диагностика. Поскольку нейро-эндокринный дефицит и заместительная гормональная терапия играют огромную роль в дальнейшем развитии выживших пациентов, этой проблеме также посвящены специальные сопроводительные исследования.

## 9.2. Послеоперационное обследование.

1. Неврологическое обследование.
2. Послеоперационная краниальная МРТ в ранние сроки (через 24 – 48, максимум 72 часа) после операции. Если МРТ недоступна: КТ до введения контраста и после. Для большей сравнимости лучше использовать до и после операции одно и то же исследование. *Это в полной мере относится к детям, которые в указанные сроки после операции остаются интубированными*
3. Спинальная МРТ. Если это исследование не было проведено перед операцией, его можно отложить на более поздние сроки.
4. Цитология ликвора. Только в случае обнаружения клеток опухоли в ликворе, полученном при люмбальной пункции, необходимо исследование ликвора непосредственно перед началом послеоперационной терапии – как правило, на 14-й послеоперационный день. Необходимо направлять неокрашенные, высохшие на воздухе препараты ликвора на иммуноцитологическое исследование и на референс в соответствующую лабораторию.

### 9.3. Дополнительные исследования в процессе терапии.

Диагностика и наблюдение во время лечения, помимо рутинных обследований по протоколу, целиком зависит от жалоб и симптомов пациента

### 9.4. Гистопатологическое исследование.

В исследование включаются пациенты с PNET – т.е. в зависимости от локализации опухоли с медуллобластомами (включая десмопластический вариант), церебральными нейробластомами, пинеобластомами и эпиндимобластомами, а также с эпендимомы grade II и III согласно классификации ВОЗ. Для морфологического исследования при помощи световой микроскопии, а также для иммунологического исследования необходимо предоставить достаточный опухолевый материал, зафиксированный в 10% формалине и помещённый в парафиновый блок.

*Гистопатологический диагноз, установленный патологом по месту жительства, должен быть обязательно пересмотрен в референсной лаборатории. Для проведения молекулярно-биологических исследований образец ткани опухоли мозга должен быть заморожен без фиксации формалином.*

### 9.5. Заключительное обследование спустя 6 недель после окончания терапии

Все пациенты через 6 недель после окончания терапии должны быть полностью обследованы для подтверждения статуса ремиссии и оценки синдрома резидуальных повреждений.

1. Неврологический и общий осмотр.
2. Краниальная МРТ.
3. Спинальная МРТ: является облигатным, если при первичной диагностике было выявлено спинальное метастазирование, а также у всех пациентов, не получавших спинального облучения. Полученные изображения (CD в формате DICOM или на Rø плёнке) должны быть отправлены в референсный диагностический центр.
4. Цитология ликвора: является облигатным, если при первичной диагностике было выявлено наличие клеток опухоли в ликворе, а также у всех пациентов, не получавших спинального облучения.
5. Нейропсихологическое обследование
  - 5.1. окулист:
    - 5.1.1. острота зрения
    - 5.1.2. поля зрения

5.1.3. преломляющие среды (осмотр при помощи щелевой лампы)

5.1.4. глазное дно

5.2. Аудиограмма

5.3. ЭЭГ

5.4. Вызванные потенциалы

## **6. Нейроэндокринная диагностика.**

Обязательный объём обследования: масса тела, костный возраст, Т3/Т4/ТТГ, протеин 3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP3). Поскольку нейроэндокринный дефицит и заместительная гормональная терапия играют огромную роль в дальнейшем развитии пациентов, для изучения этого комплекса проблем проводятся соответствующие сопроводительные исследования.

## **7. Нефрологическая диагностика**

7.1. Исследование гломерулярной функции: креатинин сыворотки и скорость клубочковой фильтрации

7.2. Исследование функции канальцев: электролиты (кальций, фосфор), белок и креатинин в сыворотке и в моче; обратное резорбция фосфата и т.д., при необходимости – аминокислоты мочи и специальные радиологические исследования

## **8. Остальные исследования**

8.1. Общий клинический анализ крови – полностью

8.2. Сыворотка: кальций, магний, трансаминазы, гамма-ГТП, ЛДГ, щелочная фосфатаза

8.3. Rø грудной клетки, пункция костного мозга и/или скintiграфия скелета – если при инициальной диагностике были обнаружены метастазы.

## **9.6. Последующее наблюдение**

После заключительного обследования, которое проводится через 6 недель после окончания терапии, большое значение имеет неврологическое и физикальное исследование. От этого зависит, какие специальные контрольные исследования потребуются в дополнение к рутинным мероприятиям. Промежутки между обследованиями обычно определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента. При подозрении о рецидиве следует придерживаться обследования, которое проводится в рамках инициальной диагностики.

	I и II год после окончания терапии	III – V год после окончания терапии	VI – X год после окончания терапии
<b>Неврологическое исследование</b>	каждые 1½ - 2 месяца	каждые 3 - 6 месяцев	каждые 6 - 12 месяцев
Краниальная МРТ, (в исключительных случаях КТ)	каждые 3 - 4 месяцев	каждые 6 - 9 месяцев	каждые 12 месяцев
<b>Спинальная МРТ</b>	каждые 6 месяцев		
<b>Цитология ликвора</b>	каждые 6 месяцев		
Консультация лучевого терапевта	через 6 месяцев после окончания терапии, затем 1 раз в год		
Окулист	2 раза в год	1 раз в год	индивидуально
Аудиограмма	1 раз в год	индивидуально	индивидуально
ЭЭГ / вызванные потенциалы	индивидуально		
Нейропсихологическое тестирование, оценка качества жизни	см. соответствующие рекомендации сопроводительного исследования*		
Нейроэндокринология (сопроводительное исследование*)	минимум 1 раз в год гормональный статус (Т3/Т4/TSH, IGF-ВР3); измерение массы тела при каждом посещении		
Гемограмма	каждые 6 - 8 недель	1 раз в год	
Функция почек	1 раз в год	индивидуально по необходимости	
**) только в Германии и Австрии (прим. переводчика)			

## 9.7. Рекомендации по нейрорадиологической диагностике

Инициальное исследование проводится по месту жительства ребёнка. Оценка результатов должна быть составлена таким образом, чтобы лечащий врач и регистратор исследования могли получить точное представление о размерах опухоли до и после операции, а также о наличии и объёме метастазов.

Централизованный пересмотр результатов нейрорадиологических исследований должен обязательно быть проведён у всех пациентов, включённых в исследование. Это особенно важно для пациентов с медуллобластомой (определение метастазов) и эпендимомой (определение остаточного объёма опухоли). Далее он необходим для оценки ответа опухоли на терапию.

В качестве стандартной методики оценки состояния церебральной и вертебральной нервной ткани рекомендуется магниторезонансная томография, поскольку это исследование обладает высокой степенью разрешения, возможностью визуализации во многих плоскостях и не несёт лучевой нагрузки для пациента. Только в том случае, когда МРТ недоступна или к её проведению имеются абсолютные противопоказания (например, металлические ферромагнитные инородные тела в организме пациента), возможно прибегнуть к компьютерной томографии. Если в раннем послеоперационном периоде доступна только КТ, то это необходимо учесть до операции и в дополнение к МРТ провести КТ без контрастирования и с контрастированием. Спинальная диагностика всегда должна быть выполнена при помощи МРТ (за исключением случаев абсолютных противопоказаний).

Пред- и послеоперационные исследования МРТ и КТ должны проводиться без контрастирования и с контрастированием и послойное изображение должно обязательно быть выполнено в одном и том же формате. После операции исследование должно быть проведено в течение 24 – 48 часов. Для лучшего сравнения к послеоперационному исследованию необходимо приложить результаты, полученные перед операцией. Интервал между моментом операции и обследованием должен чётко соблюдаться и не превышать указанных величин, так как через 48 - 72 часа после операции результаты потеряют достоверность из-за развития неспецифических изменений в тканях операционного поля.

Проведение МРТ до истечения первых 24 часов с момента операции также следует избегать, так как накопление контрастного вещества может быть обусловлено не наличием опухоли, а повреждением тканей во время операции.

### **Проведение МРТ.**

#### **МРТ головы.**

Минимальные требования: T2-взвешенное изображение в аксиальном направлении. TSE-последовательность также допускается, но не является предпочтительной. Может использоваться режим FLAIR. **Максимальная ширина шага не должна превышать 6 мм.** T1-SE-последовательность с контрастированием и без него в аксиальном направлении. По возможности не следует использовать градиентной эхо-последовательности. Ширина шага должны быть по возможности такими же, как в режиме T2-SE. Возможно проведение дополнительно исследования в режиме T1-SE после введения контрастного вещества в направлении одной или двух других осей. При опухолях, которые в режиме T2w лучше отображаются при контрастировании, чем в T1w, рекомендуется коронарный или сагиттальный режим T2w. Для более полной информации обращайтесь к сотрудникам службы МРТ Вашего лечебного учреждения.

#### **МРТ спинальной оси.**

Минимальные требования: T1-взвешенные сагиттальные слои всего объёма ликвора после введения контрастного вещества (таким образом, чтобы это исследование можно было бы провести после окончания исследования краниальной МРТ). **Ширина шага – не более 3 мм.** Для более полной информации обращайтесь к сотрудникам службы МРТ Вашего лечебного учреждения.

#### **Контрастирование:**

Подбор дозы должен осуществляться на основании рекомендаций детского радиолога, введение – медленное струйное или инфузионное. Сканирование должно начинаться через определённое время после контрастирования.

## **10. Включение пациентов в исследование**

**Все пациенты (дети и молодые взрослые до 21 года включительно), находящиеся в клиниках, принимающих участие в исследовании, с интракраниальной локализованной, диагностированной в течение рекрутингового периода опухолью; к этим опухолям относятся:**

- 1. медуллобластома - все гистологические варианты (классическая, анапластическая, крупноклеточная, десмопластическая и экстенсивная нодулярная);**
- 2. супратенториальные PNET – включая эпендимобластомы, пинеобластомы, церебральные нейробластомы;**
- 3.1. анапластические эпендимомы grade III согласно классификации ВОЗ**
- 3.2. эпендимомы grade II согласно классификации ВОЗ**

**Кроме того, должны быть выполнены все следующие критерии:**

- **Полная диагностика с централизованной референсной оценкой:** краниальная и спинальная МРТ, препараты ликвора, гистологические препараты.
- **Информированное согласие пациентов** (обязательно у подростков и молодых взрослых) **и/или родителей** на проведение терапии.
- Отсутствие в анамнезе лучевой и/или химиотерапии.
- Выживание в течение суток после операции.
- Отсутствие других заболеваний, которые не позволяют провести терапию.
- Первичное онкологическое заболевание.
- Отсутствие беременности (тест!); адекватная контрацепция на всё время терапии..

**Критерии исключения:**

- **Локализация первичной опухоли в стволе мозга (мост и продолговатый мозг).**
- **Гистология, соответствующая PNET с включением атипичных опухолевых клеток, относящихся к тератоидным или рабдоидным опухолям, а также к медуллоэпителиомам.**

Первичная статистическая обработка проводится в соответствии с принципом “Intent-to-Treat”. В этот анализ включаются все пациенты. Дополнительно должна проводиться оценка “per-Protocol”, то есть эксплоративный анализ. Расхождение между результатами

анализа “ Intent-to-Treat” и “per-Protocol” отражают качество проведения исследования. Определение понятия пациенты “per-Protocol” см далее.

### «per-Protocol» пациенты:

Все пациенты, получившие терапию согласно протоколу, однако с *модификацией доз*.

Выполнимость терапии	Согласно протоколу	Приемлемо
ПХТ: (истинные дозы = % от положенных доз)	<b>95 – 100*%</b>	>80%
Облучение: (истинные дозы = % от положенных доз)	<b>100%</b>	>90%
Интервал между операцией и ПХТ или облучением	<b>2 недели</b>	4 недели
Число блоков поддерживающей терапии (предусмотрено 8)	6	4
* в том числе при редукции дозы согласно предписанной протоколом модификации = 100%		

### Прекращение участия в исследовании в индивидуальном порядке.

Причины преждевременного прекращения участия в исследовании:

- отзыв согласия на участие в исследовании;
- терапия должна быть прекращена из-за непереносимости;
- несомненная прогрессия опухоли на фоне терапии

Существуют группы больных, которые, хотя и не включены в анализ, должны наблюдаться в рамках исследования.

### Пациенты группы наблюдения:

- *категория 1* – пациенты, от которых перед началом терапии не было получено согласия на участие в исследовании или рандомизации, но с соблюдением всех остальных критериев критерии включения в исследование;
- *категория 2* - пациенты моложе 21 года с опухолью, гистология и локализация которой отвечают требованиям исследования, но не выполняется как минимум один из остальных критериев включения в исследование.

### Дополнительные пациенты:

больные старше 21 года, у которых все остальные параметры соответствуют критериям включения в исследование.

Исследование оптимизации терапии у взрослых пациентов с медуллобластомой находится в ближайших планах (дополнительную информацию по исследованию NOA-07 можно получить у Studienleitung Prof. Dr. med. U. Bogdahn, Regensburg, und Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann, Leipzig).



***остальные пациенты:***

те, кто независимо от получаемой терапии должны быть учтены в регистре HIT-DOK, а именно:

1. больные с PNET или эпендимомой спинного мозга
2. пациенты с опухолью ЦНС grade II или III согласно классификации ВОЗ, которые не включены исследование HIT-GBM- или эмбриональных опухолей.

## **11. Рандомизация**

**Рандомизация проводилась только до 31.12.2006 (см. поправку 13)!**

## **12. Стратификация и терапия в различных группах больных.**

### **12.1. Медуллобластома без метастазов, возраст 4 – 21 лет: НГТ 2000-AB4**

**Рандомизация проводилась только до 31.12.06 (см. поправку 13), с 01.01.07 действуют следующие временные правила:**

Параметры, относительно которых проводится стратификация (пункты 1,3 и 4 должны быть подтверждены при помощи централизованной референсной оценки):

- 1. Гистология: медуллобластома.**
- 2. Возраст: 4 - 21 лет.**
- 3. Краниальная и спинальная МРТ: метастазов нет.**
- 4. Ликвор: нет клеток опухоли.**
- 5. Дополнительные исследования: метастазов нет.**

В рамках этого исследования III фазы до 31.12.06 проводилась рандомизация, которая определяла метод облучения краниоспинальной оси, которое пациенты получали после операции: конвенциональное фракционированное (ветвь стандартной терапии) и гиперфракционирование (ветвь экспериментальной терапии); краниоспинальное облучение дополняется насыщающей дозой облучения задней черепной ямки. В обеих ветвях терапии в дополнение к облучению пациенты получали еженедельные введения винкристина. Рандомизация лучевой терапии продолжалась до 31.12.2006, когда было достигнуто запланированное число пациентов в обеих ветвях терапии (поправка 13).

#### **Ветвь стандартной терапии (= временные рекомендации, действующие с 01.01.07):**

Конвенциональное фракционированное облучение нейроаксиса, до достижения суммарной дозы 23,4 Gy (1,8 Gy по 5 раз в неделю), вслед за которым идёт доза насыщения задней черепной ямки (так же 1,8 Gy по 5 раз в неделю) – до достижения кумулятивной дозы 54,0 Gy (см. Раздел 14, таб. 1) с еженедельными введениями винкристина, а также 8 блоков поддерживающей химиотерапии.

Пациенты с подтверждённым при помощи централизованной референсной оценки гистологическим вариантом **крупноклеточной** или **анапластической** медуллобластомы (классификация ВОЗ опухолей ЦНС, 2007) получают конвенциональное фракционированное облучение краниоспинальной оси, до достижения суммарной дозы 35,2 Gy (1,6 Gy по 5 раз в неделю), вслед за которым идёт доза насыщения задней черепной ямки – 5 раз в неделю по 1,8 Gy до достижения 55,0 Gy (дозы, соответствующие протоколу ННТ'91) с еженедельным введением винкристина; затем – 8 блоков поддерживающей химиотерапии.

**Ветвь экспериментальной терапии (закрыта 31.12.06):** гиперфракционированное облучение нейроаксиса до достижения 36,0 Gy - по 1,0 Gy дважды в день, с промежутком 6 – 8 часов, пять раз в неделю, вслед за которым проводилось облучение, насыщающее заднюю черепную ямку до 60,0 Gy. Вслед за этим проводилось дальнейшее насыщение первичного региона опухоли до кумулятивной дозы 68,0 Gy (послеоперационное ложе опухоли с возможным остаточным объёмом и 1,0 см страховочного отступа (см. раздел 14, таб. 2).

**С 01.01.2007 для всех пациентов терапевтического рукава ННТ2000-АВ4 действуют временные рекомендации о проведении стандартной терапии с конвенциональным облучением.**

### План диагностики и терапии



## Показания к повторной операции.

Если в послеоперационном периоде и после облучения в полном объёме вновь обнаруживаются признаки опухоли, необходимо срочно обсудить возможность повторной операции - либо силами местных хирургов после консультации с руководителями исследования, либо с участием нейрохирурга из центральной исследовательской клиники. Необходимо учесть, что повторная операция должна принести ребёнку больше пользы, чем вреда.

## Централизованная оценка визуализационной диагностики

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред – и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии.

## Химиотерапия во время облучения

Одновременно с облучением пациенты получают химиотерапию:

**Vincristin: 1,5 mg/m<sup>2</sup> внутривенно (максимальная доза - 2 mg).**

Винкристин во время лучевой терапии вводят еженедельно, пациент должен получить не больше 8 введений.

## Поддерживающая химиотерапия

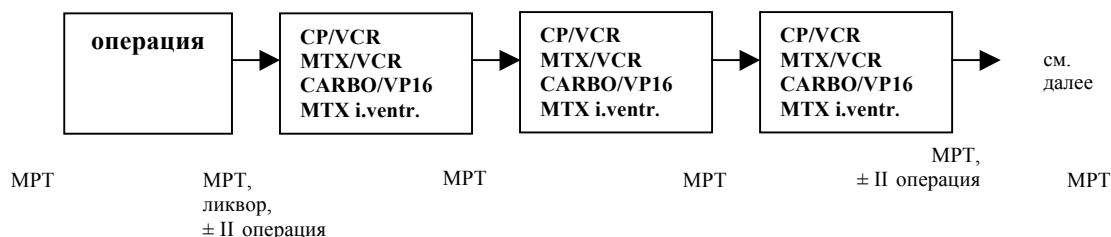
Через 6 недель после окончания облучения начинается поддерживающая химиотерапия, в которой используются **Cisplatin**, **CCNU (ломустин)** и **Vincristin** (см. схему поддерживающей терапии).

## 12.2. Медуллобластома без метастазов, возраст менее 4 лет: 2000-BIS4

Параметры, относительно которых проводится стратификация (пункты 1,3 и 4 должны быть подтверждены при помощи централизованной референсной оценки):

1. **Гистология: медуллобластома .**
2. **Возраст: менее 4 лет.** Необходимо строго соблюдать возрастные ограничения.
3. **Краниальная и спинальная МРТ: метастазов нет.**
4. **Ликвор: нет клеток опухоли.**
5. **Дополнительные исследования: метастазов нет.**

Гистологический диагноз устанавливает патолог по месту жительства на основании препаратов, полученных во время операции. Для обеспечения стратификации необходима централизованная референсная оценка этих препаратов, препаратов ликвора, а также изображений, полученных при помощи пред- и послеоперационной МРТ. **После операции все пациенты, включённые в исследование, получают 3 цикла SKK 2000.**



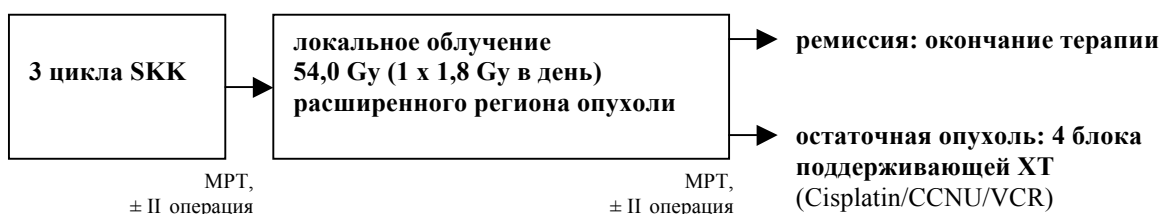
Второй и третий цикл терапии проводятся только в том случае, если МРТ, проведённая через 2 недели после окончания предыдущего блока, не выявило признаков локального рецидива, прогрессии остаточной опухоли и интракраниального метастазирования. При наличии остаточной опухоли - и даже при подозрении на остаточную опухоль! – необходимо попытаться при помощи повторной операции резецировать подозрительную ткань и исследовать её на предмет живой опухоли. Дальнейшая стратификация проводится в соответствии с поправкой 7 от 05.12.05 - относительно гистологического варианта опухоли.

**Пациенты с классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой (классификация ВОЗ опухолей ЦНС от 2007) вне зависимости от послеоперационного статуса опухоли получают 3 цикла HIT-SKK, а затем конвенциональное фракционированное локальное облучение расширенного региона опухоли (без винкристина), если их возраст составляет как минимум 18 месяцев. Пациенты с десмопластической медуллобластомой и экстенсивной нодулярной**

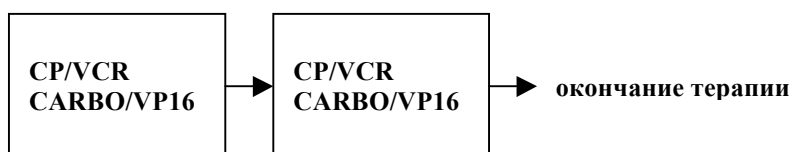
**медуллобластомой\*** получают локальную лучевую терапию только в том случае, если после 3 циклов HIT-SKK сохраняется остаточная опухоль и если они к этому моменту пересекли возрастной рубеж в 18 месяцев.

Облучение может быть начато не раньше восстановления гемопоэза:  
**гранулоциты > 1.000 в 1 мкл и тромбоциты > 100.000 в 1 мкл крови.**

Пациенты с сохраняющейся остаточной опухолью получают 4 блока поддерживающей химиотерапии в которой используются **Cisplatin**, **CCNU (ломустин)** и **Vincristin** (см. схему поддерживающей терапии). Если после 3 циклов химиотерапии SKK данные МРТ указывают на сохранение остаточной опухоли, необходима повторная операция, с целью резекции и получения биопсийного материала для подтверждения или исключения остаточной опухоли.

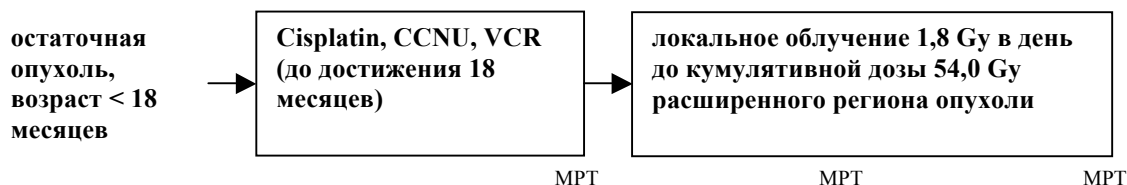


**Пациенты с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой, у которых после 3 циклов HIT-SKK 2000 нет признаков остаточной опухоли, далее получают 2 модифицированных цикла HIT-SKK 2000.**



Пациенты с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой получают IV и V циклы химиотерапии SKK только в том случае, если данные МРТ, проведённой через ? недели после окончания III цикла не указывают на локальный рецидив и/или интракраниальное метастазирование. Это правило относится и к тем детям с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой, у которых данные МРТ, проведённой после III цикла указывали на возможность сохраняющейся опухоли, но это предположение не получило подтверждения при исследовании биопсийного материала, полученного при повторной операции.

Пациенты с классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой, и те больные с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой, у которых после 3 циклов HIT-SKK 2000 сохраняется остаточная опухоль, если им после III цикла SKK ещё нет 18 месяцев, получают поддерживающую терапию (Cisplatin, CCNU и Vincristin) до того момента, когда они пересекут возрастной рубеж в 18 месяцев и смогут получать облучение.



Если после лучевой терапии по-прежнему сохраняется остаточная опухоль, можно не заканчивать терапию. Продолжение лечения (новая операция и/или альтернативная химиотерапия) необходимо обсудить с руководителями протокола.

**При возникновении рецидива (или подозрении на него) во время и после химиотерапии SKK 2000** необходимо сообщить об этом руководителям протокола. Противорецидивная терапия является частью протокола исследования HIT 2000 (см. раздел 13.5.)

#### **Показания к повторной операции.**

Если в послеоперационном периоде после 3 циклов терапии SKK или после облучения всё ещё сохраняется остаточная опухоль, необходимо обсудить с нейрохирургом по месту жительства и руководителями исследования возможность срочной повторной операции. Необходимо помнить, что несмотря на очевидную необходимость и срочность операции, она должна принести ребёнку больше пользы, чем осложнений.

#### **Централизованная оценка визуализационной диагностики**

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем послеоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии.

### 12.3. MET-HIT 2000-AB4-M1 и MET-HIT 2000-AB4-M2-4 Медуллобластома с метастазами, возраст 4 – 21 год

Параметры, относительно которых проводится стратификация (для пунктов 1, 3, 4 и 5 необходимо получить подтверждение при помощи централизованной референсной оценки):

1. Гистология: медуллобластома

2. Возраст: 4 - 21 год и

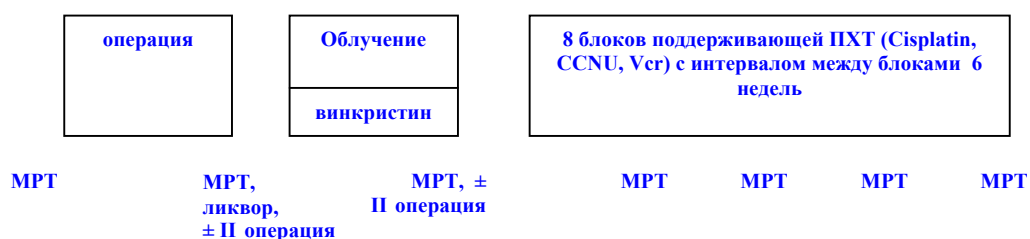
3. Краниальная и спинальная МРТ: наличие метастазов (стадии M2/M3) и/или

4. Ликворограмма: наличие клеток опухоли (M1<sup>подтверждённый</sup>) и/или

5. дополнительные исследования: экстареневральные метастазы (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах

Согласно поправке 15 от 01.01.2008 ветвь терапии MET-HIT 2000-AB4 закрыта с 31.12.07. С 01.01.08 в отношении пациентов с медуллобластомой с метастазами в возрасте от 4 лет до 21 года действуют следующие временные правила:

**12.3.A Медуллобластома с метастазами только в ликвор (M1) (без макроскопических метастазов, 4 – 21 год: MET-HIT 2000-AB4-M1.**



#### Поправка 15 от 01.01.2008:

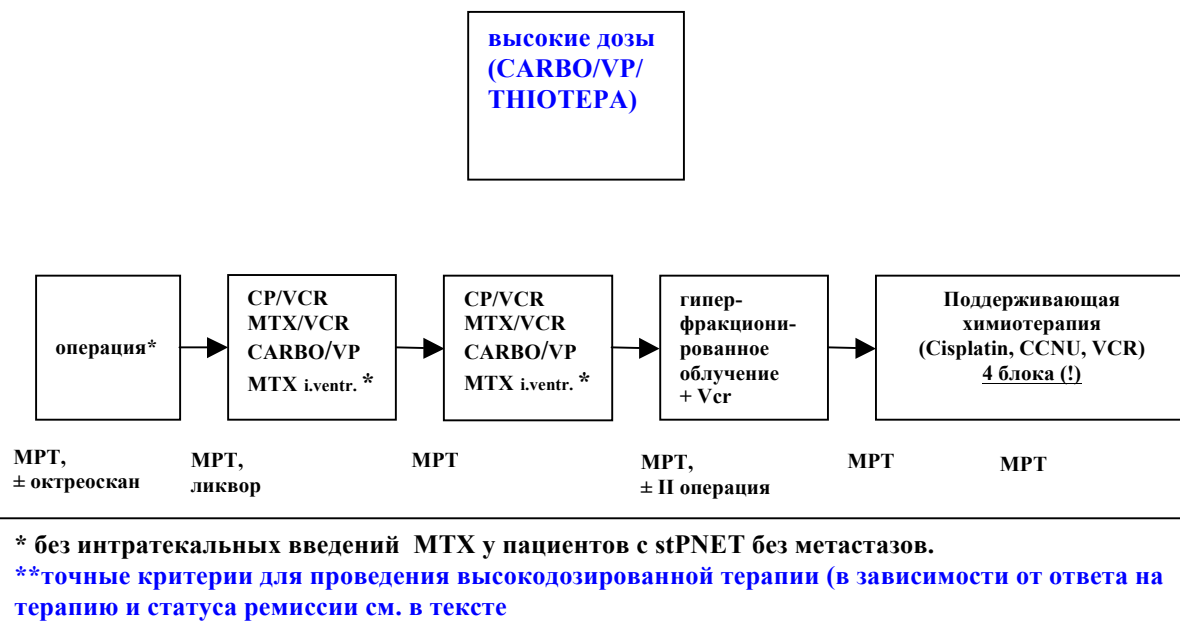
Пациенты старше 4 лет с медуллобластомой и единственным указанием на метастазирование в виде присутствия клеток опухоли в ликворе, определяемого при микроскопическом исследовании (M1) должны лечиться согласно протоколу HIT'91-E (ветвь поддерживающей терапии), то есть получать конвенциональное краниоспинальное облучение в дозе 35.2 Gy с дозой насыщения задней мозговой ямки до 55,0 Gy. Параллельно с облучением дети получают еженедельные введения винкристина. Вслед за этим проводят 8 блоков поддерживающей химиотерапии (Vincristin, CCNU и Cisplatin, дозы см. в схеме HIT 2000-AB4).



**Медуллобластома с метастазами (M2-4), 4 – 21 год**

**Высокодозированная химиотерапия при stPNET (опция при CR / >2/3 PR после I цикла SKK\*\*).**

**Опция высокодозированной терапии исключена для медуллобластомы (см. поправку 15)**



У пациентов с медуллобластомой, которые из-за распространённого метастатического поражения находятся в достаточно тяжёлом состоянии, можно сначала отказаться от операции, если первичная опухоль не создаёт локальных проблем (сдавления ствола, нарушений динамики ликвора) и нет опасности синдрома вклинения. Наличие метастазов оправдывает даже начало **химиотерапии** без гистологического диагноза. Во время I цикла SKK-терапии можно подтвердить предполагаемый диагноз при помощи МРТ исследования с препаратом Октреоскан (сцинтиграфия с меткой рецепторов соматотропина). При наличии единичного метастаза, вызывающего острые параплегические симптомы, резекция должна быть произведена как можно скорее. Имплантация капсулы Рихкама или резервуара Оммаи не должна задерживать начала химиотерапии. Как только состояние пациента улучшится, необходимо произвести имплантацию того или другого устройства для обеспечения доступа к вентрикулярному пространству. Второй цикл SKK-химиотерапии начинают только в том случае, если МРТ, проведённая через 2 недели после окончания I цикла не выявила прогрессии заболевания. Показания к проведению высокодозированной терапии при супратенториальных PNET

приведены ниже. При прогрессии предпочтительнее облучение опухоли и/или метастазов. Перед началом гиперфракционированного облучения следует провести операцию, объём которой определяется лишь тем, насколько пострадает ребёнок при максимально возможной резекции опухоли и метастазов.

**Облучение** (гл. 14) начинается приблизительно через 3 недели после окончания последнего элемента химиотерапии – после восстановления гемопоэза (**гранулоциты >1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**). **В сомнительных случаях следует проконсультироваться с руководителем исследования, чтобы избежать слишком позднего начала облучения.** Пациенты получают гиперфракционированное облучение на краниоспинальную ось (по 1,0 Gy дважды в день с промежутком 6 – 8 часов до достижения суммарной дозы 40,0 Gy), после чего - облучение задней черепной ямки до кумулятивной дозы насыщения 60,0 Gy и уже после этого – насыщающее облучение ложа опухоли до кумулятивной дозы 68,0 Gy. Спинальные метастазы должны быть облучены до кумулятивной дозы 50,0 Gy, супратенториальные - 60,0 Gy (по возможности в трёхмерном формате - так называемая конформная техника). В случае изолированного церебрального метастаза или после облучения 54 Gy данные МРТ указывают на очевидную остаточную опухоль, можно провести локальное облучение с насыщением до 72,0 Gy (siehe Abschnitt 14). Гиперфракционированное облучение не проводят у детей в возрасте от 4 до 6 лет - в основном из-за того, что для облучения им необходим наркоз или глубокая седация. Они получают конвенциональное конформное облучение головного и спинного мозга - ежедневная доза 1,6 Gy, по 5 раз в неделю, до достижения кумулятивной дозы 35,2 Gy. Вслед за этим проводится насыщающее облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Gy по пять дней в неделю до кумулятивной дозы 55,0 Gy. Супратенториальные и расположенные в спинном канале метастазы облучают по 1,8 Gy 5 дней в неделю до кумулятивной дозы 49,6 Gy (см. раздел 14). Во время облучения пациенты еженедельно получают винкристин (раздел 12.1.: HIT 2000-AB4).

Через 6 недель после окончания облучения начинается **поддерживающая терапия** (Cisplatin, CCNU и Vincristin), **эти пациенты получают только 4 блока!**

Контрольная МРТ должна быть проведена перед III блоком и через 6 недель после IV блока поддерживающей терапии. Если МРТ, проведенная после IV блока, указывает на сохраняющуюся остаточную опухоль, лечение заканчивать нельзя. Следующим его этапом может быть резекция, стереотактическое конформное облучение и/или альтернативная химиотерапия (например, Mafosfamide интравентрикулярно); план дальнейшей терапии необходимо обсудить с руководителями протокола.

### **Показания для отсроченной и повторной операции (2.ОР):**

Если операция не была проведена до химиотерапии или опухоль не была полностью удалена и после II цикла химиотерапии SKK или после облучения сохраняется остаточная опухоль или метастазы, необходимо обсудить с нейрохирургом по месту жительства и руководителями исследования возможность срочной операции. Необходимо помнить, что несмотря на очевидную необходимость и срочность операции, она должна принести ребёнку больше пользы, чем осложнений.

### **Централизованная оценка визуализационной диагностики**

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии.

### **Централизованная референсная оценка ликвора**

Если при исследовании инициального препарата ликвора были обнаружены опухолевые клетки, необходимо прислать на референсную оценку препараты, полученные после достижения полной ремиссии.

**Опция высокодозированной терапии с ауто-ТГСК: дети с супратенториальными PNET, у которых есть макроскопические метастазы или остаточная опухоль,** получающие лечение согласно протоколу, могут получить высокодозированную терапию с ауто-ТГСК. Предпосылкой к этому является очень хороший ответ на терапию после I цикла SKK, то есть полный ответ или парциальный (уменьшение объёма опухоли и метастазов должно составлять не менее 2/3 от первичных размеров). Санация ликвора без других изменений со стороны опухоли и метастазов не должна расцениваться как достаточный ответ на терапию. В случае полной резекции опухоли и метастазов высокодозированную терапию не проводят, так как нельзя оценить ответ на цикл SKK-химиотерапии. Высокодозированная химиотерапия включает карбоплатин, этопозид и тиотепу (см. раздел 13.5.2.). Сразу после химиотерапии проводят гиперфракционированное облучение (см. раздел 14). **Для пациентов с метастатической медуллобластомой опция высокодозированной терапии закрыта (поправка 15 от 01.01.2008).**

## 12.4.

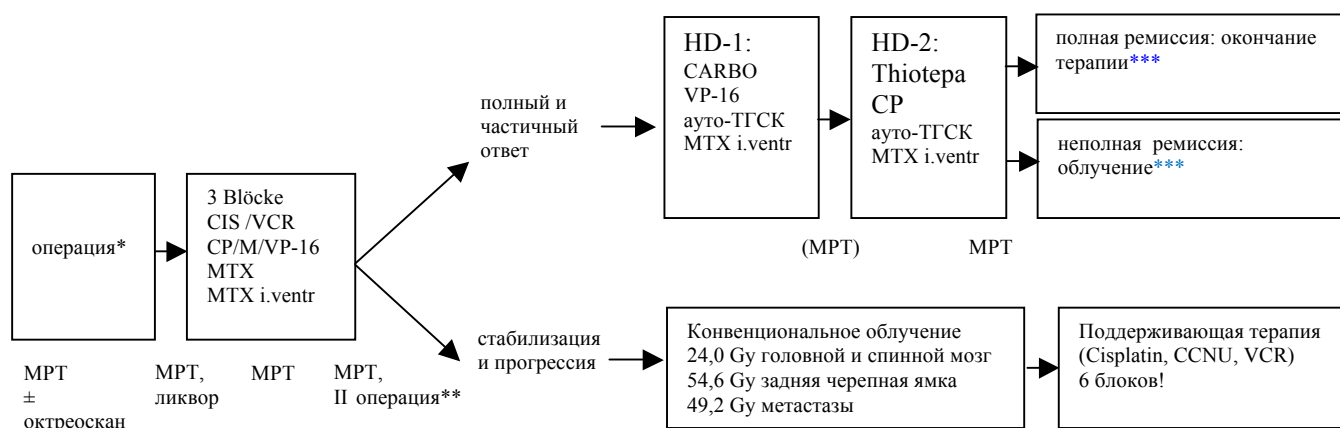
## MET-HIT 2000-BIS4

### Медуллобластома с метастазами (M1<sup>достоверный</sup> -M4), < 4 лет

*NB: пациенты с stPNET получают другую терапию индукции!*

Параметры, относительно которых проводится стратификация (для пунктов 1, 3, 4 и 5 необходимо получить подтверждение при помощи централизованной референсной оценки):

1. Гистология: медуллобластома
2. Возраст: менее 4 лет и
3. МРТ, краниальная и спинальная: метастазы (M2/M3) и/или
4. Ликвор: клетки опухоли (M1<sup>достоверный</sup>) и/или
5. Дополнительные исследования: экстракраниальные метастазы (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах



HD-1: первый блок высокодозированной терапии

HD-2: второй блок высокодозированной терапии

\*факультативная первичная операция

\*\* см. рекомендации

\*\*\* точные критерии для проведения высокодозированной химиотерапии и облучения (в зависимости от ответа и статуса ремиссии) см. ниже в тексте. Поскольку в протоколе нельзя учесть все возможные обстоятельства, в каждом случае необходимо консультироваться с руководителями исследования. В наибольшей степени это касается ситуаций, когда получен полный ответ или ремиссия после операции.

В соответствии с поправкой 9 от 05.12.05 и с поправкой 14 от 01.04.07 индукционная терапия в этой терапевтической группе стала более интенсивной. Пациенты получают три блока индукционной терапии (Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid и Methotrexat внутривенно и внутривентрикулярно, см. раздел 13.5) с промежутками в 4 – 5 недель. Пациенты нуждаются в активном наблюдении из-за возможного развития

токсических проявлений (миело-, нефро-, ототоксичность, мукозит, присоединение инфекций, выведение Mtx). Ранее применявшийся блок с 96-часовым введением Carboplatin и VP-16 теперь отменён. У пациентов, которые из-за распространённого метастатического поражения находятся в достаточно тяжёлом состоянии, можно сначала отказаться от операции, если первичная опухоль не создаёт локальных проблем (сдавления ствола, нарушений динамики ликвора) и нет опасности синдрома вклинения. Наличие метастазов оправдывает даже начало **химиотерапии** без гистологического диагноза. Во время I блока химиотерапии можно подтвердить предполагаемый диагноз при помощи МРТ исследования с препаратом Октреоскан (сцинтиграфия с меткой рецепторов соматотропина). При наличии единичного метастаза, вызывающего острые параплегические симптомы, резекция должна быть произведена как можно скорее. Имплантация капсулы Рихкама или резервуара Оммайа не должна задерживать начала химиотерапии. Как только состояние пациента улучшится, необходимо произвести имплантацию того или другого устройства для обеспечения доступа к вентрикулярному пространству.

Во время терапии индукции следует дважды провести МРТ – после I и III блока химиотерапии. Следует начинать II и III блоки химиотерапии только в том случае, если данные МРТ, проведённой после I блока, не указывают на прогрессию опухоли. Профилактическое назначение препаратов G-CSF является обязательным после каждого блока терапии индукции, начиная с VI дня после её окончания. После I блока индукционной терапии следует провести забор гемопоэтических стволовых клеток. Собранные клетки могут послужить необходимым резервом, если восстановление гемопоэза после высокодозированной химиотерапии у пациента будет задерживаться. Если собрано достаточное количество стволовых клеток ( $\geq 10 \times 10^6 \text{CD34}^+/\text{кг}$ ), следует разделить их при замораживании на несколько пакетов (например, 4 пакета по  $2 \times 10^6 \text{CD34}^+/\text{кг}$ ), см. раздел 13.8.2.

### **Пациенты с хорошим ответом**

Только пациенты без признаков опухоли после первичной операции или как минимум с парциальным ответом со стороны всех объектов опухоли после III блока терапии индукции должны получать **тандемную высокодозированную терапию с ауто-ТГСК** (санацию ликвора без послеоперационной динамики со стороны других объектов опухоли нельзя считать достоверным ответом). Перед проведением высокодозированной терапии следует резецировать в максимально возможном объёме опухоль и метастазы. Подходящий момент для операции – после III блока терапии индукции. Мишенью

тандемной (называемой также последовательной) высокодозированной терапии является костный мозг, который практически не получает лучевой нагрузки. В первом блоке HD-1 применяются Carboplatin и VP-16, во втором HD-2 - Thiotepa и Cyclophosphamid (раздел 13.9.). Перед забором стволовых клеток нужно убедиться в полной ремиссии, особенно у пациентов с инициальным поражением костного мозга (раздел 13.8.). Если полную ремиссию удалось получить только после высокодозированной химиотерапии, а также у пациентов, не получавших её, проводится **краниоспинальное облучение** (гл. 14). Для пациентов с классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой (классификация ВОЗ 2007), у которых полная ремиссия получена только после высокодозированной химиотерапии, облучение может оказаться полезным. При полной ремиссии, полученной ещё до высокодозированной химиотерапии, облучение не проводится. Пациенты младше 18 месяцев не получают облучения (см. ниже). Конвенциональное фракционированное облучение краниоспинальной оси проводится до кумулятивной дозы 24,0 Gy: 1,6 Gy по 5 х в неделю, затем доза насыщения задней черепной ямки до 54,6 Gy (5 раз в неделю по 1,8 Gy). Метастазы следует облучать до кумулятивной дозы 49,2 Gy – по 1,8 Gy 5 раз в неделю. Для насыщения супратенториальных метастазов следует по возможности пользоваться специальной компьютерной программой для конформного трёхмерного облучения (см. раздел 14). Облучение можно начинать после восстановления гемопоэза (**гранулоциты >1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**).

#### **Пациенты с плохим ответом**

Дети, которые не получили высокодозированной химиотерапии, так как не были выполнены вышеперечисленные критерии, а также те, которые её не получили по другим причинам, должны после окончания терапии индукции получить **облучение**, руководствуясь вышеизложенными правилами (раздел 14). После облучения все пациенты получают **6 блоков поддерживающей химиотерапии** (Cisplatin, CCNU и Vincristin). Поддерживающая терапия начинается через 6 недель после окончания облучения (см. раздел 13.1., NB только 6 блоков!).

Альтернативой облучению, особенно у **детей младшего возраста (< 18 месяцев)**, может служить экспериментальная высокодозированная терапия с бусульфаном согласно протоколу HIT-REZ'97 (необходима консультация с руководителем исследования). Для детей в тяжёлом состоянии может быть полезна **паллиативная терапия**, например топотекан per os (см. HIT-GBM-C протокол).

### **Показания для отсроченной и повторной операции (2.ОР):**

Если операция не была проведена до химиотерапии или опухоль не была полностью удалена и после химиотерапии индукции или после облучения сохраняется остаточная опухоль или метастазы, перед началом высокодозированной химиотерапии необходимо обсудить с нейрохирургом по месту жительства и руководителями исследования возможность срочной операции. Необходимо помнить, что, несмотря на очевидную необходимость и срочность операции, она должна принести ребёнку больше пользы, чем осложнений.

### **Централизованная оценка визуализационной диагностики**

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии.

### **Централизованная референсная оценка ликвора**

Если при исследовании инициального препарата ликвора были обнаружены опухолевые клетки, необходимо прислать на референсную оценку препараты, полученные после достижения полной ремиссии.

Ветвь терапии **Р-НПТ 2000-AB4** в результате соглашения от 13.01.05 и поправки 10 от 05.12.05 заменена на ветвь **МЕТ-НПТ 2000-AB4**, которая с **01.01.08 переименована в МЕТ-НПТ 2000-AB4-M2-4 от 01.01.08.**

**Интравентрикулярные введения метотрексата – только для пациентов с метестазами, пациенты без метастазов не получают их.**

**Опция высокодозированной химиотерапии, которую пациенты получают или не получают в зависимости от ответа на лечение, остаётся для больных с супратенториальными PNET (в отличие от больных с медуллобластомой, см. поправку 15 от 01.01.08).**

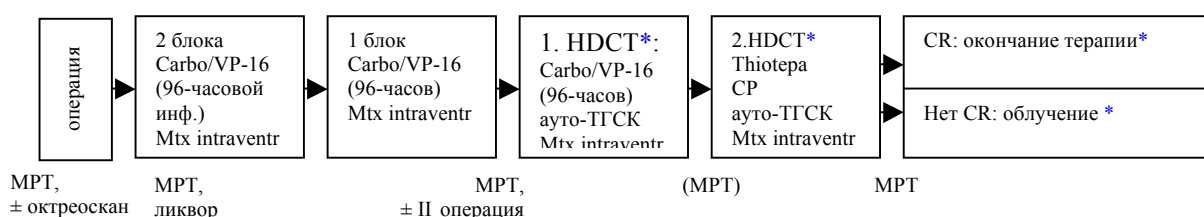


Ветвь терапии P-HIT 2000-BIS4 в результате соглашения от 13.01.05 и поправки 10 от 05.12.05 заменена на ветвь MET-HIT 2000-BIS4 (в действовавшем на тот момент виде).

Поправка 9 от 05.12.05 для ветви MET-HIT 2000-BIS4 (интенсификация терапии индукции) не относится к детям и молодым взрослым с супратенториальными PNET.

Параметры, относительно которых проводится стратификация (пункты 1,3 и 4 должны быть подтверждены при помощи централизованной референсной оценки):

1. Гистология: stPNET
2. Возраст: менее 4 лет
3. МРТ, краниальная и спинальная: отсутствие метастазов (M0) *или* наличие (M2/M3)
4. Ликвор: отсутствие клеток опухоли (M0) *или* наличие (M1<sup>достоверный</sup>)0) *или* наличие (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах.



\* точные критерии для проведения высокодозированной химиотерапии и облучения (в зависимости от ответа и статуса ремиссии) см. ниже в тексте. Поскольку в протоколе нельзя учесть все возможные обстоятельства, в каждом случае необходимо консультироваться с руководителями исследования. В наибольшей степени это касается ситуаций, когда получен полный ответ или ремиссия после операции.

Для всех пациентов с диагнозом PNET необходимо гистологическое подтверждение диагноза. При наличии единичного метастаза, вызывающего острые параплегиические симптомы, резекция должна быть произведена как можно скорее. Имплантация капсулы Рихкама или резервуара Оммаи не должна задерживать начала химиотерапии. Как только состояние пациента улучшится, необходимо произвести имплантацию того или другого устройства для обеспечения доступа к вентрикулярному пространству. Пациенты нуждаются в активном наблюдении из-за возможного развития токсических проявлений (миело-, нефро-, ототоксичность, мукозит, присоединение инфекций, выведение Mtx).

### **Пациенты с хорошим ответом**

Только пациенты без признаков опухоли после первичной операции или как минимум с парциальным ответом со стороны всех объектов опухоли после II или самое позднее после III блока Carbo/VP-16 с интравентрикулярным введением метотрексата должны получать **тандемную высокодозированную терапию с ауто-ТГСК** (санацию ликвора без послеоперационной динамики со стороны других объектов опухоли нельзя считать достоверным ответом). Если у пациента наблюдается выраженная положительная динамика ответа на терапию, можно провести IV блок Carbo/VP-16 перед блоком высокодозированной терапии с ауто-ТГСК. Перед проведением высокодозированной терапии следует резецировать в максимально возможном объёме опухоль и метастазы, при этом необходимо стремиться к тому, чтобы операция не стала калечащей. Подходящий момент для операции – после II блока Carbo/VP-16. Только для этих пациентов необходима контрольная МРТ после III блока Carbo/VP-16. Мишенью тандемной (называемая также последовательной) высокодозированной терапия является костный мозг, который практически не получает лучевой нагрузки. В первом блоке HD-1 применяются Carboplatin и VP-16, во втором HD-2 - Thiotepa и Cyclophosphamid (раздел 13.9.). Перед забором стволовых клеток нужно убедиться в полной ремиссии, особенно у пациентов с инициальным поражением костного мозга (раздел 13.8.).

Если полную ремиссию удалось получить только после высокодозированной химиотерапии, а также у пациентов, не получавших её, проводится **краниоспинальное облучение**, если пациент уже достиг возраста 18 месяцев. Дети, у которых полная ремиссия была получена перед высокодозированной химиотерапией, не получают облучения. Конвенциональное фракционированное краниоспинальное облучение проводится до достижения кумулятивной дозы 24,0 Gy (головной и спинной мозг) фракциями по 1,6 Gy 5 раз в неделю, за ним следует насыщение задней черепной ямки до 54,6 Gy (5 раз в неделю x 1,8 Gy). Метастазы необходимо насыщать до кумулятивной дозы 49,2 Gy - по 1,8 Gy пять дней в неделю. Для насыщения супратенториальных метастазов следует по возможности пользоваться специальной компьютерной программой для конформного трёхмерного облучения (раздел 14). Облучение можно начинать после восстановления гемопоэза (**гранулоциты >1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**).

### **Пациенты с плохим ответом**

Дети, которые не получили высокодозированной химиотерапии, так как не были выполнены вышеперечисленные критерии, а также те, которые её не получили по другим причинам, должны после окончания терапии индукции получить **облучение**, руководствуясь вышеизложенными правилами (раздел 14). После облучения все пациенты получают **6 блоков поддерживающей химиотерапии** (Cisplatin, CCNU и Vincristin). Поддерживающая терапия начинается через 6 недель после окончания облучения (раздел 13.1., NB только 6 блоков!).

Альтернативой облучению, особенно у **детей младшего возраста (< 18 месяцев)**, может служить экспериментальная высокодозированная терапия с бусульфаном. Проведение такой терапии следует обсудить с руководителем протоколов HIT-REZ'97 и HIT 2000 и HIT-REZ 2005. Для детей в тяжёлом состоянии может быть полезна **паллиативная терапия**, например топотекан per os (см. HIT-GBM-C проткол).

### **Показания для отсроченной и повторной операции (2.ОР):**

Если операция не была проведена до химиотерапии или опухоль не была полностью удалена и после химиотерапии индукции или после облучения сохраняется остаточная опухоль или метастазы, перед началом высокодозированной химиотерапии необходимо обсудить с нейрохирургом по месту жительства и руководителями исследования возможность срочной операции. Необходимо помнить, что несмотря на очевидную необходимость и срочность операции, она должна принести ребёнку больше пользы, чем осложнений.

### **Централизованная оценка визуализационной диагностики**

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии.

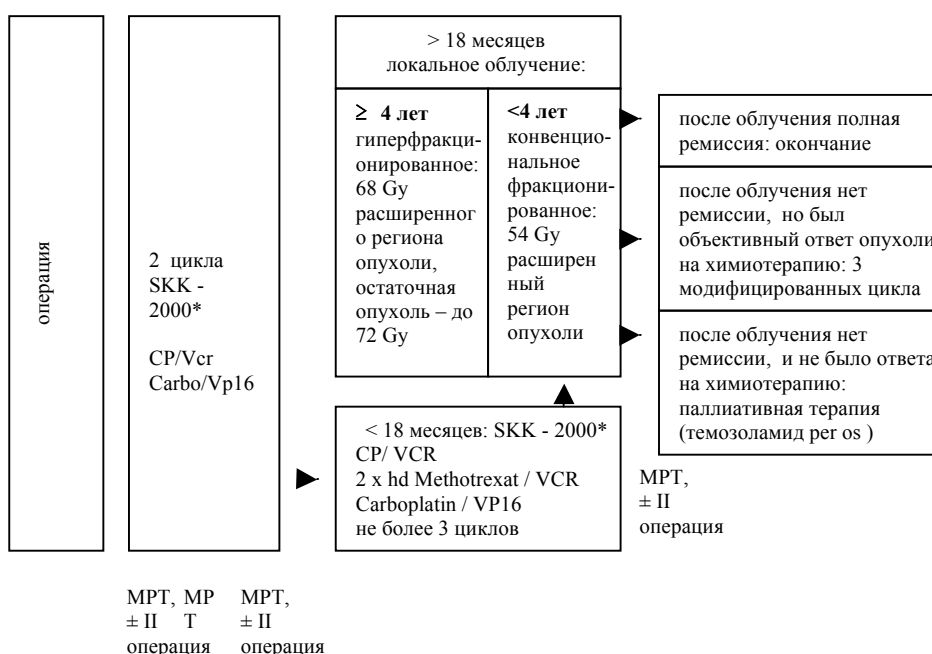
### **Централизованная референсная оценка ликвора**

Если при исследовании инициального препарата ликвора были обнаружены опухолевые клетки, необходимо прислать на референсную оценку препараты, полученные после достижения полной ремиссии.

Послеоперационная терапия изменена согласно поправке 11 от 05.12.2005 – для всех пациентов с остаточной послеоперационной опухолью - неметастатической эпендимомой grade II и III согласно классификации ВОЗ.

Параметры, относительно которых проводится стратификация (пункты 1,3 и 4 должны быть подтверждены при помощи централизованной референсной оценки):

1. Гистология: интракраниальная эпендимома grade II и III согласно классификации ВОЗ.
2. Возраст: 0 - 21 год.
3. МРТ, краниальная и спинальная: послеоперационная остаточная опухоль, без метастазов.
4. Ликвор: опухолевые клетки отсутствуют.
5. Дополнительно: отдалённых метастазов нет.



\* Без интравентрикулярных введений Mtx

Для всех пациентов с эпендимомой grade II и III согласно классификации ВОЗ, у которых после первичной операции присутствует остаточная опухоль, необходимо обсудить возможность повторной резекции. **Централизованная референсная оценка МРТ**, сделанных в пред- и раннем послеоперационном периоде на предмет остаточной опухоли является обязательной для всех пациентов с эпендимомой; стратификация проводится относительно именно этого параметра и достаточно рано (определение остаточной

опухоли см. А6). Если выполнить полную резекцию не удалось, то далее все дети независимо от возраста и стадии опухоли получают химиотерапию. Она состоит из 2 циклов, то есть в итоге 4 модифицированных блоков SKK: элементы E IIS (CPM/VCR) и E IVS (CARBO/VP-16) в альтернирующем режиме, без интравентрикулярных введений Mtx. Промежуток между блоками составляет 3 недели (раздел 13.3.). После химиотерапии следует оценка состояния остаточной опухоли; по её результатам следует принять решение о повторной операции.

#### **Облучение:**

Через две (самое позднее через 4) недели после неоадьювантной химиотерапии следует локальное облучение расширенного региона опухоли со стереотаксическим дополнительным облучением остаточной опухоли. Минимальный возраст, позволяющий начать облучение, составляет 18 месяцев. Дети, которым для облучения требуется анестезия и дети младше 4 лет получают конвенциональное фракционированное облучение (1 раз в день). Дети старше 4 лет, которые не нуждаются в седации, получают гиперфракционированное облучение (2 раза в день). Дозы облучения соответствуют рекомендуемым для ветвей терапии E-NIT AB4 и E-NIT BIS4 (гл. 14).

#### **Гиперфракционированное облучение ( $\geq 4$ лет):**

Облучение расширенного региона опухоли проводится дважды в день по 1,0 Gy с интервалом 6 – 8 часов. Общая целевая доза составляет 68,0 Gy (послеоперационное ложе опухоли, включая возможную остаточную опухоль со страховочным отступом 2,0 см). В момент, когда набранная кумулятивная доза составляет 54,0 Gy, необходимо провести контрольную МРТ. Если результаты указывают на остаточную опухоль, дозу насыщения увеличивают до 72,0 Gy (остаточная опухоль + 0,5 см страховочного отступа). Очередной МРТ-контроль производится при окончании терапии. При сохраняющейся опухоли можно применить одномоментную стереотаксическую терапию. Общая стереотаксическая доза зависит от объёма опухоли и её локализации. Решение об одномоментном стереотаксическом облучении всегда принимается индивидуально для конкретного пациента. Альтернативным решением может быть операция „second-look“ после достижения кумулятивной дозы 68,0 Gy (раздел 14).

**Конвенциональное фракционирование (возраст от 18 месяцев до 4 лет):** Облучение охватывает расширенный регион опухоли, оно проводится в режиме конвенционального фракционирования (5 x 1,8 Gy в неделю) до достижения суммарной дозы 54,0 Gy (раздел 14). После окончания чрезкожного облучения необходима контрольная МРТ. При сохраняющейся опухоли показана повторная операция, альтернативой которой может

быть одномоментная стереотаксическая терапия. Решение зависит от объёма опухоли и её локализации.

#### **Дети младше 18 месяцев:**

Дети, возраст которых на момент окончания 2 послеоперационных циклов модифицированной терапии SKK составляет меньше 18 месяцев, получают химиотерапию в виде 3 обычных циклов SKK (EIS - EIVS, без интравентрикулярного метотрексата МТХ) - до достижения этого возраста, а затем получают облучение.

#### **Поддерживающая терапия:**

проведение поддерживающей терапии вслед за окончанием облучения (сроки: гл. 14) зависит от ответа на послеоперационные модифицированные блоки химиотерапии SKK. Пациенты, у которых получен объективный ответ на химиотерапию (полная или парциальная ремиссия) далее получают 3 модифицированных цикла SKK (элементы EIS и EIVS в альтернирующем режиме). Пациенты без объективного ответа на послеоперационную химиотерапию получают темозоломид *per os* (см. HIT-REZ 2005). Очень маленькие пациенты, которые перед облучением получили суммарно 5 циклов химиотерапии SKK и у которых после окончания лучевой терапии получена полная ремиссия, не получают никакой дальнейшей терапии. Дети, у которых после облучения полной ремиссии нет, но был объективный ответ на послеоперационную химиотерапию, могут получить ещё 3 модифицированных SKK-цикла (EIS/EIVS), если они смогут её толерировать и если у них не произойдёт прогрессии опухоли. Для выяснения этого после 2 циклов SKK следует провести контрольную МРТ. После поддерживающей химиотерапии следует провести очередную оценку остаточной опухоли также посредством МРТ – имея в виду теоретически возможную повторную операцию. Дети, у которых после поддерживающей терапии по-прежнему нет полной ремиссии или произошла прогрессия опухоли, могут получать темозоломид *per os* (см. HIT-REZ 2005).

#### **Показания к повторной операции**

Если после операции, а также после химиотерапии и иоблучения, а также во время поддерживающей химиотерапии определяется остаточная опухоль, необходимо обсудить с нейрохирургом по месту жительства и руководителями исследования возможность срочной операции. Необходимо помнить, что несмотря на очевидную необходимость и срочность операции, она должна принести ребёнку больше пользы, чем осложнений.

#### **Централизованная оценка визуализационной диагностики**

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. **Они необходимы для проведения стратификации.**

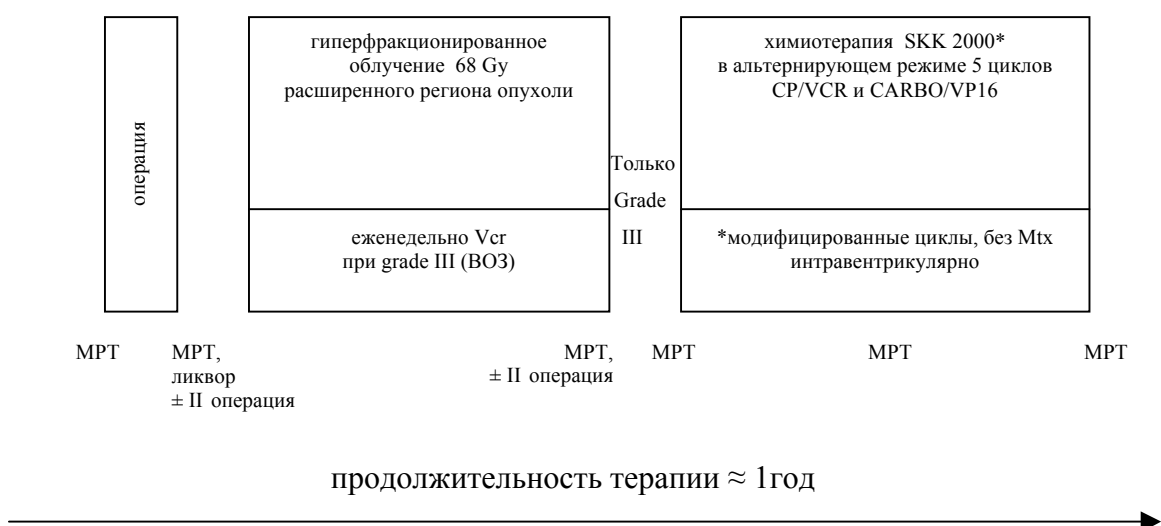
Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии.

### Эпендимома без метастазов и остаточной опухоли, 4 - 21 год

Параметры, относительно которых проводится стратификация (пункты 1,3 и 4 должны быть подтверждены при помощи централизованной референсной оценки):

1. **Гистология: интракраниальная эпендимома II и III стадии ВОЗ.**
2. **Возраст: 4 - 21 год.**
3. **МРТ, карниальная и спинальная: нет остаточной опухоли и метасазов**
4. **Ликвор: отсутствие клеток опухоли**
5. **Дополнительные исследования: нет отдалённых метастазов**

В соответствии с поправкой 11 от 05.12.2005 все пациенты с эпендимомой grade II и III согласно классификации ВОЗ и **послеоперационной остаточной опухолью** получают терапию по новой терапевтической ветви Е-НІТ 2000-R (раздел 12.7.А, определение остаточной опухоли см. А6.).



### Централизованная оценка визуализационной диагностики

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Они необходимы для проведения стратификации. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии. Также необходимо присылать изображения, на основании которых заплдозрен рецидив.



### **Лучевая терапия.**

Облучение расширенного региона опухоли производится фракциями по 1,0 Gy дважды в день с интервалом от 6 до 8 часов. Общая доза должна насчитывать 68,0 Gy на ложе опухоли, оставшееся после операции со страховочным отступом 2,0 см (раздел 14).

**Химиотерапия во время гиперфракционированного облучения проводится только при эпендимоме grade III согласно классификации ВОЗ.**

Пациенты, облучающиеся после операции, во время облучения еженедельно получают **Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 2 mg)**; как правило, пациент получает 8 введений.

### **Поддерживающая терапия.**

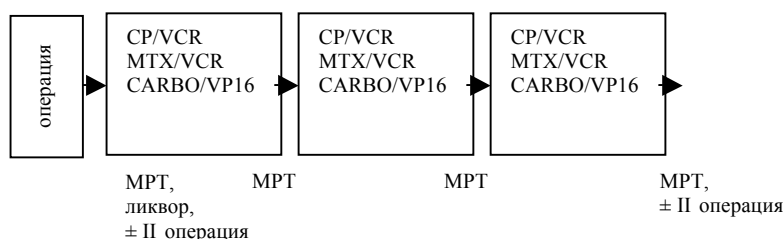
Спустя 6 недель после окончания облучения пациенты с эпендимомой grade III (подтверждённой при централизованной референсной оценке) начинают получать поддерживающую химиотерапию. Она состоит из модифицированных (без интравентрикулярного Mtx) циклов SKK: EIIS (CP/VCR) и EIVS (CARBO/ VP16) – по 5 каждого в альтернирующем режиме (см. **HIT-SKK 2000** (Abschnitt 13.3.))

### Эпендимома без метастазов и остаточной опухоли, < 4 лет

Параметры, относительно которых проводится стратификация (пункты 1,3 и 4 должны быть подтверждены при помощи централизованной референсной оценки):

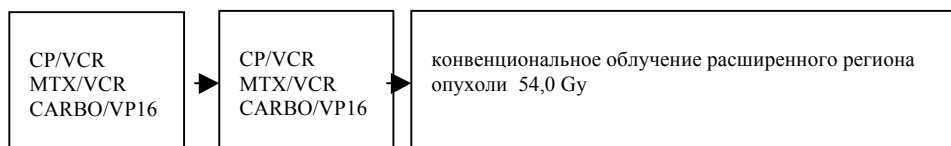
1. **Гистология: интракраниальная эпендимома II и III стадии согласно классификации ВОЗ**
2. **Возраст меньше 4 лет.** Так как эта часть протокола является экспериментальной, необходимо строго соблюдать возрастные ограничения.
3. **МРТ, краниальная и спинальная: отсутствие остаточной опухоли, отсутствие метастазов**
4. **Ликвор: отсутствие клеток опухоли**
5. **Дополнительные: отсутствие отдалённых метастазов.**

В соответствии с поправкой 11 от 05.12.2005 все пациенты с неметастатическими эпендимомой grade II и III согласно классификации ВОЗ и **послеоперационной остаточной опухолью** получают терапию согласно новой терапевтической ветви E-NIT 2000-R. (раздел 12.7.A) Гистопатологический диагноз ставит патолог по месту жительства на основании исследования биоптатов, полученных на операции. Для проведения стратификации необходимо также направить эти препараты на централизованную референсную оценку. Пред- и послеоперационные изображения МРТ и препараты ликвора должны быть также направлены на централизованную референсную оценку для стратификации. **После операции пациенты получают 3 цикла HIT-SKK 2000 (без интравентрикулярных введений Mtx); химиотерапия должна начаться через 2 (самое позднее – 4 недели после операции).**



II и III циклы проводят только в том случае, если контрольная МРТ, проведённая после окончания предыдущего цикла, не указывает на локальный рецидив и/или интракраниальное метастазирование.

**Пациенты, у которых нет остаточной опухоли после 3 циклов химиотерапии SKK, далее получают 2 дополнительных модифицированных цикла HIT-SKK 2000 и локальное облучение (гл. 14)**



III и IV циклы химиотерапии проводят лишь в том случае, если контрольная МРТ, проведённая после окончания предыдущего цикла, не указывает на локальный рецидив и/или интракраниальное метастазирование.

После V цикла начинается облучение расширенного региона опухоли при помощи конвенционального фракционирования (5 x 1,8 Gy в неделю) до достижения кумулятивной дозы 54,0 Gy (см. раздел 14).

### Централизованная оценка визуализационной диагностики

Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. Они необходимы для проведения стратификации. Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены данные об остаточной опухоли. Срок проведения МРТ указан в протоколе поддерживающей терапии. Также необходимо присылать изображения, на основании которых заподозрен рецидив.

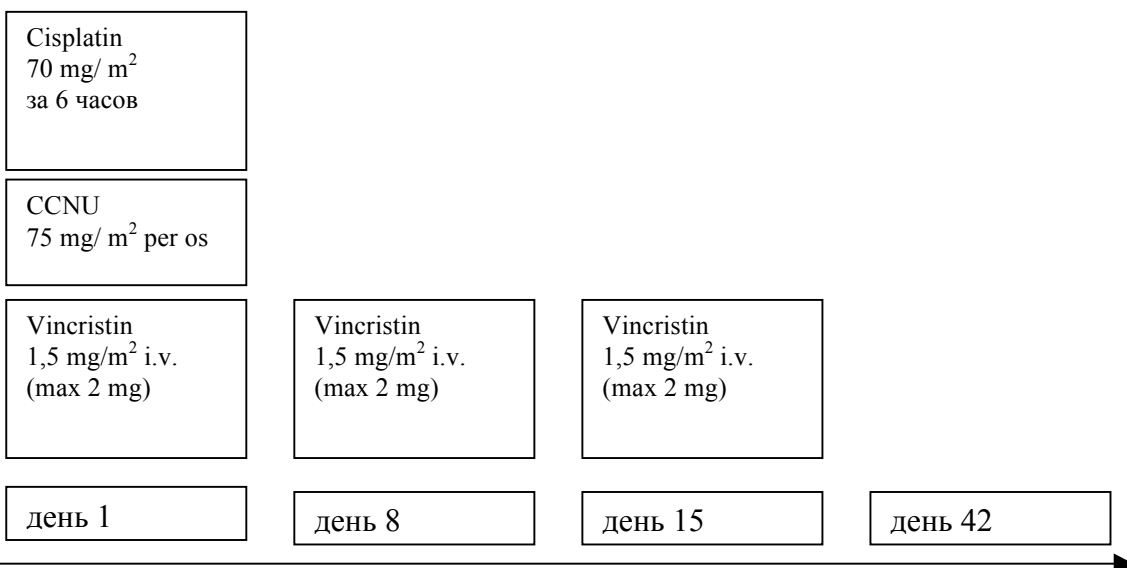
## 12.9. Эпендимомы с метастазами, возраст 0 - 21 год.

Для пациентов с эпендимомой в стадии M1 – M4 необходима индивидуально подобранная терапия.

- 13.1. Поддерживающая терапия НІТ 2000
- 13.2. Модификация доз: поддерживающая терапия НІТ 2000
- 13.3. Химиотерапия НІТ-SKK 2000
- 13.4. Модификация доз: химиотерапия НІТ-SKK
- 13.5. Терапия индукции МЕТ-НІТ 2000 BIS-4 (поправка 9 от 05.12.05)
- 13.6. События во время химиотерапии НІТ-SKK и после неё
- 13.7. Побочные действия цитостатиков
- 13.8. Забор гемопоэтических стволовых клеток
- 13.9. Высокодозированная химиотерапия и терапия индукции SKK-REZ

Пациент:

Дата рождения:



Спустя 6 недель после завершения облучения начинается лучевая терапия.

Условие для её начала - восстановление гемопоэза:

**гранулоциты > 500/μl и тромбоциты > 100.000/μl**

	(формат даты: дд.мм.гг.)	MPT (КТ) контроль
Последний день облучения		
Дата начала I блока		
Дата начала II блока		
Дата начала III блока		
Дата начала IV блока		
Дата начала V блока		
Дата начала VI блока		
Дата начала VII блока		
Дата начала VIII блока		
Контрольная MPT		

Если во время поддерживающей терапии будет продолжаться определяться остаточная опухоль, дальнейшую терапию следует обсудить с руководителем исследования. При рецидиве рекомендуется перейти к лечению по протоколу HIT-REZ'97.

**13.2. Модификация доз: поддерживающая терапия****НТ 2000**

Эти рекомендации не могут заменить ответственности и опыта врача! При появлении проблем следует немедленно связаться с руководителем исследования. Перед началом каждого элемента терапии необходимо убедиться в удовлетворительном состоянии пациента (субъективные ощущения; объективные данные: отсутствие лихорадки и мукозита, содержание креатинина в сыворотке и его клиренс, нормальное функционирование органов и систем).

данные	действия
<b>Перед началом блока:</b> лейкоциты < 2000/ $\mu$ l или нейтрофилы < 500/ $\mu$ l или тромбоциты < 100.000/ $\mu$ l	отложить начало терапии как минимум на неделю или до восстановления гемопоэза
<b>После блока:</b> лейкоциты < 500/ $\mu$ l или нейтрофилы < 50/ $\mu$ l <b>и</b> предшествующий сепсис	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m <sup>2</sup>
при повторной нейтропении, несмотря на G-CSF	редуцировать дозу Cisplatin в следующем блоке до 50 mg/m <sup>2</sup>
Тромбоциты < 30.000/ $\mu$ l <b>и</b> необходимость в трансфузиях	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m <sup>2</sup>
повторение тромбоцитопении	отказ от дальнейшего применения CCNU
Замедленное восстановление количества тромбоцитов и/или лейкоцитов, потребовавшее отложить начало терапии более, чем на 2 недели	в этом блоке не применять CCNU, в следующем блоке редуцировать дозу CCNU до 50 mg/m <sup>2</sup>
при повторении в дальнейшем	отказ от дальнейшего применения CCNU

## 13.2. Модификация доз: поддерживающая терапия

НТ 2000

(продолжение)

данные	действия
<b>Нейротоксичность винкристина:</b> судороги или парез кишечника (илеус)	прекратить введения VCR в этом цикле и редуцировать его дозу до 1 mg/m <sup>2</sup> в следующем
в дальнейшем после восстановления	вернуться к 100%
дизестезия, мышечная слабость или выраженные боли в животе	II, III и может быть даже I введение следующего блока отменить
в дальнейшем после восстановления	первую дозу редуцировать до 1 mg/m <sup>2</sup>
<b>Функция почек перед блоком:</b> креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина < 80 ml/мин x 1,73 m <sup>2</sup>	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло:	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)
GFR > 60 ml/min x 1,73m <sup>2</sup>	в дальнейшем Cisplatin заменить на Carboplatin в дозе 400 mg/m <sup>2</sup>
GFR < 60 ml/min x 1.73m <sup>2</sup>	отказ от дальнейшего применения препаратов платины
<b>Острота слуха (аудиометрия!), нарушения:</b> в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	в следующих блоках Cisplatin заменить на Carboplatin в дозе 400 mg/m <sup>2</sup>
в области 1-3 kHz > 30 db	отказ от дальнейшего применения препаратов платины
<b>Нарушения питания:</b> потеря > 20 % массы тела по сравнению с массой после окончания облучения	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m <sup>2</sup>
дальнейшая потеря массы	отказ от дальнейшего применения CCNU

### 13.3. SKK 2000 послеоперационная химиотерапия Н1Т 2000

<b>Е IIIS</b>	<b>Е IIIS/1</b> только циклы 1- 3	<b>Е IIIS/2</b> только циклы 1- 3	<b>Е IVS</b>
<b>Mtx 2 мг/сутки:</b> интравентрикулярно в дни 1, 2, 3, 4, только в циклах 1- 3	<b>Mtx 2 мг/сутки:</b> интравентрикулярно в дни 1, 2, только в циклах 1- 3	<b>Mtx 2 мг/сутки:</b> интравентрикулярно в дни 1, 2, только в циклах 1- 3	<b>Mtx 2 мг/сутки:</b> интравентрикулярно в дни 1, 2, 3, 4, только в циклах 1- 3
<b>Cyclophosphamid</b> <b>800 mg/ m<sup>2</sup>/сутки</b> 1-часовое введение в дни 1, 2, 3 <b>Mesna</b> <b>750 mg/ m<sup>2</sup>/сутки</b> 24-часовое введение, в дни 1-4	<b>Methotrexat</b> <b>5 g/ m<sup>2</sup></b> 24-часовое введение <b>Leucovorin -rescue</b> <b>15 mg/ m<sup>2</sup> x 6 раз,</b> каждые 6 часов старт с 42-го часа	<b>Methotrexat</b> <b>5 g/ m<sup>2</sup></b> 24-часовое введение <b>Leucovorin -rescue</b> <b>15 mg/ m<sup>2</sup> x 6 раз,</b> каждые 6 часов старт с 42-го часа	<b>Carboplatin</b> <b>200 mg/m<sup>2</sup>/сутки</b> 1-часовое введение в дни 1, 2, 3
<b>Vincristin</b> <b>1,5 mg/ m<sup>2</sup> i.v.</b> (max. 2 mg) в день 1	<b>Vincristin</b> <b>1,5 mg/ m<sup>2</sup> i.v.</b> (max. 2 mg) в день 1	<b>Vincristin</b> <b>1,5 mg/ m<sup>2</sup> i.v.</b> (max. 2 mg) в день 1	<b>Etoposid</b> <b>150 mg/ m<sup>2</sup>/день</b> 30-минутное введение в дни 1, 2, 3
<b>недели*</b> <b>3</b> <b>12</b> <b>21</b> <b>30</b> <b>36</b>	<b>недели*</b> <b>5</b> <b>14</b> <b>23</b> ----- -----	<b>и</b> <b>7</b> <b>16</b> <b>25</b> ----- -----	<b>недели*</b> <b>9</b> <b>18</b> <b>27</b> <b>33</b> <b>39</b>

\*количество недель после операции

Дата (число, месяц)

год: \_\_\_\_\_

____.____	____.____	____.____	____.____
____.____	____.____	____.____	____.____
____.____	____.____	____.____	____.____
____.____	нет	нет	____.____
____.____	нет	нет	____.____

**Пациенты с эпендимоммами (M0) и stPNET (M0, возраст > 4 лет) не  
получают интравентрикулярных введений Mtx!**



### Рекомендации по проведению послеоперационной химиотерапии SKK.

Как только позволит состояние пациента, следует начинать химиотерапию с элемента EHS. Обычные сроки проведения протокола: **14-й послеоперационный день = 1-й день цикла химиотерапии**. Необходимая имплантация резервуара Оммайа или капсулы Рихкама не должна быть причиной откладывания химиотерапии более, чем на 1 неделю. Если устройство для интравентрикулярного доступа не удалось имплантировать вовремя перед началом химиотерапии, это можно сделать перед началом II цикла. В этом случае интравентрикулярные введения Mtx можно будет провести в 4-м и 5-м циклах терапии. Через 14 дней после начала элемента EHS - если число тромбоцитов составляет не меньше 30.000/ $\mu$ l, в норме другие лабораторные показатели и позволяет состояние ребёнка – приступают к элементу EHS/1. Это же относится к элементу EHS/2, к началу которого, как правило, кроветворение восстанавливается. Через 14 дней после начала элемента EHS/2 начинается EIVS, если позволяет состояние ребёнка и лабораторные показатели, среди которых абсолютно необходимыми являются следующие: **гранулоциты > 500/ $\mu$ l и тромбоциты > 80.000/ $\mu$ l**. Необходимо следовать рекомендациям по модификации дозы и наблюдению пациентов во время, после и перед химиотерапией.

#### 13.4. Модификация доз: химиотерапия SKK

HIT-SKK 2000

Эти рекомендации не могут заменить ответственности и опыта врача! При появлении проблем следует немедленно связаться с руководителем исследования. перед началом каждого элемента терапии необходимо удовлетворительное состояние пациента (самочувствие; отсутствие лихорадки и мукозита, содержание креатинина в сыворотке и его клиренс, нормальная функция органов и систем).

Модификация дозы препаратов Cyclophosphamid, Vincristin и Carboplatin в зависимости от возраста	
возраст младше 6 месяцев	2 / 3 дозы, рассчитанной на $m^2$
возраст от 7 до 12 месяцев	4 / 5 дозы, рассчитанной на $m^2$
возраст старше 13 месяцев	полная доза рассчитанная на $m^2$
Элементы E II S (CP/VCR) и E IV S (CARBO/ETO)	
лейкоциты < 2000/ $\mu$ l или нейтрофилы < 500/ $\mu$ l или тромбоциты < 80.000/ $\mu$ l	Перенос начала блока до момента восстановления гемопоза, но как минимум на 1 неделю
Элемент E II S (CP/VCR)	
лейкоциты < 500/ $\mu$ l или нейтрофилы < 50/ $\mu$ l и тромбоциты < 80.000/ $\mu$ l и предшествующий сепсис в случае повторения в следующем цикле	в следующем цикле - обязательное профилактическое назначение препаратов G-CSF  в следующем цикле химиотерапию в 3-й день не вводить

#### 13.4. Модификация доз: химиотерапия SKK

HIT-SKK 2000

<b>E IV S (CARBO/ETO)</b>	
лейкоциты < 500/μl или нейтрофилы < 50/μl и предшествующий сепсис в случае повторения в следующем цикле	в следующем цикле обязательное профилактическое назначение препаратов G-CSF  в следующем цикле отменить химиотерапию в 3-й день
<b>E IV S (CARBO/ETO)</b>	
Функция почек: креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl* или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина * < 80 ml/min x 1,73 m <sup>2</sup>	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)
GFR > 60 ml/min x 1,73m <sup>2</sup>	редуцировать Carboplatin до 3 x 125 mg/m <sup>2</sup>
GFR < 60 ml/min x 1.73m <sup>2</sup>	замена препаратов платины циклофосфаном (как в цикле EIIIS)
<b>Острота слуха (аудиометрия!):</b> нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	редуцировать Carboplatin до 3 x 125 mg/m <sup>2</sup>
в области 1-3 kHz > 30 db	замена препаратов платины циклофосфаном (как в цикле EIIIS)
<b>E III S (hdMTX) - только в циклах 1 - 3! -</b> проводится независимо от числа лейкоцитов.	
трансаминазы > 500 U/L	отложить начало цикла до достижения указанной величины
тромбоциты < 30000/μl	отложить начало цикла до достижения указанной величины
<b>E II S, E III S и E IV S: интравентрикулярные введения Mtx</b> прдесмотрены только в циклах 1 – 3; пациенты с эпендимомой и PNET и х не получают! Интравентрикулярная терапия может проводится только в том случае, когда нет сомнений в нормальной циркуляции ликвора. Тем не менее, нарушения динамики ликвора при диффузном менингеальном поражении не является противопоказанием.	

**13.5.1. Терапия индукции****MET-HIT 2000-BIS4**

Только для детей с медуллобластомой M1-M4 младше 4 лет!

(поправка 9 от 05.12.05 и поправка 14 от 01.04.07)

день 1	день 2	день 3	день 4	день 6	день 15	день 15*	день 16*
Mtx 2 mg интр. вентр.	Mtx 2 mg интр. вентр.	Mtx 2 mg интр. вентр.	Mtx 2 mg интр. вентр.			Mtx 2 mg интр. вентр	Mtx 2 mg интр. вентр
CsPlat 3,5 mg/ kg за 6 часов	VP-16 4 mg/день за 1 час	VP-16 4 mg/день за 1 час				Mtx 5 g/ m <sup>2</sup> за 24 часа	
Vcr 0,05 mg/kg (max. 2 mg)	CP 65 mg/kg за 3 часа	CP 65 mg/kg за 3 часа			Vcr 0,05 mg/kg (max. 2 mg)	Leu 15 mg/ m <sup>2</sup> 6 раз каждые 6 часов	
	Mesna болюс 25 mg/kg + 65 mg/kg за 24 часа	Mesna болюс 25 mg/kg + 65 mg/kg за 24 часа		старт G-CSF		4 дня паузы GCSF (пауза в дни 14- 17, из-за в/в hdMtx в день 15)	

Mtx – метотрексат, Vcr - винкристин, CsPlat – цисплатин, CP - циклофосфамид, Leu – лейковорин (фолинат кальция), Mesna - уромитексан

\* при недостаточном восстановлении гемопоэза (> 500 гранулоцитов в 1 мкл), инфекционных осложнениях, увеличении содержания трансаминаз в полтора раза больше нормы можно увеличить интервал между I и II частями блока до 22 дней, то есть отложить Vcr и Mtx. В том случае, если и к 22-му дню число гранулоцитов будет составлять менее 500 в мкл, нужно индивидуальное решение. Минимальный интервал между внутривенным Mtx и началом следующего цикла составляет 14 дней.

**Облигатное введение G-CSF:**

Дозы: 5  $\mu\text{g/kg}$  подкожно (или внутривенно) в дни 6 – 13, затем пауза до 18-го дня (так как в 15-й день – внутривенное введение Mtx), затем возобновление введений в прежней дозе до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит значения 500 в 1 мкл. Минимальный интервал между введением препаратов G-CSF в 13-й день и началом введения Mtx в 15-й день должен составлять 48 часов. Возобновление введений препаратов G-CSF с 18-го дня можно начинать только в том случае, если содержание Mtx в сыворотке составляет  $<0.25 \mu\text{mol/l}$ , в противном случае возобновление терапии G-CSF следует отложить до того момента, когда будет достигнута указанная концентрация  $<0.25 \mu\text{mol/l}$ .

**Лейковорин необходимо начинать вводить с 36-го часа от начала введения Mtx:** 6 введений каждые 6 часов, дальнейшие введения – по содержанию Mtx в сыворотке (см. диаграмму).

**После I блока необходимо произвести забор стволовых клеток:**

доза G-CSF с I дня восстановления лейкоцитопоза увеличивается до 10  $\mu\text{g/kg/стуки}$ , его нужно вводить либо внутривенно длительным введением (в течение 24 часов), либо дважды в день по 5  $\mu\text{g/kg}$  подкожно или внутривенно (раздел 13.7.2)

Минимальный интервал между блоками составляет 4 недели (день 29 = день 1). При неполном восстановлении клинического состояния или лабораторных данных (опасность печёночной токсичности и вено-окклюзивной болезни) интервал должен составлять не менее 5 недель (день 36 = день 1); необходимо постоянное внимательное наблюдение и контроль лабораторных параметров.

Предлагаемые правила модификации доз препаратов являются общими. Необходимо тщательно фиксировать все проявления и эпизоды токсичности и осложнений. Эти рекомендации не могут заменить ответственности и опыта врача! При появлении проблем следует немедленно связаться с руководителем исследования. Для того, чтобы начать проведение каждого элемента терапии, необходимо убедиться в удовлетворительном состоянии пациента (самочувствие; отсутствие лихорадки и мукозита, содержание креатинина в сыворотке и его клиренс, нормальная функция органов (опасность печёночной токсичности и вено-окклюзивной болезни печени). Дозы препаратов рассчитывают в мг/кг, поэтому не требуется редукции дозы для маленьких детей.

данные	действия
Гематологические параметры, необходимые для начала каждого блока лейкоциты 2000/ $\mu$ l нейтрофилы 500/ $\mu$ l тромбоциты 80.000/ $\mu$ l	отложить начало блока
<b>Функция почек перед блоком:</b> креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl* или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина ** < 80 ml/мин x 1,73 m <sup>2</sup>	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло:	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)
GFR*** > 60 ml/min x 1,73m <sup>2</sup>	Cisplatin заменить на Carboplatin 12 mg/kg в этом и будущих блоках
GFR < 60 ml/min x 1.73m <sup>2</sup>	отказ от дальнейшего применения препаратов платины

(продолжение)

данные	действия
<b>Острота слуха (аудиометрия!):</b> нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db ----- в области 1-3 kHz > 30 db	заменить Cisplatin на Carboplatin в дозе 12 mg/kg KG ----- отказ от препаратов платины
Функция печени: печеночная токсичность	Продолжение химиотерапии возможно только после нормализации содержания трансаминаз и билирубина. При появлении признаков вено-окклюзивной болезни показано немедленное назначение дефибротида
<b>Острота слуха (аудиометрия!):</b> нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db ----- в области 1-3 kHz > 30 db	заменить Cisplatin на Carboplatin в дозе 12 mg/kg KG ----- отказ от препаратов платины
Функция печени: печеночная токсичность	Продолжение химиотерапии возможно только после нормализации содержания трансаминаз и билирубина. При появлении признаков вено-окклюзивной болезни показано немедленное назначение дефибротида

### 13.6.1. Ранний (менее 6 месяцев ремиссии) локальный рецидив или локальная прогрессия опухоли во время химиотерапии

Рекомендации для лечения детей с локальным ранним или поздним рецидивом классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой без инициальных метастазов, которые получали терапию по первой версии протокола HIT2000-BIS4 без облучения, а также для детей с десмопластической или экстенсивной нодулярной медуллобластомой, которые также не получали облучения:

#### 13.6.1. Ранний локальный рецидив (<6 месяцев) и прогрессия опухоли во время терапии.



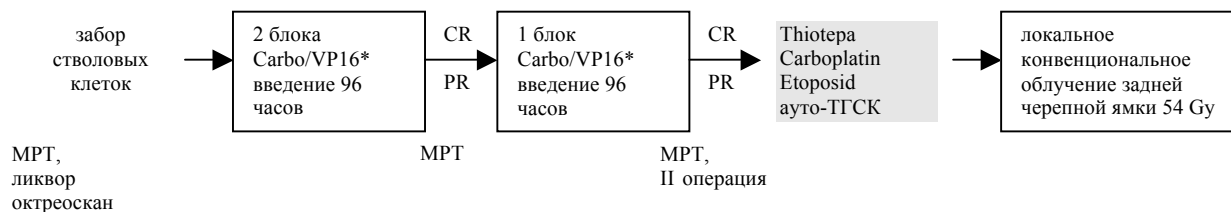
Дети старше трёх лет с прогрессией опухоли во время терапии или ранним рецидивом, которые изначально не получали облучения, после резекции опухоли должны быть немедленно облучены. Для этого нужно использовать конвенциональное фракционированное облучение краниоспинальной оси до кумулятивной дозы 24,0 Gy (спинной и головной мозг) - фракциями по 1,6 Gy 5 раз в неделю, затем - насыщение задней черепной ямки – до кумулятивной дозы 54,0 Gy (5 x 1,8 Gy в неделю) (см. раздел 14, таблицу 3/2). Во время облучения дети получают еженедельные введения Vcr, а затем, через 6 недель, 4 блока поддерживающей терапии (CCNU, VCR, Cisplatin). У детей, хорошо переносящих поддерживающую терапию (наибольшее значение здесь имеют нарушения слуха), возможно продление поддерживающей терапии (максимум - 6 блоков).

***Дети младше 3 лет должны получать такую же терапию, как дети с поздним рецидивом!***

#### 13.6.2. Поздний ( $\geq 6$ месяцев после окончания химиотерапии) рецидив.

Лечение этих детей начинается с химиотерапии; вопрос об операции следует решать в зависимости от ответа на неё. При локальном позднем рецидиве необходимо предпринять повторную попытку высокодозированной терапии. Тем не менее, высокодозированная химиотерапия с ауто-ТГСК должна проводиться только в том случае, если получен

хороший ответ (полный или частичный) после 2 блоков Carbo/VP16 и полный или очень хороший частичный ответ (редукция 2/3 опухоли) после третьего.



\*без интравентрикулярного введения Mtx (индивидуальное решение может быть иным – в том случае, если в отступление от протокола в инициальной терапии SKK не было интравентрикулярных введений Mtx).

После восстановления гемопозза следует конвенциональное фракционированное облучение задней черепной ямки - по 1,8 Gy 5 дней в неделю до 54,0 Gy (см. раздел 14, таб. 3/3). Дети, у которых не выполнены описанные выше критерии ответа опухоли на терапию, получают конвенциональное фракционированное облучение краниоспинальной оси до кумулятивной дозы 24,0 Gy (головной и спинной мозг) – фракциями по 1,6 Gy по 5 раз в неделю. Вслед за этим идёт насыщение задней черепной ямки до 54,0 Gy (5 x 1,8 Gy в неделю (см. раздел 14, таб. 3/2). Во время облучения дети получают еженедельные введения Vcr (раздел 12.1.). Вслед за этим идут 4 блока поддерживающей терапии (Cisplatin, CCNU и Vcr, см. раздел 13.1.).

### 13.6.3. Метастазы (M1-M4) во время или после химиотерапии

Поскольку такие дети при помощи конвенциональной терапии вылечены быть не могут, то независимо от возраста они должны получать высокодозированную химиотерапию по ветви протокола HIT 2000 - **MET-HIT 2000-BIS4**.

### 13.6.4. Рецидив после SKK-терапии и локального облучения

Индивидуальную терапию детей с рецидивом классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой, которые согласно поправке 7 получили локальное конформное облучение, следует обсуждать с руководителем протокола.



### **13.7. Побочные эффекты цитостатических препаратов НТ 2000**

При оценке побочных эффектов цитостатических препаратов следует руководствоваться критериями CTCScore (Common Toxicity Criteria).

#### **CARBOPLATIN (CARBO)**

Применение: суммарная доза разделена на три ежедневных введения, каждое из которых должно длиться 60 минут. См. рекомендации по проведению химиотерапии элемента EIVS (Carboplatin и VP-16).

Токсичность: зависит от дозы, существует риск кумулятивной миелосупрессии (тромбоцитопения через 15 - 21 дней); тошнота и рвота; нефро-, нейро- и ототоксичность менее выражены, чем у; изредка – анафилактические реакции; восполнять потери магния нужно так же, как при применении цисплатина.

#### **CISPLATIN (DDP)**

Применение: вся доза вводится целиком за 6 часов. См. рекомендации по проведению поддерживающей химиотерапии; особенного внимания требует гидратация и защита функции почек посредством маннита; кроме того, необходимо назначение магнезии во время введения карбоплатина и в течение 4 недель после этого в дозе 7 mg/kg/день.

Токсичность: выраженное угнетение гемопоэза; часто – тошнота и рвота; дозозависимое кумулятивное угнетение функции почек; нейротоксичность и нарушения слуха в области верхних частот, шума в ушах, неустойчивость, нарушение походки, тремор и редкие церебральные судороги; гипокальциемия и гипوماгнемия; редко – анафилактические реакции.

#### **VINCRISTIN (VCR)**

Применение: внутривенные инъекции. См. рекомендации по проведению поддерживающей химиотерапии и элемента EIS (CP/VCR) и элемента EIS (hdMTX/VCR) и химиотерапии во время облучения.

Токсичность: периферическая нейропатия и невралгия, потеря глазного рефлекса, мышечная слабость и атаксия; выпадение функции периферических нервов (например, птоз); обстипация, изредка паралитический илеус; изредка - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

#### **CYCLOPHOSPHAMID (CP)**

Применение: в течение 3 последовательных дней проводятся введения в течение 60 минут. См. рекомендации по проведению химиотерапии элемента EIS (CP/VCR); особенное внимание следует уделить гидратации и продолжительному введению Mesna.

Токсичность: обратимое угнетение миелопоэза (в особенности гранулоцито- и лимфопоэза); тошнота и рвота; геморрагический цистит; очень редко тяжёлые церебральные нарушения; выпадение волос; изредка - олигоанурия, тубулопатия; отсроченными побочными явлениями могут быть нарушения фертильности и развитие вторичных опухолей.

### **ETOPOSID (VP-16)**

Применение: предпочтительно в виде этопозид-фосфата (100 mg этопозид соответствуют 113,6 mg этопозид-фосфата), введение продолжительностью 30 минут. См. рекомендации по проведению химиотерапии элемента EIVS (CARBO/ VP-16). Применение этопозид: введение в течение 2 часов, необходимо следить за достаточным разведением препарата!

Токсичность: обратимое угнетение миелопоэза; тошнота и рвота; мукозит; выпадение волос; редко - нейропатия; редко – аллергические реакции; гипотония при быстром введении.

### **LOMUSTIN (CCNU)**

Применение: per os. См. рекомендации по проведению поддерживающей химиотерапии.

Токсичность: выраженное угнетение кроветворения, особенно после краниоспинального облучения, иногда - необратимое! Тошнота и выраженная рвота, диарея; редко – нарушение функции печени и почек.

### **METHOTREXAT, высокие дозы (hdMTX)**

Применение: введение в течение 24 часов, только в циклах 1 – 3. См. рекомендации по проведению элемента EIIS; особое внимание следует уделить гидратации, защелачиванию мочи и назначению лейковорина.

Токсичность: умеренные проявления угнетения гемопоэза; умеренная тошнота и рвота; ulcerация слизистых (мукозит); нарушения функции печени и почек; редко - проявления гиперчувствительности; нарушения функции ЦНС (лейкоэнцефалопатия), прежде всего – после облучения.

### **METHOTREXAT, интравентрикулярные введения (MTX i.ventr.)**

Применения: введения в камеру Рихкама или резервуар Оммаи, только в циклах 1 – 3. См. рекомендации по интравентрикулярному введению Mtx.

Токсичность: редко - проявления гиперчувствительности; нарушения функции ЦНС (лейкоэнцефалопатия), прежде всего – после облучения.

## 13.8. Сбор гемопоэтических стволовых клеток

НТ 2000

### 13.8.1. Группы пациентов.

Высокодозированная химиотерапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток предусмотрена для следующих пациентов:

1. MET-НТ 2000-BIS4 = дети младше 4 лет с метастатической медуллобластомой
2. SKK-REZ 2000 = дети младше 4 лет с поздним (> 6 месяцев после окончания химиотерапии НТ 2000-BIS4) локальным рецидивом.

*Опционально:*

3. MET-НТ 2000-AB4 = дети младше 4 лет с **stPNET (M0 или M+)** с хорошим ответом на терапию (см. соответствующую главу), **опция высокодозированной химиотерапии для метастатической медуллобластомы отменена поправкой 15 от 01.01.08.**

Протокол высокодозированной химиотерапии следует концепции получения посредством конвенциональной химиотерапии полной или парциальной ремиссии, которую затем консолидирует высокодозированная химиотерапия с использованием тех же препаратов и ауто-ТГСК. Все пациенты с клетками опухоли в интравентрикулярном и интраспинальном пространстве и в мягких мозговых оболочках (M1-M3) нуждаются в интравентрикулярном доступе. Для каждого пациента - носителя вентрикуло-абдоминального шунта необходимо принять индивидуальное взвешенное решение о том, действительно ли ребёнок продолжает объективно нуждаться в шунтировании; пациенты, которые не могут обойтись без шунта, получают не интравентрикулярную, а интратекальную терапию.

### 13.8.2.a Забор стволовых клеток после SKK у детей младше 4 лет.

У детей, недавно получавших терапию НТ-SKK 2000, целесообразно проводить сбор стволовых клеток до начала любой терапии (так называемый статус Steady state), так как у предлеченных пациентов после возобновления химиотерапии мобилизовать необходимое количество стволовых клеток очень трудно. Несмотря на дополнительные организационные трудности, другого выхода, во всяком случае, для этой группы пациентов - нет. Пилотное исследование у предлеченных цитотоксическими препаратами пациентов с опухолью мозга показало, что мобилизация достаточного количества стволовых клеток после возобновления терапии у таких пациентов крайне затруднена, если вообще возможна. Поэтому рекомендуется произвести сбор стволовых клеток сразу после окончания диагностических мероприятий. Для этого нужна предварительная мобилизация посредством G-CSF. Если там, где находится пациент, не проводят сбор

клеток, он должен быть переведён на время в лечебное учреждение, располагающее такими возможностями.

**Относительно деталей мобилизации необходимо проконсультироваться в той клинике, где будет произведён сбор клеток.**

После сбора клеток пациент получает как минимум 2 блока химиотерапии, в которые входят Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid и Methotrexat (внутривенно и внутривентрикулярно). Вслед за этим нужно произвести первую контрольную МРТ, которая позволяет провести стратификацию относительно ответа на терапию; появляются группа пациентов с хорошим ответом на терапию, или Good-Responder (CR/PR) и группа с плохим ответом, или Poor-Responder (SD/PD). Пациенты с плохим ответом и те больные, у которых на фоне проводимой терапии произошла прогрессия опухоли, получают так называемую "терапию спасения". Пациенты с хорошим ответом должны быть переведены в клинику, которая проводит ТГСК. Интервал между началом конвенциональной и высокодозированной терапией составляет не более 12 – 16 недель. Высокодозированная терапия (Carboplatin, VP16 и Thiotepa) завершается ауто-ТГСК. После этого пациенты в полной ремиссии заканчивают терапию, а больные с парциальной ремиссией получают облучение (см. Раздел 12).

**Общие рекомендации по сбору стволовых клеток в статусе Steady state, необходимые условия:**

- Нормальное кроветворение (гемограмма).
- 2 венозных доступа, скорость потока в которых должна составлять не менее 20 мл в минуту.
- Удовлетворительная гемодинамика.
- Отсутствие противопоказаний к аферезу стволовых клеток (нарушения свёртывания, холодовые агглютинины, текущая инфекция CMV или Parvovirus-B19, острый гепатит, ВИЧ, системная бактериальная или грибковая инфекция, резистентная к терапии эпилепсия).
- Отсутствие диссеминированных метастазов.

**Стимуляция:**

Пациент получает G-CSF 6 µg/kg подкожно 2 раза в день. Начало сбора клеток должно быть не ранее III дня стимуляции. Критерием начала сбора является содержание CD34<sup>+</sup> клеток в крови не менее 10/µl. Как правило, сбор необходимого количества клеток занимает 3 – 4 дня. Для проведения ауто-ТГСК необходимо:

- минимум  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг;
- опционально:  $\geq 5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг.

### **13.8.2.b. Сбор стволовых клеток в рамках MET-HIT 2000-BIS4**

**Стимуляция:** сбор стволовых клеток производится после I модифицированного блока индукции. Все пациенты в облигатном режиме получают препараты G-CSF с профилактической целью с 6-го дня (с 4-дневной паузой, обусловленной внутривенным введением высокодозированного метотрексата, см. Раздел A2.A). Для того, чтобы получить достаточное количество мобилизованных стволовых клеток, рекомендуется применять G-CSF либо в дозе  $10 \mu\text{g/kg}$  в виде непрерывного 24-часового введения, либо дважды в день по  $5 \mu\text{g/kg}$  подкожно. Сбор клеток производится на 5-й и 6-й дни стимуляции. Суточная доза G-CSF в день афереза стволовых клеток может быть целиком введена однократно под кожу.

- Целевое количество стволовых клеток: суммарно  $\geq 10 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг.
- Проводить аферез нужно согласно правилам, принятым в клинике, которая этим занимается.
- Полученные стволовые клетки нужно разделить на 4 пакета, каждый из которых будет содержать  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг.

Два из этих пакетов необходимы для тандемной высокодозной химиотерапии, ещё 2 – в качестве резерва на случай, если гематологическое восстановление после следующих индукционных блоков будет задерживаться. **Общие рекомендации по сбору стволовых клеток в этом случае такие же, как и в предыдущем.**

### **13.8.2.c Сбор стволовых клеток в рамках MET-HIT 2000-AB4**

Сбор стволовых клеток производится после гематологического восстановления вслед за первым циклом SKK. Для этого назначают  $10 \mu\text{g/kg/сутки}$  G-CSF (дважды в день по  $5 \mu\text{g/kg}$  подкожно или  $10 \mu\text{g/kg}$  в виде непрерывного введения в течение 24 часов. Сбор происходит на 5-й и 6-й день мобилизации. Для высокодозированной терапии нужно заготовить 2 пакета, содержащих  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг, один из которых – резервный. Опционально: для трансплантации - пакет, содержащий  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг, в резерв - пакет, содержащий  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг.

## 13.9. Высокодозированная химиотерапия и индукция НІТ 2000

### 13.9.1. Конвенциональные дозы:

#### индукционная терапия, блоки Carbo/VP-16

**Только для пациентов младше 4 лет с супратенториальными PNET и для пациентов младше 4 лет с рецидивом после химиотерапии SKK 2000.**

Интервал между блоками конвенциональной химиотерапии составляет от 21 до 28 дней, для начала блока необходимы стабильное удовлетворительное состояние пациента (отсутствие текущей инфекции) и восстановленный гемопоэз.

#### Конвенциональные дозы: Carboplatin/VP16 (96-часов).

Гидратация	3000 ml/m <sup>2</sup> /сутки в течение 120 часов.
Carboplatin	200 mg/m <sup>2</sup> /сутки, непрерывное введение в течение 96 часов.
VP-16	100 mg/m <sup>2</sup> /сутки, непрерывное введение в течение 96 часов. (начало и конец введения VP-16 - через 6 часов после Carboplatin).
Methotrexat	2 mg/сутки, интравентрикулярно, дни 1 - 4*.

\*Интравентрикулярное введение Mtx НЕ ПРОВОДИТСЯ при терапии рецидива, если такие введения были в инициальной терапии.

#### Препараты:

Carboplatin: Carboplat®, Bristol Arzneimittel GmbH, München

VP16: Etopophos®, Bristol Arzneimittel GmbH, München

Methotrexat

#### Токсичность:

тошнота и рвота, хорошо контролируемые посредством сопроводительной терапии;  
депрессия кроветворения, преимущественно в виде тромбоцитопении (дни 11 - 14);  
нейтропении (< 500/μl) у 50% больных, редко – фебрильная нейтропения;  
возможно – нефротоксичность (при предшествовавшем поражении почек);  
ототоксичность – особенно у пациентов, получавших до этого облучение.

#### Критерии для начала терапии:

лейкоциты ≥ 2000/μl, гранулоциты ≥ 500/μl,

тромбоциты ≥ 50.000/μl (стабильно, дольше 3 дней),

клиренс креатинина ≥ 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,

аудиометрия: менее 20 % потери слуха в речевом диапазоне (2000 - 4000 Hz)

### **Циклофосфамид (СР) для мобилизации стволовых клеток**

Эта химиотерапия не является частью лечения, однако может быть использована, если из-за трудностей со сбором стволовых клеток приходится прибегать к их цитотоксической мобилизации.

Гидратация	3000 ml/m <sup>2</sup> /сутки, в течение 24 часов.
MESNA	1300 mg/m <sup>2</sup> , болюсное внутривенное введение перед началом СР.
Cyclophosphamid	4000 mg/m <sup>2</sup> , введение в течение 4 часов.
MESNA	4000 mg/m <sup>2</sup> /сутки, введение в течение 24 часов.

#### Препараты:

Cyclophosphamid: Endoxan®, ASTA Medica AG, Frankfurt a. M.

MESNA Uromitexan®, ASTA Medica AG, Frankfurt a. M.

#### Токсичность:

тошнота и рвота, хорошо контролируемые посредством сопроводительной терапии;  
депрессия кроветворения, преимущественно в виде нейтро- и тромбоцитопении;  
нефротоксичность: возможен транзиторный тубулярный ацидоз, который успешно компенсируется введением соды и фосфата.

Критерии для начала терапии: лейкоциты  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ , тромбоциты  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  (стабильно, дольше 3 дней), клиренс креатинина  $\geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

### **13.9.2. Высокодозированная химиотерапия, ветвь MET-HIT 2000-AB4 (stPNET); опция высокодозированной химиотерапии для метастатических медуллобластом отменена с 01.01.08 (поправка 15), однако сохранена для stPNET.**

Эта терапия должна проводиться только в центрах, имеющих опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку нельзя исключить присоединения жизнеугрожающих осложнений.

#### **HD Carboplatin/VP16/Thiotepa**

Гидратация	3000 ml/m <sup>2</sup> /сутки, дни от -9 до -4
Thiotepa	150 mg/m <sup>2</sup> , введение в течение 1 часа, дни от -8 до -5 (за час до Carboplatin)
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> /сутки, непрерывное введение в течение 96 часов, дни от -8 до -5.
VP-16	250 mg/m <sup>2</sup> /сутки, непрерывное введение в течение 96 часов, дни от -8 до -5 начало и окончание введения VP-16 - через 6 часов после Carboplatin
G-CSF	150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /сутки, или 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /сутки подкожно, с дня +5 и до момента, когда количество нейтрофилов будет $>1000/\mu\text{l}$ (стабильно, дольше 3 дней)
<b>ABSZT</b>	<b>день 0</b>

#### Препараты:

Thiotepa: Thiotepa®, Wyeth-Lederle, Münster

Carboplatin Carboplat®, Bristol Arzneimittel GmbH, München

VP16 Etopophos®, Bristol Arzneimittel GmbH, München

G-CSF Neupogen®, amgen, München

#### Токсичность:

тошнота и рвота, продолжающиеся после окончания терапии;

мукозит III-IV степени, геморрагический энтероколит;

депрессия кроветворения;

экзантема с выраженной гиперемией и пигментацией;

гипербилирубинемия с гиперферментемией (продолжительные);

пневмония (при восстановлении гранулоцитопоза).

#### Сопроводительная терапия:

возмещение эритроцитов и тромбоцитов посредством трансфузий;

раннее назначение морфинового обезболивания;

парентеральное питание с восполнением дефицита витамина К;

желудочный зонд для гастрального восполнения объёма жидкости с дня -1;

противомикробная и противогрибковая профилактика, Cotrimoxazol, Aciclovir.

Критерии для начала терапии: лейкоциты  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ , тромбоциты  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  (стабильно, дольше 3 дней), клиренс креатинина  $\geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , отсутствие нарушений функции печени и почек, тяжёлого поражения лёгких и сердечной деятельности, отсутствие эпилепсии или тяжёлых неврологических нарушений.

### **13.9.2. Высокодозированная химиотерапия для stPNET: MET-HIT 2000-AB4**

Эта терапия должна проводиться только в центрах, имеющих опыт трансплантации.

#### **Высокодозированная химиотерапия: Carboplatin/VP16**

Гидратация	3000 ml/m <sup>2</sup> /сутки, дни с -9 по -4.
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> /сутки, непрерывное введение в течение 96 часов, дни с -8 по -5.
VP-16	250 mg/m <sup>2</sup> /сутки, непрерывное введение в течение 96 часов, дни с -8 по -5, (начало и конец введения VP-16 - через 6 часов после Carboplatin).
Methotrexat	2 mg/сутки интравентрикулярно, дни с -8 по -5.
G-CSF	150 µg/m <sup>2</sup> /сутки или 5 µg/kg/сутки подкожно с дня +5 до достижения количества гранулоцитов $>1000/\mu\text{l}$ + ещё 3 дня



Препараты:

Carboplatin Carboplat®, Bristol Arzneimittel GmbH, München

VP16 Etopophos®, Bristol Arzneimittel GmbH, München

Methotrexat

G-CSF Neupogen®, amgen, München

Toxizität:

тошнота и рвота, продолжающиеся после окончания терапии;

мукозит III-IV степени, геморрагический энтероколит;

депрессия кроветворения;

пневмония (при восстановлении гранулоцитопоза);

Сопроводительная терапия:

возмещение эритроцитов и тромбоцитов

раннее назначение морфинового обезболивания;

парентеральное питание с восполнением дефицита витамина К;

желудочный зонд для гастрального восполнения объема жидкости с дня -1;

противомикробная и противогрибковая профилактика, Cotrimoxazol, Aciclovir.

Критерии для начала терапии: лейкоциты  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ , тромбоциты  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  (стабильно дольше 3 дней), клиренс креатинина  $\geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , отсутствие нарушений функции печени и почек, тяжёлого поражения лёгких и сердечной деятельности, отсутствие эпилепсии или тяжёлых неврологических нарушений.

### 13.9.3. Тандемная высокодозированная химиотерапия MET-HIT 2000-BIS4.

#### Высокодозированная терапия: Thiotepa/Cyclophosphamid

Гидратация	3000 ml/m <sup>2</sup> /стуки, дни с -5 по -1.
Thiotepa	300 mg/m <sup>2</sup> , введение в течение 1 часа, дни с - 4 по -2.
Cyclophosphamid	1500 mg/m <sup>2</sup> , введение в течение 1 часа, дни с - 4 по -2.
Methotrexat	2 mg/сутки интравентрикулярно, дни с -4 по -1.
MESNA	500 mg/m <sup>2</sup> болюсное введение перед началом введения СР, день – 4. 1500 mg/m <sup>2</sup> , in 24h-DTI, Tag -4 bis -1.
G-CSF	150 µg/m <sup>2</sup> /сутки или 5 µg/kg/сутки подкожно с дня +5 до достижения количества гранулоцитов >1000/µl + ещё 3 дня.
ТГСК	день 0.

#### Препараты:

Thiotepa Thiotepa®, Wyeth-Lederle, Münster

Cyclophosphamid Endoxan®, ASTA Medic AG

Methotrexat

MESNA Uromitexan®, ASTA Medic AG

G-CSF Neupogen®, Amgen, München

#### Токсичность:

тошнота и рвота, продолжающиеся после окончания терапии;

мукозит III-IV степени, геморрагический энтероколит;

депрессия кроветворения;

пневмония (при восстановлении гранулоцитопоза);

гиперферментемия (длительная)

нейротоксичность (спутанность)

синдром Фанкони (требующий замещения)

эритема, сухость, десквамация кожи

#### Сопроводительная терапия:

возмещение эритроцитов и тромбоцитов

раннее назначение морфинового обезболивания;


парентеральное питание с восполнением дефицита витамина К;

желудочный зонд для гастрального восполнения объема жидкости с дня -1;

противомикробная и противогрибковая профилактика, Cotrimoxazol, Aciclovir.

Критерии для начала терапии: лейкоциты  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ , тромбоциты  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  (стабильно дольше 3 дней), клиренс креатинина  $\geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , отсутствие

нарушений функции печени и почек, тяжёлого поражения лёгких и сердечной деятельности, отсутствие эпилепсии или тяжёлых неврологических нарушений, отсутствие манифестации синдрома Фанкони.



**14.1. Медуллобластома/ stPNET**

Рекомендации по проведению облучения служат тому, чтобы при его помощи повысить контроль над опухолью и уменьшить нежелательные эффекты в отношении здоровых тканей. С этой целью было введено гиперфракционированное облучение. Планируемый объёмы облучения:

- 1. краниоспинальная ось*
- 2. задняя черепная ямка*
- 3. область первичной локализации опухоли*
- 4. солидные метастазы (доза насыщения)*
- 5. расширенный регион опухоли (HIT 2000-BIS4)*

Гиперфракционирование (2 x 1,0 Gy в день) введено для повышения биологически эффективной дозы в опухоли и уменьшения последующих осложнений. У пациентов группы низкого риска облучение краниоспинальной оси кумулятивно составит 36 Gy, у пациентов высокого риска - 40 Gy. В области первичной локализации при отсутствии остаточной опухоли суммарная доза составляет 68 Gy (инфратенториальное первичное расположение), при первичном супратенториальном расположении – тоже 68 Gy, в случае макроскопически сохраняющейся после облучения в кумулятивной дозе 54 Gy опухоли - 72 Gy. Исключением являются те пациенты, которые получали терапию в режиме рандомизации по ветви протокола HIT2000-AB4. Они не получали дополнительной насыщающей дозы на сохраняющуюся опухоль – и, соответственно, контрольной MPT после достижения кумулятивной дозы 54 Gy (эта ветвь с гиперфракционированным облучением закрыта 31.12.2006, с 01.01.2007 все пациенты - кроме больных с анапластической и крупноклеточной медуллобластомой – получают конвенциональное фракционированное облучение с редуцированной краниоспинальной дозой). Эта концепция была протестирована в нескольких протоколах (см. Раздел 3). Рекомендации по облучению в этом протоколе носят комплексный характер, особое внимание следует обратить на них при облучении супратенториальной первичной локализации опухоли и метастатических опухолей. Для пациентов с прогредиентным заболеванием при планировании доз и объектов облучения следует ориентироваться на актуальное распространение опухоли к этому моменту. Особого внимания требует расположение полей облучения в задней черепной ямке, а также в зоне локального насыщения при инфратенториальной первичной локализации. Нельзя превышать дозу 50 Gy в шейном отделе спинного мозга. Если необходимо, в отдельных случаях можно в виде компромисса увеличить дозу (более 50 Gy), если польза для пациента будет очевидной.

## **Сроки проведения лучевой терапии**

Лучевая терапия должна начинаться через 2 (максимум 4) недели после операции.

В том случае, когда на фоне послеоперационной химиотерапии происходит прогрессия опухоли или её дальнейшее проведение становится невозможным из-за токсичности, лучевую терапию начинают немедленно. Во всех остальных случаях интервал между окончанием химиотерапии и началом облучения составляет от 3 до 6 недель. Для начала облучения необходима полная регенерация кроветворения (гранулоциты  $\geq 1.000/\mu\text{l}$ , тромбоциты  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ). ЦНС должна быть облучена целиком как можно раньше, для того, чтобы предотвратить метастазирование в мозг и спинальный канал (кроме ветви НИТ 2000-BIS4). Насыщающее облучение региона опухоли и метастазов должно начинаться сразу за облучением нейроаксиса. В том случае, если в предусмотренные после химиотерапии сроки восстановления гемопоэза не произошло, лучевая терапия "насыщения" может быть отложена.

## **Продолжительность облучения**

Дети без инициальных метастазов (кроме ветви НИТ 2000-BIS4) получают облучение краниоспинальной оси. Это длится обычно от 3,5 до 4 недель – на неделю меньше, чем было предусмотрено протоколом НИТ'91 (таб. 1). Непосредственно вслед за этим идёт планируемое индивидуально насыщающее облучение задней черепной ямки (от 1,5 до 2,0 недель). За этим следует сужение полей для прицельного облучения ложа опухоли (около 1,5 - 2 недель), так что общая продолжительность лучевой терапии составляет около 7,5 – 8 недель. Дети с классической, крупноклеточной или анапластической медуллобластомой, получающие терапию по ветви НИТ 2000-BIS4 (M0, младше 4 лет) после 3 циклов терапии НИТ-SKK локальное облучение расширенного региона опухоли (поправка 7 от 5.12.05).

## **Паузы в облучении**

Допустимо увеличение общего времени облучения на 2 недели - в том случае, если оно проводится 4 раза в неделю вместо запланированных 5. В том случае, если паузы в облучении превысили допустимое протоколом время, необходимо сообщить об этом руководителю исследования. В том случае, когда по медицинским причинам облучение прерывается на срок больше 2 недель, необходимо связаться с руководителем исследования, чтобы выработать план продолжения терапии. В случае развития миелосупрессии со снижением числа лейкоцитов до значений  $> 1000/\mu\text{l}$  необходимо назначение препаратов G-CSF. При лейкопении (менее  $500/\mu\text{l}$ ) необходима консультация с руководителем протокола. По возможности нужно сокращать паузы в облучении. В том случае, если необходимы заместительные трансфузии, перерыв в облучении может быть только в том случае, когда требуется 2 и более трансфузии в течение 4 дней или 3 и более

- в течение 8 дней. В этих случаях также необходима консультация с руководителем исследования. Лучевая терапия может быть возобновлена, если количество тромбоцитов превышает 50.000/ $\mu$ l.

### **Общая доза / фракционирование**

#### ***Гиперфракционирование: суточная доза /доза 1 фракции***

Все пациенты облучаются дважды в день по 5 дней в неделю. Интервал между дневными сеансами облучения должен составлять от 6 до 8 часов. Все поля должны быть облучены в дозе 1,0 Gy за каждый сеанс. Необходимо учитывать, что во время облучения всего мозга, включая мозговые оболочки («шлем»), задняя черепная ямка может получить несколько большую, чем запланировано, дозу облучения. Поэтому необходимо учитывать это превышение дозы при расчете локальной дозы насыщения.

### **Планирование лучевой терапии (планируемый объём облучения, общая доза и фракционирование)**

#### **А) Медуллобластома**

**Таблица 1:** Планирование конвенционального фракционированного краниоспинального облучения, насыщения задней черепной ямки и первичного региона опухоли. Пациенты без метастазов (M0), возраст от 4 лет до 21 года, гистология – КРОМЕ анапластического и крупноклеточного варианта (см. таб. 5)

<i>Отдел ЦНС</i>	<i>Число фракций</i>	<i>Доза 1 фракции (1 раз в день)</i>	<i>Общая доза</i>	<i>Общая продолжительность (недели;дни)</i>
Головной мозг и спинальный канал	13	1,8 Gy	23,4 Gy	2;3
Задняя черепная ямка	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy	+ 3;2
<b>Всего</b>	<b>30</b>		<b>54,0 Gy (задняя черепная ямка)</b>	<b>6;0</b>

~~**Таблица 2:** План гиперфракционированного краниоспинального облучения. Пациенты без метастазов(M0), от 4 лет до 21 года.~~ ***Эта экспериментальная ветвь терапии закрыта с 31.12.06.***

**Таблица 3/1:** Планирование конвенционального фракционированного локального облучения расширенного региона опухоли. Первичная терапия: классическая, анапластическая и крупноклеточная медуллобластома (M0) после 3 курсов SKK-химиотерапии; десмопластическая и экстенсивно-нодулярная медуллобластома с остаточной опухолью после 3 курсов SKK-химиотерапии. Возраст пациентов от  $\geq 18$  месяцев до  $< 4$  лет.

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (1 раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели; дни)
Регион опухоли*	30	1,8 Gy	54 Gy	6;0
Всего	+ 17		<b>54,0 Gy</b>	<b>6;0</b>

\* план облучения должен основываться на компьютерной трёхмерной модели. Планируется облучение следующих объектов: послеоперационное ложе опухоли; регионы, инициально контактировавшие с опухолью (со страховочным отступом 2,0 см и соблюдением анатомических границ). При тесном соседстве опухоли и органов с высоким риском лучевого поражения необходимо пользоваться индивидуально подобранными лекалами полей. Общая доза облучения верхнего отдела спинного мозга не должна превышать 50,0 Gy.

**Таблица 3/2:** Планирование краниоспинального облучения с насыщением задней черепной ямки. Терапия раннего (менее 6 месяцев после окончания лечения, состоявшего только лишь из химиотерапии без облучения) локального рецидива без высокодозированной химиотерапии, возраст пациентов от  $\geq 18$  месяцев до  $< 4$  лет.

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (1 раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели; дни)
Головной мозг и спинальный канал	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3;0
Задняя черепная ямка	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy	+ 3;2
<b>Всего</b>	<b>32</b>		<b>54,0 Gy</b> <b>(задняя черепная ямка)</b>	<b>6;2</b>

**Таблица 3/3:** Планирование конвенционального локального облучения задней черепной ямки у больных с локальным рецидивом (развившимся более чем через 6 месяцев после окончания лечения, состоявшего только лишь из химиотерапии без облучения) и после высокодозированной химиотерапии. Пациенты без метастазов (M0), возраст от  $\geq 18$  месяцев до  $< 4$  лет.

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (1 раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели; дни)
Задняя черепная ямка	30	1,8 Gy	54 Gy	6;0

Лучевая терапия для пациентов с рецидивом, которые получали терапию по ветви ННТ2000-BIS4 после принятия поправки 7 от 05.12.05 с локальным облучением,

должна планироваться в индивидуальном порядке после консультации с руководителем исследования!

**Таблица 4:** План гиперфракционированного краниоспинального облучения и насыщения задней черепной ямки и метастазов. Пациенты с метастазами (МЕТ-НТ 2000-AB4-M2-4\*\*\*), возраст от 4 лет до 21 года.

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (дважды в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели;дни)
Головной мозг и спинальный канал	40	1,0 Gy	40,0 Gy	4;0
Задняя черепная ямка	+ 20	1,0 Gy	+ 20,0 Gy • 60 Gy	+2;0
Регион опухоли	+ 8 (+ 12 • 72)	1,0 Gy	8,0 Gy • 68,0 Gy (при остаточной опухоли* + 12,0 Gy • 72,0 Gy)	+ 0;4 (+ 1;1)
Спинальные метастазы	+ 10 • 50	1,0 Gy	+ 10,0 Gy • 50,0 Gy	+ 1;0
Супратенториальные метастазы	+ 28 • 68	1,0 Gy	+ 28,0 Gy • 68,0 Gy при остаточной опухоли** 72,0 Gy	+ 2;4
<b>Всего</b>	<b>68 (72)</b>		<b>68,0 Gy (72,0 Gy) (регион опухоли) 50,0 Gy (68,0/72,0 Gy) (метастазы)</b>	<b>6;4 (7;1)</b>

\* MRT после достижения кумулятивной дозы 54 Gy

\*\* в случае изолированного церебрального метастазирования и несомненного наличия остаточной опухоли после достижения кумулятивной дозы 54 Gy, можно проводить дальнейшее локальное облучение до кумулятивной дозы 72,0 Gy без страховочного отступа.

\*\*\*Не относится к stPNET (см. таб. 7)!

**Таблица 5:** Планирование краниоспинального облучения и насыщения задней черепной ямки, первичного региона опухоли и метастазов при:  
- отсутствии предшествовавшего гиперфракционированного облучения и



- медуллобластоме М1 (изолированное метастазирование в ликвор)

у пациентов в возрасте от 4 лет до 21 года (поправка 15 от 01.01.2008)

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (один раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели;дни)
Головной мозг и спинальный канал	22	1,6 Gy	35,2 Gy	4;2
Задняя черепная ямка	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy	+2;1
Метастазы	+ 8	1,8 Gy	+ 10,4 Gy	
<b>Всего</b>	<b>33</b>		<b>55,0 Gy</b> (задняя черепная ямка) <b>49,6 Gy</b> (метастазы); <b>при М1 не применяется насыщение</b>	<b>6;3</b>

**Таблица 6:** Планирование краниоспинального облучения и насыщения задней черепной ямки и метастазов у детей младше 4 лет

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (один раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели;дни)
Головной мозг и спинальный канал	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3;0
Задняя черепная ямка	+ 17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy (суммарно 54,6 Gy)	+3;2
Метастазы*	+ 14	1,8 Gy	+ 25,2 Gy (суммарно 49,2 Gy)	+2;4
<b>Всего</b>	<b>32</b>		<b>54,6 Gy</b> (задняя черепная ямка) <b>49,2 Gy</b> (метастазы)	<b>6;2</b>

\* при распространённом метастазировании необходима консультация с руководителем исследования

## В) Супратенториальные PNET

**Таблица 7:** Планирование облучения для пациентов с stPNET без метастазов (M0), возраст от 4 лет до 21 года.

Поправкой 4 от 13.01.05 и поправкой 10 от 05.12.05 заменено терапией MET-НIT 2000-AB4 ersetzt. Актуальная концепция радиотерапии (см. примечания к таблице 4):

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (дважды в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели;дни)
Головной мозг и спинальный канал	36	1,0 Gy	36,0 Gy	3;5
Регион опухоли	+ 30 • 66	1,0 Gy	+ 30 Gy • 66 Gy остаточная опухоль: 72 Gy	+3;0 +0;5
<b>Всего</b>	<b>66/72</b>		<b>66,0 / 72,0 Gy (регион опухоли)</b>	<b>6;5 (7;0)</b>

**Таблица 8:** Планирование облучения пациентов младше 4 лет с супратенториальными PNET без метастазов (M0) \*\*

Поправкой 4 от 13.01.05 и поправкой 10 от 05.12.05 заменено терапией MET-НIT 2000-BIS4 (старой версией от 13.01.05).

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (один раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели)
Головной мозг и спинальный канал	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3,0
Регион опухоли	+ 17		+ 30,6 Gy (суммарно 54,6 Gy)	+3,2
Остаточная опухоль*	+3	1,8 Gy	+5,4 Gy (суммарно 60,0 Gy )	+0,5
<b>Всего</b>	<b>66/72</b>		<b>66,0 / 72,0 Gy (регион опухоли)</b>	<b>6;5 (7;0)</b>

\* при наличии остаточной опухоли

\*\* показания см. гл. 12

**Таблица 9:** Планирование краниоспинального облучения и насыщения первичного региона опухоли у пациентов с stPNET и метастазами (M1-4), в возрасте от 4 до 21 года.

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (один раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели)
Головной мозг и спинальный канал	40	1,0 Gy	40,0 Gy	4;0
Регион опухоли	+ 28 • 68	1,0 Gy	+28,0 Gy • 68,0 Gy ост. опухоль* 72 Gy	+ 2;4 + 0;2
Супратенториальные метастазы	+ 20 • 60 + 12 • 72		метастазы 60,0 Gy ост. опухоль* 72 Gy	+ 2;0 + 1;1
Спинальные метастазы	+10 • 50	1,0 Gy	10,0 Gy • 50,0 Gy	+ 1;0
<b>Всего</b>	<b>68 / 72</b>		<b>68 / 72</b> <b>(регион опухоли)</b>	<b>6;4 / 7;1</b>
	<b>50</b>		<b>50,0 Gy (спин. метастазы)</b>	<b>5;0</b>
	<b>60 / 72</b>		<b>60 / 72 Gy</b> <b>(супратенториальные метастазы)</b>	<b>6;0 / 7;1</b>

\* MRT после достижения кумулятивной дозы 54 Gy

\*\* в случае изолированного церебрального метастазирования и несомненного наличия остаточной опухоли после достижения кумулятивной дозы 54 Gy, можно проводить дальнейшее локальное облучение до кумулятивной дозы 72,0 Gy без страховочного отступа.

**Таблица 10:** планирование краниоспинального облучения и насыщения первичного региона опухоли и метастазов при невыполненном ранее облучении (M1-4), аналог протокола HIT'91)

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (один раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели)
Головной мозг и спинальный канал	22	1,6 Gy	35,2 Gy	4;2
Регион опухоли	+ 11	1,8 Gy	+ 19,8 Gy (всего 55 Gy)	+ 2;1
Остаточная опухоль	+ 3	1,8 Gy	+ 5,4 Gy (всего 59,4 Gy)	+ 0;3
Метастазы	+ 8	1,8 Gy	+ 14,4 Gy (всего 49,6 Gy)	
<b>Всего</b>	<b>33 / (36)</b>		<b>55,0 / (59,4) Gy</b> <b>(регион опухоли)</b>	<b>6;3 / (7;1)</b>
	<b>30</b>		<b>49,6 Gy</b> <b>(метастазы)</b>	<b>6;0</b>

**Таблица 11:** Планирование краниоспинального облучения и насыщения региона опухоли и метастазов у детей младше 4 лет с PNET и метастазами (M1-4).

Отдел ЦНС	Число фракций	Доза 1 фракции (один раз в день)	Общая доза	Общая продолжительность (недели)
Головной мозг и спинальный канал	15	1,6 Gy	24,0 Gy	3;0
Регион опухоли	+17	1,8 Gy	+ 30,6 Gy (всего 54,6 Gy)	+ 3;2
Метастазы	+ 14	1,8 Gy	+ 25,2 Gy (всего 49,2 Gy)	+ 2;4
<b>Всего</b>	<b>32</b>		<b>54,6 Gy (регион опухоли )</b>	<b>6;2</b>
	<b>29</b>		<b>49,2 Gy (метастазы)</b>	<b>5;4</b>

### Планируемый объём / техника облучения

#### *Техника „шлема“*

Мозг с оболочками облучается с 2 противоположных параллельных полей (техника так называемого «шлема»). Особое внимание следует уделить точному охвату передней и средней мозговой ямки (Kortmann et al. 1994). Кроме того, нужно учитывать, что как височные доли, так и решётчатая пластинка должны полностью находиться в поле облучения. Задняя граница обоих полей облучения находится между 5-м и 6-м шейными позвонками. Лицевой череп должен быть экранирован при помощи индивидуально изготовленных защитных пластин.

#### *Спинальное поле облучения*

Спинальный канал облучают при помощи отдельных прямых дорзальных полей. Эти поля должны быть шириной около 5 – 6 см (без дополнительного расширения в сакральной области), и распространяться от каудального отдела обоих краниальных полей облучения до 2-го сакрального сегмента. У старших подростков длина указанных полей может не полностью покрыть протяжённость спинального канала; в таком случае нужно дополнительно облучить спинальный канал с 2 дорзальных полей. Определение нижней границы и ширины полей облучения в области дурального мешка должно основываться

на данных МРТ (проведённой во время диагностики и определении стадии) со страховочным отступом 1,0 см.

### ***"Стыковка" полей***

Необходимо внимательно следить за тем, чтобы на границе полей не было бы ни слишком высокой, ни слишком низкой дозы облучения. Для оптимального сопоставления полей облучения черепа с краниальной границей полей облучения спинального канала, поля облучения черепа при помощи поворота коллиматора устанавливаются параллельно дивергентному краю спинальных полей. Для нивелирования эффекта «пиковой дозы» в спинальной области нужно дважды сдвинуть зону соединения полей на 2 см в краниальном направлении с перерывом в 1 неделю. Альтернативой может служить ежедневное сдвигание на 3 мм. Важно помнить, что если у маленьких детей не удастся выполнить сдвигание суммарно на 4 см, можно ограничиться 1,5 см и отказаться от дальнейшего сдвигания полей.

### ***Насыщение задней черепной ямки***

Составление плана облучения должно основываться на распространённости опухоли, которую оценивают на основании данных предоперационной МРТ, которая также позволяет обозначить границы задней черепной ямки. Рекомендуется чётко обозначить намёт мозжечка и объём опухоли на симуляторе. Вся задняя черепная ямка под скатом черепа и Fissura occipitalis должна быть перекрыта полем облучения до кумулятивной дозы 60 Gy. Страховочный отступ над намётом должен составлять 1 см. Нижняя граница поля облучения лежит в межпозвонковом пространстве между C1 und C2. Тела позвонков должны быть полностью интегрированы в лучевое поле, для того, чтобы избежать в дальнейшем асимметричного роста. Рекомендуется трёхмерная модель планирования облучения, позволяющая защитить гипофиз и внутреннее ухо. Применение трёхмерной техники облучения Sie

erlauben eine Schonung von Hypophyse und Innenohr.

### ***Насыщение первичного региона опухоли (инфратенториальное расположение)***

Непосредственно вслед за насыщением задней черепной ямки следует насыщение первичного региона опухоли до суммарной дозы 68 Gy. Планируемый объём облучения планируют, исходя из данных КТ с контрастированием и T1-взвешенных изображений относительно размера опухолевого ложа и остаточной опухоли, необходимо добавлять 1 см страховочного отступа.

### ***Насыщение супратенториального первичного региона опухоли***

Планируемый объём облучения супратенториально расположенного первичного региона опухоли должен соответствовать опухолевому ложу и остаточной опухоли, границы

которых оцениваются при помощи послеоперационной КТ с контрастированием и T1-взвешенных изображений, необходимо добавлять 1 см страховочного отступа. В единичных случаях этот отступ может быть редуцирован до 5 мм, чтобы защитить "орган риска" (например, Chiasma opticum). Целевой объём облучается до достижения кумулятивной дозы 68 Gy. В том случае, если поле облучения граничит с органами риска, следует отказаться от страховочного отступа. При распространённой форме заболевания и, соответственно, большом планируемом облучении (более половины супратенториального объёма) допустимо не превышать кумулятивную дозу 60 Gy. Кумулятивная доза в зоне хиазмы и обоих зрительных нервах не должна превышать 60 Gy. Дальнейшее насыщение (от 68 до 72 Gy) проводится только при наличии остаточной опухоли. После достижения кумулятивных 54 Gy необходимо провести МРТ; несомненная остаточная опухоль должна быть облучена со страховочным отступом 5 мм (в случае прилегания "органов риска" – без страховочного отступа, так, чтобы их доза не превышала 60 Gy).

#### ***Насыщение интрацеребральных метастазов***

Планируемый объём облучения церебральных метастазов должен быть основан на данных КТ или МРТ, проведённой после химиотерапии и содержать страховочный отступ в 1 см. Этот объём должен получать облучение до достижения 60 Gy. В случае изолированных церебральных метастазов после достижения кумулятивной дозы 54 Gy необходимо провести контрольную МРТ. В том случае, если есть несомненная остаточная опухоль, следует продолжить насыщение до 72,0 Gy без страховочного отступа.

#### ***Насыщение спинальных метастазов***

В том случае, когда речь идёт о диффузном метастазировании, насыщающее облучение спинального канала должно продолжаться до достижения дозы 50 Gy. Изолированные метастазы должны получать насыщающее облучение до достижения 50 Gy со страховочным отступом в 1 см. Планируемый объём облучения рассчитывают, исходя из данных о распространении опухоли, полученных перед химиотерапией.

#### ***Спецификация дозы (ICRU-50)***

При использовании техники "шлем" облучение проводится с латеральных изоцентрических противоположных полей. Точка спецификации дозы находится в середине планируемого объёма (изоцентре). Спецификация дозы для полей спинального облучения находится в наиболее глубокой точке нижнего края тела позвонка, как правила, на уровне С7 и L5. Целевой объём облучения должен быть облучён в толерантной области 95% - 107%.

#### ***Укладка пациента для краниоспинального облучения***

Наибольшего внимания требует правильная укладка пациента – для достижения точного и воспроизводимого эффекта. Физиологические колебания оси позвоночника должны быть скомпенсированы (Vamberg et al. 1980). Во время облучения пациент должен лежать на животе лицом вниз на специальном столе. Для того, чтобы надёжно фиксировать передний отдел черепа, верхнюю часть туловища - вплоть до средне трети голени – изготавливаются специальные муляжи.

#### **Укладка пациента для насыщения задней черепной ямки и первичного региона опухоли**

При использовании этой техники облучение проводится в положении пациента на спине. Для достаточной фиксации пациента применяются специальные приспособления, в том числе маска для лица. Для достижения гарантированного точного воспроизводимого эффекта рекомендуется фотографировать уложенного и фиксированного пациента.

#### **Острые максимальные проявления токсичности во время лучевой терапии**

Во время облучения могут развиваться симптомы повышения внутричерепного давления – головная боль, тошнота, рвота. Эти проявления могут быть нивелированы или полностью купированы при помощи назначения низких доз дексаметазона (например, 3 x 1 mg/m<sup>2</sup>/сутки). В течение нескольких недель или месяцев после облучения у ребёнка может развиваться синдром сомнолентности и апатии, которые могут сопровождаться изменениями на ЭЭГ, но чаще всего они являются полностью обратимыми. Облучение черепа сопровождается алопецией, которая особенно выражена в зонах насыщения, и иногда рост волос восстанавливается не полностью. Умеренный лучевой дерматит и покраснение кожи быстро купируются регулярным нанесением пудры и крема, препятствующих зуду кожи.

#### **Контрольные исследования во время лучевой терапии**

Наряду с неврологическими контрольными обследованиями необходимо регулярно проводить исследование гемограммы (1 раз в неделю, при цитопении – дважды в неделю), для того, чтобы своевременно распознать угнетение гемопоэза после химиотерапии.

#### **Документация / контроль качества лучевой терапии**

Перед первым сеансом облучения необходимо документировать полную характеристику (верификацию) полей облучения и укладки пациента, каждую неделю необходимо фиксировать все передвижения лучевого поля. Необходимо сохранять симулятор каждого пациента после облучения.

Рекомендации по облучению эпендимомы ориентируются на рекомендации по облучению медуллобластомы и супратенториальной PNET. Существенные отличия от протокола HIT'91 касаются следующего:

- *включены эпендимомы II стадии согласно классификации ВОЗ*
- *у пациентов без метастазов (M0) не проводится облучение краниостинальной оси (независимо от локализации опухоли)*
- *редукция планируемого объёма облучения расширенного региона опухоли и в области задней черепной ямки*
- *гиперфракционированное облучение для детей старше 4 лет*
- *локальная эскалация дозы*
- *дальнейшее локальная эскалация дозы для улучшения локального контроля (стереотаксическая одномоментная радиотерапия)*

Исследовательский протокол подразумевает увеличение локального контроля и снижение негативного воздействия на окружающие здоровые ткани. Для того, чтобы достигнуть этой цели при метастатическом заболевании (M2/3), в гиперфракционированном режиме применяются различные максимально толерируемые кумулятивные дозы радиотерапии. Гиперфракционирование (2 x 1,0 Gy в сутки) применяется для того, чтобы одновременно достичь и биологически эффективной дозы в опухоли, и уменьшения поздних последствий облучения. Следует особенно строго придерживаться комплексных рекомендаций при облучении супратенториальной локализации и метастазов. У пациентов с проградентной формой заболевания следует ориентироваться на распространённость опухоли. Особого внимания требует облучение задней черепной ямки и насыщение при инфратенториальной локализации. Облучение шейного отдела спинного мозга не должно превышать дозы 50 Gy. В отдельных случаях, если необходимо, можно найти компромиссное решение между щадящим облучением шейного отдела спинного мозга и дозой насыщения, которая превышает 50 Gy.

### ***Сроки и длительность терапии***

У всех детей старше 4 лет с эпендимомой (M0) без метастазов и остаточной опухоли лучевая терапия должна начинаться через 2 недели (максимум через 4) после операции. У детей младше 4 лет с эпендимомой (M0) без остаточной опухоли, детей с эпендимомой (M0) с остаточной опухолью и у детей с метастатической эпендимомой вслед за операцией начинается химиотерапия. Если у пациента на фоне химиотерапии заболевание прогрессирует или в том случае, когда химиотерапия вынужденно прерывается из-за токсичности, облучение начинается сразу после восстановления гемопоеза. В остальном



при облучении эпендимомы можно ориентироваться на рекомендации относительно медуллобластомы (стр. 117).

### ***Паузы на облучении***

См. рекомендации для MB/PNET

### ***Суммарная доза/фракционирование (см. таб.12)***

#### ***Суточная доза и доза одной фракции***

Все пациенты получают облучение дважды в день 5 дней в неделю. Интервал между сеансами облучения должен составлять от 6 до 8 часов. Все поля облучаются в дозе 1 Gy за 1 сеанс. Если необходимо облучение краниоспинальной оси, следует придерживаться этих же правил.

### ***Планируемый объём и техника облучения***

#### ***Облучение первичного региона опухоли и задней черепной ямки***

Облучение при эпендимоме охватывает расширенный регион опухоли (а не всю заднюю черепную ямку). Планируемый объём облучения зависит от послеоперационного ложа опухоли и зоны дефекта, а также от наличия остаточной опухоли (эти данные предоставляет КТ или T1-взвешенные изображения МРТ с контрастированием) и должен учитывать страховочный отступ 2,0 см. Облучение должно проводиться по плану, разработанному компьютерной программой, использующей трёхмерное изображение. В том случае, если поле облучения граничит с органами риска (хиазма, гипофиз и др.), необходимо скорректировать страховочный отступ и ограничить радиационную нагрузку органа риска 60,0 Gy. Общая доза на шейный отдел позвоночника в середине C1 должна быть ограничена 50 Gy. От 68,0 до 72,0 Gy составляет доза облучения подтверждённой результатами КТ/МРТ остаточной опухоли со страховочным отступом 5 мм. В том случае, когда поля облучения граничат с органами риска (например, стволом мозга), радиотерапию проводят без страховочного отступа. При планировании облучения следует отдавать предпочтение компьютерной трёхмерной технике (так называемое конформное облучение).

#### ***Облучение первичного региона супратенториальной опухоли***

Планируемый объём облучения должен соответствовать размерам послеоперационного ложа, зоны дефекта и остаточной опухоли (если она есть), данные о которых получают при помощи КТ/МРТ с контрастированием и T1-взвешенных изображений. Страховочный отступ должен составлять 2 см. В отдельных случаях этот отступ может быть редуцирован до 5 мм, если есть необходимость защитить органы риска (например Chiasma opticum).

Этот объём облучается до достижения 68,0 Gy. Дальнейшее насыщение до 72 Gy происходит, если есть сохраняется остаточная опухоль. Для того, чтобы в этом убедиться, проводят МРТ после достижения 54,0 Gy. В случае подтверждения остаточной опухоли она должна получить дополнительное насыщение со страховочным отступом 5 mm до достижения кумулятивной дозы 72,0 Gy. В том случае, когда поля облучения граничат с органами риска (например, стволом мозга), радиотерапию проводят без страховочного отступа. При распространённом заболевании, требующем распространённого облучения (больше половины супратенториального объёма) допустимо ограничить общую дозу 60 Gy. Кумулятивная доза в области ствола мозга, хиазмы и обоих зрительных нервов должна составлять не более 60 Gy

*Насыщение при помощи стереотаксической терапии*

Стереотаксическая терапия была введена в предыдущий протокол в качестве существенной части лечения, для того, чтобы улучшить контроль остаточной опухоли. В том случае, когда на фоне начатого конвенционального или гиперфракционированного облучения остаточная опухоль продолжает персистировать, требуется насыщение при помощи стереотаксической радиохирургии. Общая доза должна быть ориентирована на распространённость опухоли и её локализацию. Необходимость добавочного (в данном случае стереотаксического) облучения при метастатическом поражении должна быть подтверждена. Решение о том, является ли для конкретного пациента стереотаксическая хирургия оптимальной терапевтической концепцией, должно приниматься коллегиально лучевыми терапевтами, нейрохирургами, нейрорадиологами и физиками совместно с руководителем исследования.

***Краниоспинальная ось (техника „илема“ и спинальные поля:*** см. MB/stPNET

***Насыщение солидных спинальных метастазов:*** см. MB/stPNET

**Укладка пациента, спецификация дозы, поддерживающая терапия, документация**  
см. MB/stPNET

**Таблица 12:** Планирование гиперфракционированного облучения для эпендимом II и III стадии согласно классификации ВОЗ

	Общая локальная доза/ “boost”	Разовая доза/ фракционирование	Общая краниоспинальная доза	Разовая доза / фракционирование
< 4 лет/ (M0), остаточная опухоль: +	54 Gy + СТРХ*	1,8 Gy 1 раз в день	0	0
> 4 лет/ (M0), остаточная опухоль: -	68,0 Gy	1,0 Gy 2 раза в день	0	0
> 4 лет/ (M0), остаточная опухоль: +	72,0 Gy + СТРХ*	1,0 Gy 2 раза в день	0	0
4 - 21 год, метастазы: +	регион опухоли 68,0 Gy; Остаточная опухоль 72,0 Gy; метастазы 50,0 Gy; + СТРХ*	1,0 Gy 2 раза в день	40,0 Gy	1,0 Gy 2 раза в день
< 4 лет, метастазы: +	55,0 Gy + СТРХ* 49,6 Gy (метастазы)	1,8 Gy 1 раз в день	35,2 Gy	1,6 Gy 1 раз в день

\* Стереотаксическая радиохирургия (одномоментная) или „second look“

### 14.3. Стереотаксическая радиохирургия НТТ 2000

Стереотаксическая радиохирургия (СТРХ) основана на принципе однократного конвергентного облучения небольших (менее 1 см) интракраниальных пространств с максимально возможной (прицельной) точностью – так, чтобы находящиеся в 1 – 2 мм от планируемого объёма облучения здоровые ткани практически не получали облучения. Стереотаксическая хирургия проводится при помощи гамма-ножа и специально модифицированного для этих целей линейного ускорителя. Условиями для такого предельно точного сфокусированного облучения являются стереотаксическая фиксация, конвергентное облучение и.

#### Определение системы координат

Обусловленная характеристиками пациента и опухоли система координат позволяет при помощи соответствующих компьютерных программ столь точно определить локализацию опухоли, что каждая точка на изображении, полученном с помощью МРТ, получает соответствующее координатное обозначение. Это позволяет провести инвазивное фиксирование в условиях местной анестезии при помощи 4 шурупов, вводимых в череп пациента, а затем – установить стереотаксическую рамку. В большинстве случаев седации не требуется, хотя в отдельных случаях требуется как минимум серьёзная седация, а

иногда - общая анестезия. Прицельное наведение лучей достигается при помощи дополнительной фиксации головы пациента. Благодаря коммерчески доступным стереотаксическим маскам возможно так называемое неинвазивное фиксирование.

### **Конвергентное облучение**

Благодаря этому методу достигается высокая доза облучения в опухоли, которая резко снижается за её границами – так что окружающие ткани практически не получают лучевой нагрузки. План облучения должен обеспечивать такую геометрию, при которой изменения изодозы во всех направлениях в области от 80% до 60% происходили бы на отрезке не более 2 мм, а в области между 80% и 40% - не более 8 мм.

### **Стереотаксическое планирование**

#### **Планируемый объём облучения**

Планируемый объём стереотаксического вмешательства после конвенционального или гиперфракционированного облучения охватывает - вне зависимости от первичного региона опухоли в задней черепной ямке или супратенториальном пространстве - только лишь остаточную опухоль без страховочного отступа. Определение планируемого объёма облучения зависит от локализации опухоли, оценка которой основана на данных МРТ.

#### **Ход операции**

Стереотаксическая радиохирургия может проводиться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. После инвазивного фиксирования и МРТ пациент отправляется назад в палату и проводит там остаток дня в ожидании облучения, которое проводится по заранее составленному плану. Сразу после этого удаляют стереотаксическую рамку, после чего пациента можно отпустить домой или, если это необходимо, оставить в клинике для наблюдения.

Общая доза СТРХ ориентирована на распространённость объёмного образования, локализацию и предшествовавшую радиационную нагрузку. Особого внимания требует величина планируемого объёма, поскольку чем больше целевой объём, тем больше интегральная доза в прилегающих участках здоровых тканей, что увеличивает вероятность побочных эффектов, наиболее опасным из которых является лучевой некроз. Дополнительно следует учитывать чувствительность к облучению хрусталика, хиазмы и самих зрительных нервов, а также шейного отдела позвоночника. В том случае, когда эти органы риска соседствуют с полем облучения, необходим особенно тщательный подход к планированию облучения с учётом толерируемой дозы органов риска и ограничение их лучевой нагрузки. Для определения дозы можно воспользоваться сведениями, приведёнными в разделе 3.1.3, посвящённом радиобиологическим аспектам облучения. После предшествующего конвенционального или гиперфракционированного облучения

аппликация 8 – 12 Gy на границу опухоли будет достаточной для достижения терапевтической изодозы путём СТРХ – тем самым будет достигнуто как улучшение локального контроля опухоли, так и защита здоровых тканей.

### **Планирование облучения**

При планировании стереотаксического облучения необходимо учитывать следующие факторы: планируемый объём облучения, минимальная и максимальная доза в указанном объёме, лучевая нагрузка окружающих здоровых тканей, в особенности структур, для которых критична доза облучения. Если применяется линейный ускоритель с циркулярным коллиматором, для оптимального распределения дозы необходимо как минимум 6 конвергирующих ротационных лучей. Объёмы неправильной формы нужно облучать с нескольких изоцентров, что позволяет достичь большего конформного эффекта. Применение конформирующих блоков или микро-мультилепестковых коллиматоров также позволяет модулировать дозу. Для документации стереотаксического облучения следует указывать следующие параметры: стереотаксические координаты, число изоцентров, число ротационных и неподвижных полей, индивидуальный угол наклона стола, коллиматор, общий объём облучения, дозу одной ротации и одного поля, дозу границы опухоли (терапевтическую изодозу границы опухоли), гистограмму распределения дозы в объёме облучения.

### **Возможные побочные эффекты**

Острые побочные эффекты в первую очередь обусловлены фокальным отёком мозга в облучённой области. Это может привести в той или иной степени к неврологическому дефициту, повышенному интракраниальному давлению и судорогам. Тем не менее, благодаря профилактическому назначению стероидов (см. ниже) настоящее время такие осложнения являются очень редкими (<1%). Кроме того, нельзя забывать о том, что в некоторых случаях радиогенное поражение может привести к некрозу, что потребует повторного назначения стероидов.

Для того, чтобы компенсировать обусловленный радиохирургическим вмешательством отёк мозга, рекомендуется использовать следующую схему назначения стероидов:

- вечером накануне сеанса СТРХ: 20 mg Dexamethason i.v.
- утром в день СТРХ: 20 mg Dexamethason i.v.
- вечером после СТРХ: 20 mg Dexamethason i.v.
- на ночь после СТРХ: 8 mg Dexamethason i.v. или per os каждые 4 часа до следующего утра. В зависимости от ситуации возможны иные схемы.

#### **14.4. Психологическая концепция облучения маленьких детей**

##### **Психологическая концепция планирования и проведения облучения маленьких детей (2,5 - 6 лет)**

Примечание переводчика: для достижения наилучших результатов облучения, которое продолжается в течение нескольких недель, ребёнку и его родителям необходим психологический комфорт, который обеспечивают врачи, сёстры, родители и психологи. Следует придерживаться национальных психологических рекомендаций по проведению облучения.

#### **Приложение A2. Планы химиотерапии**

**HIT 2000**

A2.1. Поддерживающая химиотерапия HIT 2000

A2.2. Химиотерапия HIT-SKK 2000

A2.2.1. Элемент E II S

A2.2.2. Элемент E III S

A2.2.3. Элемент E IV S

A2.A модифицированная терапия индукции MET-HIT 2000-BIS4

A2.3. Интравентрикулярные введения Mtx

A2.4. Высокодозированная терапия

<b>Предварительная инфузия:</b> 1200 мл/м <sup>2</sup> за 12 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	мл
+ 2,0 мл KCl 7,45% на 100 мл раствора		=	мл
+ 2,6 мл Са глюконат 10% на 100 мл раствора		=	мл
+ 1,2 мл MgSO <sub>4</sub> 20% на 100 мл раствора		=	мл
+ 10 мл <b>маннита</b> 20% на 100 мл раствора		=	мл
<b>Cisplatin (цисплатин)</b>	<b>70 мг/м<sup>2</sup> в</b>	=	мг
	<b>в 70 мл/м<sup>2</sup> NaCl 0,9% ,</b>	=	мл
<b>вводить 6 часов параллельно с инфузией, старт через 6 часов после начала гидратации, перед стартом:</b>			
<b>Маннит 20% раствор</b>	40 мл/м <sup>2</sup> струйно	=	мл
<b>CCNU (ломустин)</b>	<b>75 мг/м<sup>2</sup> per os</b>	=	мг
<b>Vcr (винкристин)</b>	<b>1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно (max. 2 mg)</b>	=	мг
При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): манит 20% 40 мл/м <sup>2</sup>		=	мл
При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в		=	мг
Антиэметики (Zofran 0,1 мг/кг или Navoban 0,2 мг/кг)		=	мг
<b>Завершающая инфузия:</b> 2400 мл/м <sup>2</sup> за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	мл
+ 2,0 мл KCl 7,45% на 100 мл раствора		=	мл
+ 2,6 мл Са глюконат 10% на 100 мл раствора		=	мл
+ 1,2 мл MgSO <sub>4</sub> 20% на 100 мл раствора		=	мл

### A2.2.1. Элемент E II S : Cyclophosphamid / Vincristin HIT-SKK 2000

Пациент: \_\_\_\_\_ дата рождения: \_\_\_\_\_

Масса тела: \_\_\_\_\_ кг. Длина тела: \_\_\_\_\_ см. Площадь поверхности: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

День 1:

**Vcr (винкристин): 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в (максимум 2,0 мг) = \_\_\_\_\_ мг Vcr**

Mesna (уромитоксан): 250 мг/м<sup>2</sup> в/в перед введением циклофосфамида = \_\_\_\_\_ мг Mesna

Дни 1, 2 и 3:

**CP (циклофосфамид): 800 мг/м<sup>2</sup>/сутки = \_\_\_\_\_ мг CP**

вводить 1 час параллельно с инфузией, в 100 мл/м<sup>2</sup> NaCl 0,9% = \_\_\_\_\_ мл NaCl 0,9%

Mesna \*: 750 мг/м<sup>2</sup>/сутки = \_\_\_\_\_ мг Mesna

Инфузия: 3000 мл/м <sup>2</sup> за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	мл
---	---	----

+ 250 mg Mesna на 1000 мл	=	мл
---------------------------	---	----

+ 30 ml KCl 7,45% на 1000 мл	=	мл
------------------------------	---	----

**Дни 1, 2, 3 и 4: интравентрикулярные введения Mtx (метотрексат) - см. A.2.3.**

**NB: см. рекомендации по терапии, модификации дозы в зависимости от возраста и проявлений токсичности, а также по сопроводительной терапии!**

\*Альтернативная схема введения уромитексана (Mesna): болюсные введения в час 0, 4 и 8 в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>. Кроме того, возможно применение уромитексана per os.

При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): фуросемид 0,5 мг/кг в/в	=	мл
--	---	----

При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в	=	мг
--	---	----

Антиэметики (Zofran 0,1 мг/кг или Navoban 0,2 мг/кг)	=	мг
--	---	----



**2000**

Пациент: \_\_\_\_\_ дата рождения: \_\_\_\_\_

 Масса тела: \_\_\_\_\_ кг. Длина тела: \_\_\_\_\_ см. Площадь поверхности: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>
**День 1: Vincristin + HD-Methotrexat**

<b>Vcr (винкристин)</b>	<b>1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в (максимум 2,0 мг)</b>	=	МГ
<b>Mtx (метотрексат)</b>	<b>5000 мг/м<sup>2</sup> в/в</b>	=	МГ
	(после защелачивания мочи* до pH ≥ 7,0)	=	МГ
	<b>1/10 дозы Mtx вводить 30 минут</b>	=	МГ
	<b>в 60 мл/м<sup>2</sup> глюкозы 5%</b>	=	МЛ
	<b>9/10 дозы Mtx вводить 23½ часа</b>	=	МГ
	<b>в 3000 мл/м<sup>2</sup> глюкозы 5% + NaCl 0,9% = 1:1</b>	=	МЛ
	<b>+ 60 мл соды 8,4% на 1000 мл</b>	=	МЛ
	<b>+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл</b>	=	МЛ

**Дни 1 и 2: интравентрикулярные введения Mtx (метотрексат) - см. A.2.3**
**День 2: введения лейковорина по схеме**

<b>LCV (лейковорин)</b>	<b>15 мг/м<sup>2</sup> в/в (10 мг = 20 мл)</b>	=	МГ
			МЛ
Часы: 42, 48, 54, 60, 66, 72	<b>15 мг/м<sup>2</sup> per os (1 таблетка = 15 мг)</b>	=	МГ
			таблеток

Концентрация Mtx (так называемый Mtx-Spiegel): часы 24, 36, 42, 48, 5; введение лейковорина - по схеме; при задержке выведения Mtx – дальнейший контроль и продолжение введений лейковорина.

**Дни 2 и 3: завершающая инфузия в течение 48 часов или до Mtx-Spiegel < 0,25**
**μ mol/L**

<b>Завершающая инфузия: 2000 мл/м<sup>2</sup> за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)</b>	=	МЛ
<b>+ 60 мл соды 8,4% на 1000 мл</b>	=	МЛ
<b>+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл</b>	=	МЛ

**NB: см. рекомендации по проведению терапии!**

*Защелачивание мочи перед введением Mtx, до pH мочи > 7,0:	сода 8,4 % 200 мл/м <sup>2</sup> /час в 60 мл/м <sup>2</sup> глюкозы 5%	=	МЛ
		=	МЛ
при pH мочи < 7,0 и Mtx-Spiegel < 0,4 μmol/L:	сода 8,4 % 40 мл/м <sup>2</sup> за 30 минут в 40 мл/м <sup>2</sup> глюкозы 5%	=	МЛ
		=	МЛ
при повторном pH мочи < 7,0	добавить в инфузию 10 мл соды 8,4% на 500 мл раствора	=	МЛ
		=	МЛ
При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): фуросемид 0,5 мг/кг в/в		=	МЛ
При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в		=	МГ
Антиэметики (Zofran 0,1 мг/кг или Navoban 0,2 мг/кг)		=	МГ

2000

**Правила введения лейковорина (LCV) в зависимости от концентрации метотрексата (Mtx-Spiegel)**

Час	Нормальное значение Mtx-Spiegel	доза LCV (мг/м <sup>2</sup> )
24	< 150	
36	< 3	
42	≤ 1	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,25	15

Если к 54-му часу от начала введения Mtx его содержание достигнет должного уровня или окажется ниже его, то дальнейшее измерение его концентрации не требуется, но введения LCV нужно продолжать по плану до 72-го часа.

**Отклонения от нормальных значений содержания метотрексата.**

Что делать, если концентрация метотрексата в 42-й час или позже находится выше области нормальных значений:

- введения лейковорина нужно производить каждые 6 часов, для определения нужной дозы LCV следует использовать диаграмму (см. ниже); если к нужному моменту значение Mtx-Spiegel ещё не известно, следует ориентироваться на предыдущий результат, полученный за 6 часов до введения очередной дозы LCV;
- если Mtx-Spiegel к 42-му часу или позже составляет более 5 µmol/l, дозу LCV следует рассчитывать по следующей формуле:

$$\text{Лейковорин [mg]} = \text{концентрация Mtx [µmol/l]} \times \text{масса тела [kg]}$$

**Внимание:** в том случае, если необходимая доза LCV составляет > 20 mg/kg, его следует вводить в течение часа (обусловлено высоким содержанием Ca)

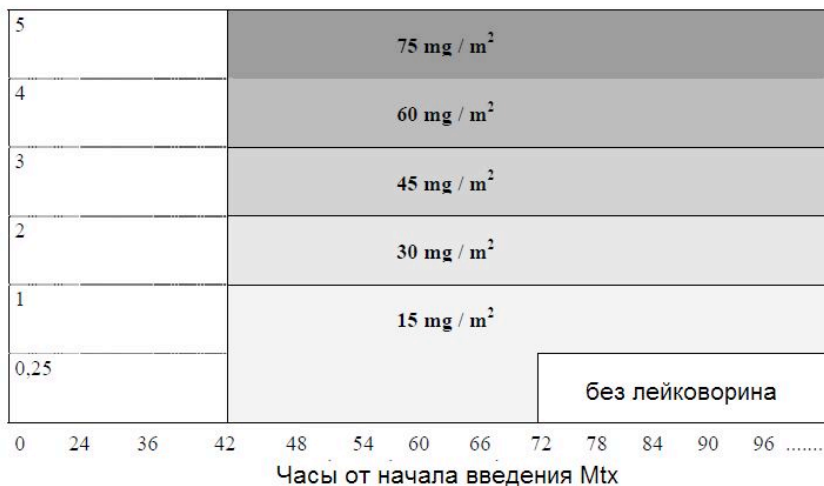
- защелачивание мочи до значений  $\geq 7,0$  следует форсировать путём увеличения объёма инфузии до 4500 мл/м<sup>2</sup>/сутки, строго соблюдая баланс жидкости;
- при снижении показателя pH мочи до значений < 6,0: сода (1 ммоль/кг) + дистиллированная вода (1мл/кг), вводить в течение 30-60 минут;
- продолжать измерение Mtx-Spiegel и введение LCV каждые 6 часов до тех пор, пока Mtx-Spiegel не снизится до 0,25 µmol/l.

Если концентрация метотрексата к 24-му часу находится выше области нормальных значений, то просто нужно повторить это исследование в 36-й час; если же и в этот момент Mtx-Spiegel превышает нормальные значения, введения лейковорина и

форсированное защелачивание мочи нужно начинать немедленно. Для определения дозы лейковорина следует руководствоваться приведённой ниже диаграммой.

Диаграмма 1: доза лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата

Mtx мкмоль/л



### Нарушения выведения метотрексата почками

Нарушение функции почек, обусловленное продлённым выведением Mtx, является серьёзной ситуацией, требующей неотложного вмешательства. Эту ситуацию можно предвидеть, если в первый день введения метотрексата отмечается следующее:

- pH мочи меньше 6,0
- увеличение содержания креатинина сыворотки на 50% и более по сравнению с исходным
- значительная редукция диуреза несмотря на терапию препаратами фуросемида
- концентрация Mtx к 24-му часу превышает нормальные значения.

Угрожающими клиническими симптомами являются рвота, начавшаяся в течение первых 24 – 48 часов экспозиции Mtx, диарея с окрашиванием кишечного содержимого в жёлтый цвет из-за присутствия большого количества метотрексата, и неврологические симптомы (дезориентация, нарушение зрения, судороги).

При нарушении экскреции метотрексата его концентрацию в сыворотке можно достаточно быстро и эффективно снизить при помощи назначения карбоксипептидазы (CPD-G2). Этот бактериальный фермент быстро гидролизует Mtx до формы неактивного метаболита (DAMPA: 2,4-диамино-N<sup>10</sup>-метилптерозиную кислоту). Необходимо помнить, что CPD-G2 не проникает через гемато-энцефалический барьер.

### A2.2.3. Элемент E IV S : Carboplatin / Etoposidphosphat HIT-SKK 2000

Пациент: \_\_\_\_\_ дата рождения: \_\_\_\_\_

Масса тела: \_\_\_\_\_ кг. Длина тела: \_\_\_\_\_ см. Площадь поверхности: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

<b>Предварительная инфузия:</b> 800 мл/м <sup>2</sup> за 8 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	мл
+ 20 мл KCl 7,45% на 1000 мл раствора		=	мл
+ 10 мл MgSO <sub>4</sub> 20% на 1000 мл раствора		=	мл
+ 100 мл <b>маннита</b> 20% на 1000 мл раствора		=	мл
<b>Carboplatin</b> (карбоплатин)	<b>200 мг/м<sup>2</sup></b> в	=	мг
	в 40 мл/м <sup>2</sup> NaCl 0,9% ,	=	мл
	<b>вводить 1 час параллельно с инфузией, старт через 1 час после начала инфузии</b>		
<b>Etoposid (вепезид)</b>	<b>150 мг/м<sup>2</sup></b> в 100 мл NaCl 0,9% через 30' после карбоплатина	=	мг
<b>Завершающая инфузия:</b> 1600 мл/м <sup>2</sup> за 16 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	мл
+ 10 мл магнезии 20% на 1000 мл		=	мл
+ 20 мл KCl 7,45% на 1000 мл		=	мл

**Дни 1, 2, 3 и 4:** интравентрикулярные введения Mtx, см. A.2.3

**NB:** см. рекомендации по терапии, модификации дозы в зависимости от возраста и проявлений токсичности, а также по сопроводительной терапии!

При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в	=	мг
Антиэметики (Zofran 0,1 мг/кг или Navoban 0,2 мг/кг)	=	мг

## A2.A Модифицированная терапия индукции

MET-HIT 2000-BIS4

Только для детей с медуллобластомой M1-M4 младше 4 лет (поправка 9 от 05.12.05 и поправка 14 от 01.04.07); терапия должна проводиться только в центрах, обладающих достаточным опытом!

Пациент: \_\_\_\_\_ дата рождения: \_\_\_\_\_

Масса тела: \_\_\_\_\_ кг. Длина тела: \_\_\_\_\_ см. Площадь поверхности: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

Только для детей с медуллобластомой M1-M4 младше 4 лет (поправка 9 от 05.12.05 и поправка 14 от 01.04.07)

день 1	день 2	день 3	день 4	день 6	день 15	день 15*	день 16*
Mtx 2 mg	Mtx 2 mg	Mtx 2 mg	Mtx 2 mg			Mtx 2 mg	Mtx 2 mg
интравентр.	интравентр.	интравентр.	интравентр.			интравентр.	интравентр.
Cisplatin	Etoposid	Etoposid				Methotrexat	
3,5 mg/kg	4 mg/день	4 mg/день				5 g/m <sup>2</sup>	
введение 6 часов	введение 1 час	введение 1 час				введение 24 часа	
Vincristin	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid			Vcr	Leucovorin	
0,05 mg/kg (max. 2 mg)	65 mg/kg	65 mg/kg			0,05 mg/kg (max. 2mg)	15 mg/m <sup>2</sup>	
	введение 3 часа	введение 3 часа				6 раз каждые 6 часов	
	Mesna болюс	Mesna болюс		старт GCSF		4 дня паузы GCSF	
	25 mg/kg	25 mg/kg				(пауза в дни 14-17, из-за в/в HDMtx в день 15)	
	+ 65 mg/kg/сутки	+ 65 mg/kg/сутки					
	введение 24 часа	введение 24 часа					

\* при недостаточном восстановлении гемопозза (> 500 гранулоцитов в 1 мкл), инфекционных осложнениях, увеличении содержания трансаминаз в полтора раза больше нормы можно увеличить интервал между I и II частями блока до 22 дней, то есть отложить введение Vcr и Mtx. В том случае, если к 22-му дню число гранулоцитов будет составлять менее 500 в мкл, дальнейшую терапию необходимо будет обсудить с руководителем исследования. Минимальный интервал между внутривенным Mtx и началом следующего цикла составляет 14 дней.

### Облигатное введение G-CSF:

Дозы: 5 µg/kg подкожно (или внутривенно) в дни 6 – 13, затем пауза до 18-го дня (так как в 15-й день вводится Mtx внутривенно, затем возобновление введений в прежней дозе до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит значения 500 в 1 мкл. Минимальный интервал между введением препаратов G-CSF в 13-й день и началом введения Mtx в 15-й день должен составлять 48 часов. Возобновление введений препаратов G-CSF с 18-го дня можно начинать только в том случае, если содержание Mtx в сыворотке составляет <0.25 µmol/l, в противном случае возобновление терапии G-CSF следует отложить до того момента, когда будет достигнута указанная концентрация <0.25 µmol/l. **Лейковорин необходимо начинать вводить с 36-го часа от начала введения Mtx:** 6 введений каждые 6 часов, дальнейшие введения – по содержанию Mtx в сыворотке (см. диаграмму). **Минимальный интервал между блоками составляет 4 недели (день 29 = день 1).** При неполном восстановлении клинического состояния или лабораторных данных (опасность печёночной токсичности и вено-окклюзивной болезни) интервал должен составлять не менее 5 недель (день 36 = день 1); необходимо постоянное внимательное наблюдение и контроль лабораторных параметров. После I блока необходимо произвести забор стволовых клеток: доза G-CSF с I дня восстановления лейкоцитопоза увеличивается до 10 µg/kg/сутки, его нужно вводить либо внутривенно

длительным введением (в течение 24 часов), либо дважды в день по 5 µg/kg подкожно или внутривенно (раздел 13.8)

## Модифицированная терапия индукции (продолжение) MET-HIT 2000-BIS4

**NB! при опасности развития отёка мозга необходимо уменьшить объём инфузии.**

При повышении внутричерепного давления до или во время = МГ  
химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в

### ДЕНЬ 1:

Инфузия: 1500 мл/м <sup>2</sup> за 12 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	мл
+ 2 мл KCl 7,45% на 100 мл	=	мл
+ 1,2 мл магнeзии 20% на 100 мл	=	мл
+ 2,5 мл глюконата Ca 10% на 100 мл	=	мл
+ 10 мл маннита 20% на 100 мл	=	мл
<b>Vcr (винкристин)</b>	<b>0,05 mg/кг в/в струйно (max. 2 mg)</b>	= МГ
<b>Cisplatin (цисплатин)</b>	<b>3,5 мг/м<sup>2</sup> в</b>	= МГ
	в 70 мл/м <sup>2</sup> NaCl 0,9% , <b>вводить 6 часов</b> параллельно с инфузией, <b>старт через 6 часов</b> после начала <b>гидратации</b> , перед стартом:	= мл
<b>Маннит 20% раствор</b>	<b>40 мл/м<sup>2</sup> струйно</b>	= мл
<b>Mtx (метотрексат) интравентрикулярно 2 мг – см. A2.4</b>		
Инфузия: 1500 мл/м <sup>2</sup> за 12 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	мл
+ 2 мл KCl 7,45% на 100 мл	=	мл
+ 1,2 мл магнeзии 20% на 100 мл	=	мл
+ 2,5 мл глюконата Ca 10% на 100 мл	=	мл
+ 10 мл маннита 20% на 100 мл	=	мл

## Модифицированная терапия индукции MET-HIT 2000-BIS4 .

(продолжение) ДНИ 2 и 3:

VP-16 (этопозид)	4 мг/кг	=	МГ
	в 10 мл/кг NaCl 0,9%, вводить 1 час	=	МЛ
СР (циклофосфамид)	65 мг/кг	=	МГ
	в 100 мл/м <sup>2</sup> NaCl 0,9%, вводить 1 час, параллельно с инфузией, перед стартом:	=	МЛ
MESNA	25 мг/кг в/в болюс, затем		МГ
	65 мг/кг/сутки (добавить в инфузию)		МГ
<b>Mtx (метотрексат) интравентрикулярно 2 мг – см. А2.4</b>			
Инфузия: 3000 мл/м <sup>2</sup> за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)			
+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл			
+ MESNA 22 мг/кг/1000 мл			

Сульфат магния per os с 2-го по 21-й день: 5 ммоль/день, т.е. по 1,2 грамма в сутки

**ДЕНЬ 4: Mtx (метотрексат) интравентрикулярно 2 мг – см. А2.4**

через 24 часа после окончания введения СР (циклофосфамида)

С 6-го дня G-CSF 5 µg/kg (NB! пауза с 14-го дня, см. 13.5.1, минимальный интервал между введением препаратов G-CSF в 13-й день и началом введения Mtx в 15-й день ≥ 48 часов) = \_\_\_\_\_ МКГ

При необходимости получить информацию о следующих главах - см. оригинальный немецкий текст:

**15. Административные вопросы**

**16. Статистика**

**17. Документы исследования**

**18. Сопроводительные исследования.**

**19. Обзор литературы**

Далее см:

**20. ПРИЛОЖЕНИЯ**

**А1. Обзор терапии для пациентов разных групп**