

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «29» ноября 2016 года
Протокол № 16

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГЕПАТОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	5
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	12
Показания для госпитализации	17
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	17
Диагностика и лечение на стационарном уровне	17
- хирургическое лечение	33
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	37
Сокращения, используемые в протоколе	49
Список разработчиков протокола	50
Конфликта интересов	50
Список рецензентов	50
Список использованной литературы	51

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ - 10		МКБ - 9	
Код	Название	Код	Название
C22.2	Гепатобластома	50.12	Открытая биопсия печени
C22.0	Гепатоцеллюлярная карцинома	50.19	Другие диагностические манипуляции на печени
		50.20	Резекция поврежденных участков печени
		50.22	Частичная резекция печени
		50.30	Лобэктомия печени
		50.40	Полное удаление печени
		50.50	Трансплантация печени
		50.90	Другие операции на печени
		34.03	Хирургическое лечение легочных метастазов

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г.

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, детские онкологи/гематологи хирургии.

5. Категория пациентов: дети и подростки до 18 лет.

6. Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение:

- **Гепатобластома** - злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся в раннем детском возрасте.

Примечание*: Гепатобластома чаще встречается у лиц с семейным полипозом толстого кишечника и синдромом Beckwith Wiedemann, что указывает на возможные изменения в 5 и 11 хромосомах.

Возрастное распределение гепатобластомы, отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение мальчиков/девочек составляет от 1,5:1 до 2:1.

Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

- **Гепатоцеллюлярная карцинома** – это злокачественная опухоль печени, развивающаяся из гепатоцитов.

Эта опухоль гистологически аналогична гепатоцеллюлярной карциноме взрослых, хотя тяжелый цирроз непораженной опухолью части печени у детей встречается реже. Опухоль инвазивна и, как правило, многоочаговая. В отличие от гепатобластом, эти опухоли часто «пропитаны» желчью. Признаков экстрамедуллярного гемопоэза обычно нет. К характерным гистологическим особенностям гепатоцеллюлярных карцином относятся большие опухолевые клетки, широкие трабекулы, гигантские опухолевые клетки и выступающие ядра. Ко времени постановки диагноза обычно уже имеются метастазы карциномы в региональные лимфоузлы, легкие и иногда в кости.

Гепатоцеллюлярная карцинома у детей нередко имеет связь с вирусом гепатита, средний возраст 9—10 лет.

8. Классификация [A1]:

Типы гепатобластомы:

Гепатобластома представляет собой эмбриональную опухоль, содержащую эпителиальную паренхиму печени и/или мезенхимальные компоненты (эпителиальные типы и смешанные эпителиальные и мезенхимальные типы). Согласно классификации эпителиальных компонентов существует 4 основных гистологических подтипа, где 2 смешанных подтипа определяются наличием или отсутствием тератоидных характеристик. Эпителиальные подтипы часто смешаны, но в каждом из них могут содержаться опухолевые клетки.

I – Эпителиальная морфология, подтипы:

A – Фетальный – Опухолевые клетки меньше гепатоцитов в прилегающей части печени, имеют низкий ядерно-цитоплазматический коэффициент, минимальный ядерный плеоморфизм и маленькие ядрышки. Митозы обнаружаются редко. Фетальные клетки образуют узкие клеточные столбики, которые часто содержат каналцы и определенные синусоиды или мозаичные пластины. Фетальные клетки могут содержать избыточный липид или гликоген или иметь гранулярную эозинофильную или амфофильную цитоплазму. Если 100%

опухоли состоит из этого типа эпителиальных клеток, используется термин «фетальная гистология». Могут обнаруживаться центральные, подобные венам, сосуды, но желчные протоки не являются характерным признаком фетальной гепатобластомы.

В – Эмбриональный – опухолевые клетки имеют более высокий ядерно-цитоплазматический коэффициент и скудную базофильную цитоплазму в отличие от цитоплазмы при фетальной гепатобластоме. Ядра клетки имеют более грубый хроматин и четко выраженные ядрышки. Митозы обнаружаются часто. Эмбриональные клетки встречаются в пластиах или трабекулах различной толщины. Иногда они теряют когезивность и все особенности строения эпителия. Они могут формировать дольки, трубочки или псевдорозетки, напоминая зачаточные протоки печени 6-недельного эмбриона.

С – Макротрабекулярные – термин, который означает повторяющееся расположение фетальных и/или эмбриональных опухолевых клеток в клеточных столбиках или пластинах. Размер опухолевых клеток может превышать размер здоровых клеток печени и может напоминать злокачественные клетки гепатоцеллюлярной карциномы.

Д – Мелкоклеточная недифференцированная гепатобластома – ранее была определена как анапластическая гепатобластома. Состоит из пластов свободно связанных, почти монотипических клеток со скудной цитоплазмой и высокой скоростью митоза. Опухолевые клетки в основном круглые или овальные, но в некоторых участках они могут быть веретенообразными. В гепатобластоме, состоящей полностью из мелких недифференцированных клеток, также могут встречаться мелкие клетки слабой дифференциации в незначительных количествах, как второстепенные элементы в других подтипах гепатобластомы («фокальная анаплазия»).

II – Смешанная эпителиальная и мезенхимальная морфология, подтипы:

А – смешанный рисунок/картина без тератоидных черт – гепатобластома характеризуется комбинацией фетальных и эмбриональных эпителиальных структур, смешанных с незрелыми мезенхимальными компонентами. Остеоидподобная ткань является общей характерной чертой этих опухолей.

В – смешанный рисунок с тератоидными чертами, которая относится к гематобластоме, содержащей в дополнение к эпителиальным и незрелым мезенхимальным компонентам различные комбинации чужеродных тканей, таких как хрящи, скелетные мышцы, клетки желудочно-кишечного типа и плоские клетки эпителия и клетки, вырабатывающие меланин.

III – Гепатобластома без дополнительных особенностей:

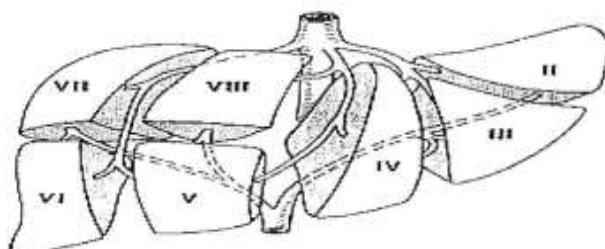
Эта категория включает редкие формы гепатобластомы, которые вследствие их нетипичной гистологической картины не могут быть отнесены к одному из стандартных подтипов.

Известен один гистологический подтип **гепатоцеллюлярной карциномы** – фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома. Данный вариант характеризуется

наличием глубоко эозинофильных гепатоцитов, окруженных избыточным количеством фиброзной стромы, которая разделяет эпителиальные клетки на узелки. У взрослых эта форма гепатоцеллюлярной карциномы обычно высоко «резектабельна» и прогноз лучше, чем при других типах опухолей. Хотя данный вид гепатоцеллюлярной карциномы и встречается у детей, однако в детском возрасте о благоприятном прогнозе говорить, к сожалению, не приходится.

Примечание*: Хирургическая анатомия печени - анатомически правая и левая части печени отделены (так называемые правая и левая половины печени). Каждая часть разделена на два сектора. Левая половина печени состоит из левого латерального сектора (сегменты Куино 2 и 3) и левого медиального сектора (сегменты Куино 4 и левая часть 1). Правая половина печени – из правого заднего сектора (сегменты Куино 6 и 7) и правого медиального сектора (сегменты Куино 5 и 8, а также правая часть 1), (смотреть Рисунок 1).

Рисунок 1.



Стадирование. Наиболее распространены две системы стадирования опухолей печени: европейская дохирургическая — PRETEXT и североамериканская постхирургическая - POSTTEXT (Таблица 1). Изначально эти системы были разработаны для гепатобластомы, затем стали применяться также и при гепатоцеллюлярном раке печени и саркомах печени. Критерии POSTTEXT аналогичны системе PRETEXT.

Таблица 1. До- и постхирургическое стадирование:

Стадии	Дохирургическая (PRETEXT)	Постхирургическая
I	Поражен только 1 сектор печени, прилежащие 3 сектора свободны от опухоли	Нет метастазов, опухоль полностью удалена
II	Поражены 2 сектора печени, два соседних сектора свободны	Нет метастазов; большая часть удалена, оставлена резидуальная опухоль (позитивный край, разрыв опухоли, распространение опухоли во время операции)
III	Поражены 3 соседних сектора печени или 2 несоседних, один сектор или 2 несоседних свободны от опухоли	Нет отдаленных метастазов; нерезектабельна или рефекционирована с оставлением макроскопической опухоли, или позитивные узлы
IV	Опухоль поражает все 4 сектора печени, нет свободных от опухоли секторов	Отдаленные метастазы вне зависимости от поражения печени

Система PRETEXT была дополнена в 2005 г. (табл.2) в основном за счет уточнения экстрапеченочного распространения опухоли. Были добавлены новые критерии: вовлеченность хвостатой доли, разрыв опухоли, асцит, прямое врастание в желудок или диафрагму, фокальность опухоли, вовлечение лимфоузлов, отдаленные метастазы и поражение сосудов. Включение дополнительных критериев позволяет стратифицировать пациентов по группам риска. Эта система в настоящее время применяется не только в протоколах SIOP (International Society of Pediatric Oncology), COG (Children's Oncology Group) и JLTC (Japanese Liver Tumor Group).

Категории по PRETEXT - поражение секторов печени (смотреть рисунки 1, 2, 3).

- **PRETEXT I** один сектор поражен; три смежных сектора не поражены опухолью;
- **PRETEXT II** два сектора поражены; два смежных сектора не поражены;
- **PRETEXT III** три сектора или два несмежных сектора поражены; один или два несмежных сектора поражены;
- **PRETEXT IV** секторы, не пораженные опухолью, отсутствуют; все четыре сектора поражены.

Определение распространения опухоли до лечения [A1]

- R – право;
- L – лево;
- V= Полая вена и/или главные венозные ветви (Кавальные соединения);
- P= Воротная вена и/или главные венозные ветви (Прикорневая);
- E= Внепечёночное, за исключением внепечёночных V и P (редкие);
- M= Отдаленные метастазы (в большинстве случаев в легкие).

Рисунок 2. Схематическое и анатомическое разъяснения стадирования гепатобластомы:

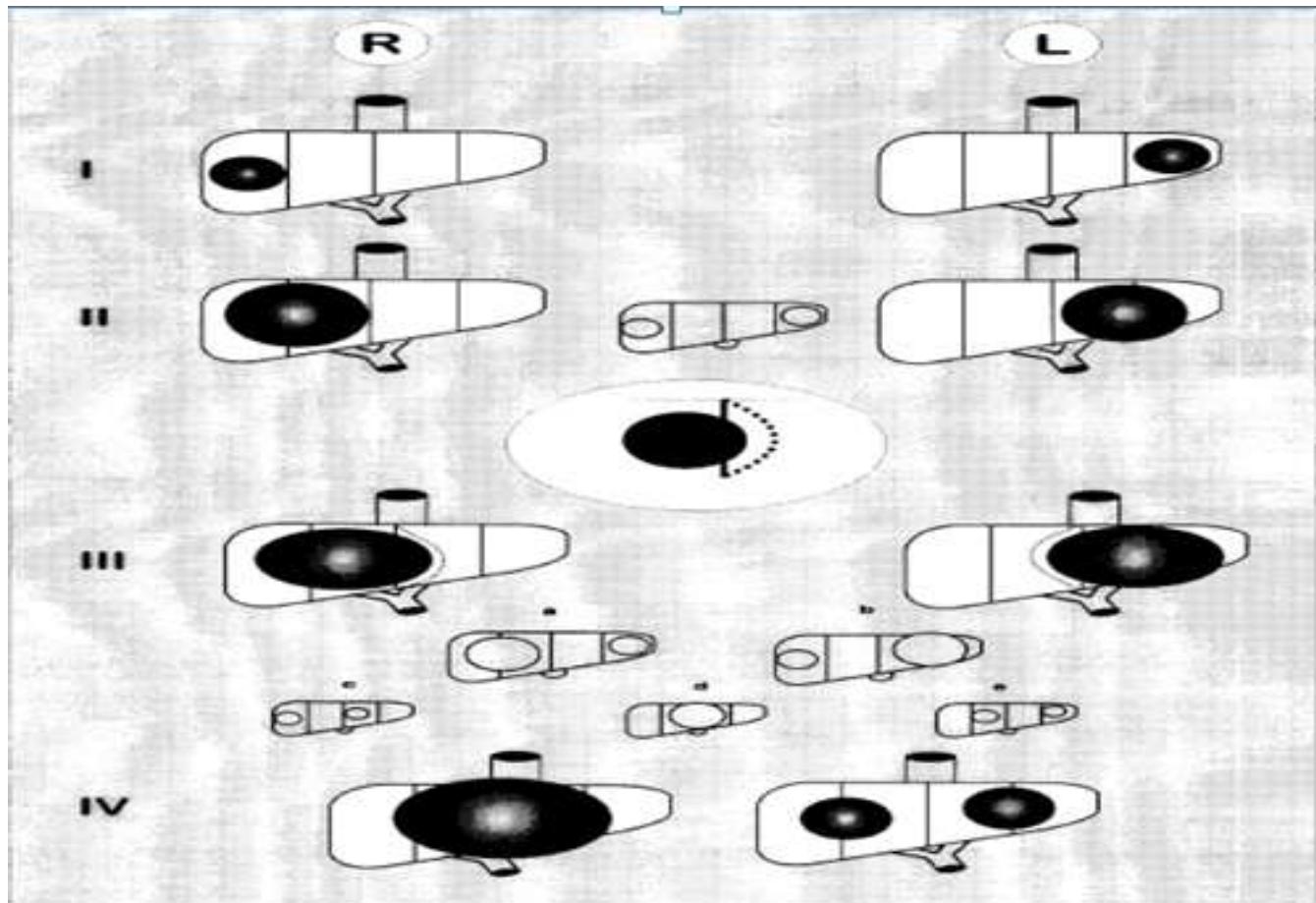
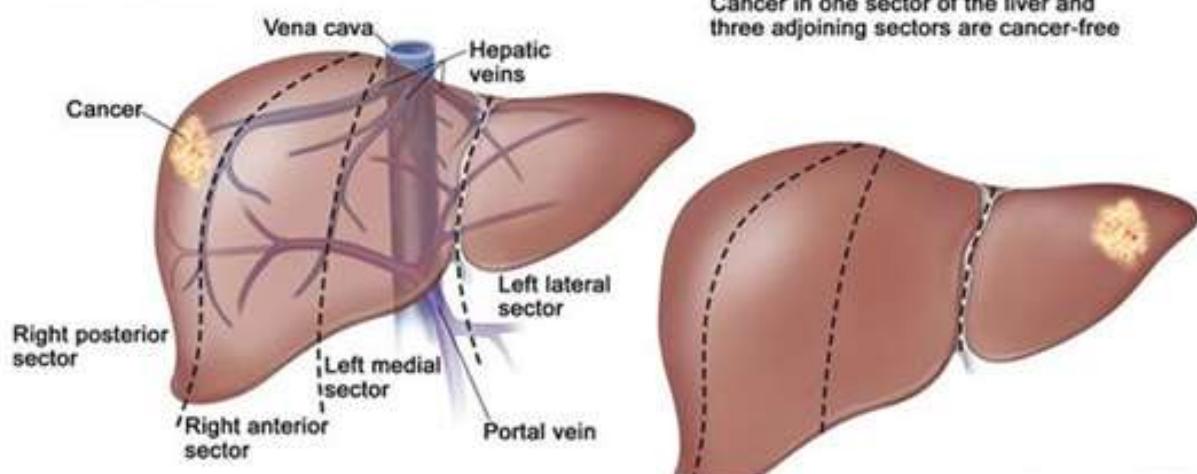
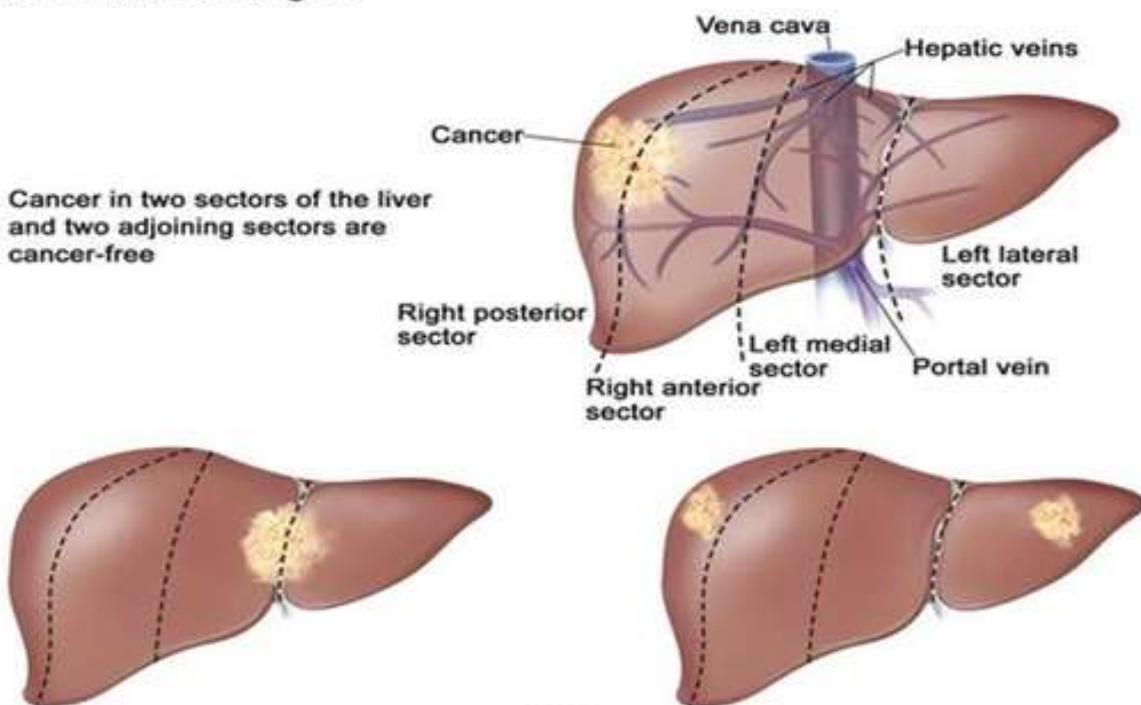


Рисунок 3.

Liver PRETEXT Stage 1

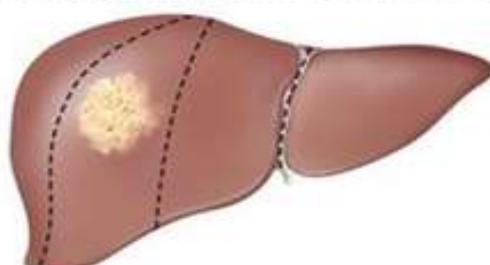


Liver PRETEXT Stage 2



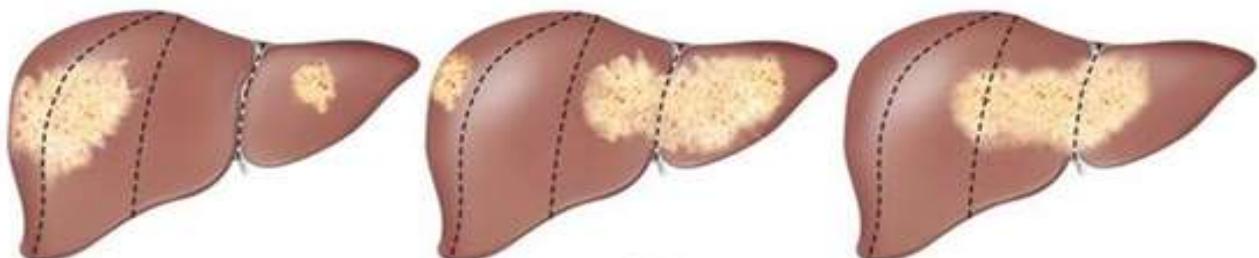
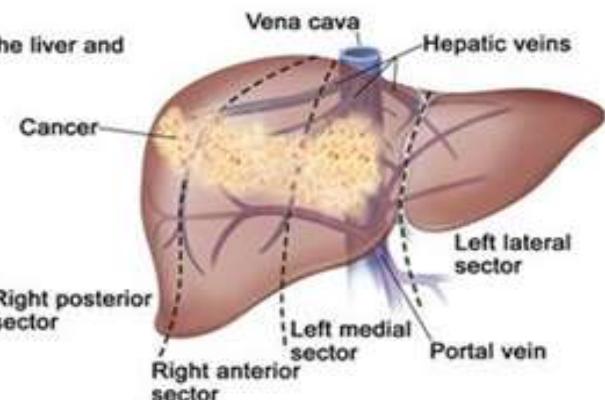
OR

Cancer in one sector of the liver and two adjoining sectors are cancer-free



Liver PRETEXT Stage 3

Cancer in three sectors of the liver and one sector is cancer-free

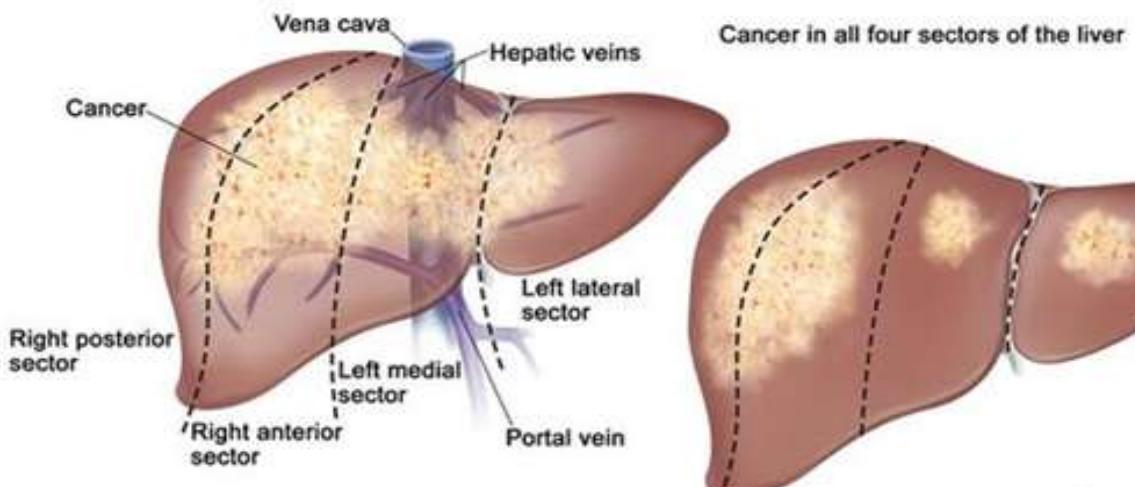


OR

Cancer in two sectors of the liver and two non-adjoining sectors are cancer-free



Liver PRETEXT Stage 4



Cancer in all four sectors of the liver

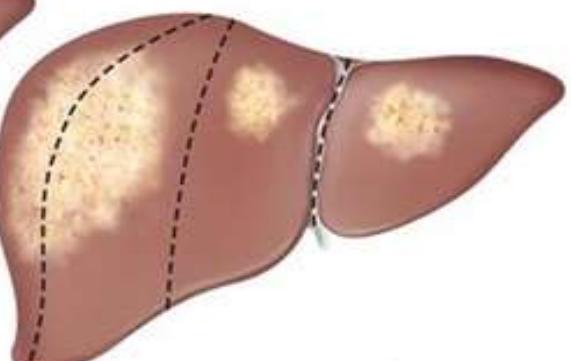


Таблица 2. Дополнительные критерии PRETEXT (2005):

Категория	Критерии
C (хвостатая доля)	C1 — есть поражение; C0 — нет поражения
E (внепеченочное интраабдоминальное)	E0 — нет поражения; E1 — врастание в органы или диафрагму; E2 — перитонеальные узлы поражение; Добавляется «а», есть асцит (например: E0a)
F (фокальность)	F0 — солитарная опухоль F1 — 2 и более опухоли
H (разрыв или внутрибрюшное кровотечение)	H1 — внутрибрюшное кровотечение (разрыв опухоли); H0 — нет кровотечения (нет разрыва)
M (отдаленные метастазы)	M0 — нет метастазов; M1 — любые метастазы (исключение E и N); Добавляется «а» для определения локализации мишени
N (поражение лимфоузлов)	N0 — нет метастазов; N1 — только абдоминальные; N2 — внеабдоминальные (с или без абдоминальных)
P (вовлечение воротной вены)	P0 — нет вовлеченоности; P1 — только правая или левая ветви; P2 — основной ствол; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, P1a)
V (Нижняя полая вена и/или печеночные вены)	V0 — нет вовлеченоности; V1 — вовлеченность одной печеночной вены и нет поражения; V2 — вовлеченность двух печеночных вен и нет поражения; V3 — вовлеченность трех печеночных вен и/или поражение; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, V3a)

Критерии стратификации пациентов на группы риска в протоколе COG:

Очень низкий риск:

- фетальный вариант PRETEXT I;
- уровень АФП > 100 нг/мл.

Низкий риск:

- уровень АФП > 100 нг/мл;
- опухоли PRETEXT I и II;
- без мелкоклеточного недифференцированного варианта гепатобластомы (фетальный тип).

Промежуточный риск:

- нерезектабельная или сомнительно резектабельная опухоль (PRETEXT III);
- резектабельная опухоль (PRETEXT I/II) с мелкоклеточным недифференцированным компонентом;
- нет метастазов;
- АФП > 100 нг/мл.

Высокий риск:

- все пациенты с метастазами гепатобластомы;
- все пациенты с уровнем АФП < 100 нг/мл вне зависимости от PRETEXT;
- все пациенты с PRETEXT IV.

Таким образом, определенная группа опухоли будет выражена с учётом:

- Категории PRETEXT: I - IV
- Распространение: V, P, E и M.
- Объем: «Объем» будет рассчитываться как

фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров:

$$V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523.$$

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Жалобы на увеличение объема живота, уплотнение и боли в правом подреберье, потерю аппетита, тошноту, недомогание, повышение температуры, рвоту, желтушность кожных покровов, снижение массы тела.

Физикальное обследование: осмотр с измерением росто-весовых показателей, размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов, оценка органной недостаточности. У детей с большими опухолями печени можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки.

Лабораторные исследования:

- определение в сыворотке крови эмбрионального альфа-фетопротеина (смотреть Приложение 2, настоящего КП);
- общий анализ крови развернутый – для ГБ характерно проявляться анемией, лейкоцитозом, повышением СОЭ, тромбоцитозом;
- каогулограмма – ПТИ, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, толерантность плазмы к гепарину, фибриноген при заболеваниях печени.
- биохимический анализ крови (печеночные пробы, азотистые шлаки, ЛДГ, щелочная фосфатаза, амилаза) – при ГБ повышенным содержанием печеночных ферментов (трансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), холестерина
- ИФА на гепатиты В, С – с целью диффдиагностика для исключения вирусных гепатитов.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и почек - выявляет расположение опухоли, степень ее распространения, количество узлов, поражение печеночных сосудов и нижней полой вены.

- Р-графия грудной клетки в 2-х проекциях – дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли.
- МРТ/КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон возможного поражения с контрастным усилением, при наличии показаний. При этом объем первичного очага рассчитывается по формуле: $V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523$.

1) Диагностический алгоритм: (схема)



2) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Клиническая картина	Уровень АФП в крови	УЗИ образования КТ/МРТ с КУ
Гепатобластома	<p>Значительным увеличением печени либо наличием пальпируемого отдельно от печени опухолевидного образования в правом верхнем квадранте или в средних отделах живота.</p> <p>Если есть другие симптомы, то они, как правило, связаны с прогрессированием заболевания. К ним относятся анорексия, потеря веса, рвота и боли в животе. Довольно нередко возникает разрыв опухоли с внутри-брюшным кровотечением и картиной острого живота.</p>	Выше возрастной нормы	округлое образование с неоднородным строением, с участки кальцификации внутри опухоли.
Доброкачественные опухоли печени	<p>Другие (кроме гемангиом) доброкачественные опухоли печени у детей обычно сочетаются с системными заболеваниями или развиваются на фоне длительного лечения хронических заболеваний. У пациентов с анемией Фанкони или с иными формами апластической анемии при длительном лечении андрогенами могут развиваться единичные или</p>	В пределах возрастной нормы	<p>Киста часто является неожиданной находкой при обследовании по другому поводу. Простая киста имеет определенные ультразвуковые признаки, на основании которых ее можно успешно идентифицировать. Это округлая форма, четкие контуры, анэхогенное содержимое, эффект усиления ультразвукового луча за кистой, наличие боковых теней в виде ослабления УЗ-сигнала.</p> <p>При КТ киста выглядит тонкостенным, хорошо очерченным сферическим образованием низкой</p>

	множественные опухоли печени	<p>плотности (0—15 ед. Н), в несколько раз ниже плотности нормальной паренхимы печени (50-70 ед. Н) Контрастирования кисты не происходит.</p> <p>Эхинококковые кисты при КТ имеют ряд специфических особенностей, отличающих их от других кистоподобных образований. Это округлая форма, ровность контуров, кальцинированная капсула, визуализация дочерних пузырьков. Денситометрическая плотность кисты становится более высокой после гибели паразита.</p> <p>В случае выявления кист с внутренним содержимым может быть рекомендована МРТ. По данным МРТ, кисты, как и гемангиомы, имеют значительно удлиненное время T2 и укороченное время T1. Киста выглядит гипоинтенсивной на T1- и гиперинтенсивной на T2-взвешенных изображениях. Использование методики MYUR (магнитно-резонансной миелоурографии) помогает отличить жидкостное образование от ткань-содержащего. Наиболее достоверным, как и при КТ, можно считать исследование с применением контрастирования, так как контрастные вещества в кисте не накапливаются</p> <p>При УЗИ аденома печени может быть заподозрена при выявлении округлого образования с четкими контурами, умеренно неоднородной внутренней структурой, внутриопухолевыми сосудами, септами, окруженное гипоэхогенным ободком. Эхогенность аденомы может быть практически любой, с некоторым преобладанием гиперэхогенных вариантов.</p> <p>КТ аденома может выглядеть незначительно гиподенсной</p>
--	------------------------------	--

			<p>или изоденсной, что затрудняет ее выявление и идентификацию [2, 7, 41]. После контрастирования аденома неоднородна, с чередованием зон повышенной (за счет участков кровоизлияния), нормальной и пониженной плотности [3, 52]. Максимальное контрастирование наступает в артериальную фазу в отличие от гемангиомы, контрастирующейся в венозную фазу.</p> <p>МРТ-признаки аденомы: это хорошо очерченное неоднородное образование, окруженное ободком, чаще гиперинтенсивное, иногда с очагом гипointенсивного кровоизлияния в центре на Т2-взвешенных изображениях, с сопутствующими явлениями центрального рубцевания, гетерогенно контрастирующее в артериальную фазу</p>
Гемангиома	<p>При больших размерах гемангиомы могут отмечаться неприятные ощущения и боли в верхних отделах живота.</p>	<p>В пределах возрастной нормы</p>	<p>На УЗИ Гиперэхогенное, иногда неоднородное образование, чаще располагается рядом с печеночными венами. Присутствует эффект дистального усиления сигнала</p> <p>На КТ Плотность равна или ниже плотности печени, резко возрастает с началом контрастирования по периферии в виде кольца. Выявление мелких сосудистых структур по периферии на ранних сканах. Быстрое вымывание контраста.</p> <p>При МРТ с контрастным усилением гемангиома максимально контрастирует в поздней паренхиматозной фазе в виде отдельных пятен и участков с наступлением контрастирования от периферии к центру, что также характерно только для гемангиом</p>

3) Тактика лечения: На амбулаторном уровне лечение сводится к проведению симптоматической терапии и оказание паллиативной помощи.

Немедикаментозное лечение – режим и диета по тяжести состояния пациента. Диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком – Стол №1Б, Стол №5, Стол №11.

Медикаментозное лечение – в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ [A19].

Перечень основных и дополнительных лекарственных средств: нет.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях [A19]: ИВБДВ.

Другие виды лечения: нет.

4) Показания для консультации специалистов:

- консультация регионального онколога – для направления в специализированный центр;
- консультация инфекциониста, хирурга – по показаниям;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

6) Профилактические мероприятия:

- профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

7) Мониторинг состояния пациента:

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологический диспансер;
- лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со ЗНО;
- диспансерное наблюдение за больными со ЗНО и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- консультации и патронаж на дому больных со ЗНО (по показаниям);
- контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;
- заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое

учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

8) Индикаторы эффективности лечения:

Для первичных пациентов:

- своевременное направление пациента в специализированное учреждение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации: дальнейшее обследование и лечения пациента с подозрением на ГБ в специализированном медицинском учреждении.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: госпитализация в ОДБ по месту жительства в профильное отделение при развитии:

- цитопенического синдрома;
- глубокой анемии;
- геморрагическом синдроме;
- инфекционных осложнениях.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ А[1].

При ухудшении состояния в межблочном периоде требующие стационарной коррекции состояния, госпитализация в ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии.

1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, смотреть пункт 9, подпункт 1.

2) Медикаментозное лечение: симптоматическая терапия, согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ А[1]:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне: смотрите пункт 9, подпункт 1.

2) Диагностический алгоритм: смотреть пункт 9, подпункт 2.

Дополнительно обсуждение на междисциплинарном совете для решения вопроса о тактике лечения.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАК – снижение гемоглобина, тромбоцитоз, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ;
- биохимический анализ крови – повышение печеночных показателей, уровни азотистых шлаков, снижение электролитов, общего белка, повышение уровней ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ;

- АФП в крови – отмечается резкое увеличение уровня АФП, так же необходимо для оценки критерииев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа, еженедельно для динамического контроля на фоне проведенного лечения (смотреть Приложение 2, настоящего КП);
- УЗИ брюшной полости, малого таза для определения распространенности процесса и объема образования в печени
- КТ или МРТ органов брюшной полости, малого таза с контрастным усилением; для определения распространенности процесса и объема образования, так же для стадирования PRETEXT
- КТ грудной клетки – дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли. (так же на фоне терапии).
- ЭКГ – оценка сердечной деятельности перед каждым курсом химиотерапии, предоперационный период, в конце лечения, в дальнейшем по показаниям;
- доплерография – оценка состояния сосудов печени;
- консультация невропатолога (неврологический статус) – подбор адьювантной анальгезии при болевом синдроме, при развитии нейропатии на фоне химиотерапии;
- консультация ЛОР-онколога, невропатолога, окулиста – по показаниям;
- цитологическое исследование образования – с целью верификации морфологической формы ГБ;
- гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием - с целью верификации морфологической формы ГБ

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукции дозы;
- определение группы крови и резус-фактора – по приказу №417 от 29.05.2015г МЗСР РК «О внесении изменений и дополнений в некоторые приказы исполняющего обязанности Министра здравоохранения РК»;
- общий анализ мочи – контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная) - дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли.
- РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС; развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- копrogramма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов;
- нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии;
- ЭхоКГ – при нарушениях на ЭКГ на фоне проведенной ПХТ, для дальнейшей коррекции в терапии;

- определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- коагулограмма (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – перед операцией, при геморрагическом синдроме на фоне аплазии кроветворения;
- иммуноограмма – риск развития септических осложнений на фоне аплазии кроветворения;
- УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
- аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса;
- рентгенография органов грудной клетки (в одной/двух проекциях) – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
- КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности проведения МРТ;
- ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С при подозрении на гепатит;
- бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
- бактериологические исследования (крови; мазка из зева, носа; мочи, кала, посев раны) – при инфекционных осложнениях;
- ИФА исследование на грибы рода кандида при развитии инфекционных осложнений;
- микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений;
- бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений;
- исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- цитогенетическое исследование – на хромосомные aberrации;
- по показаниям – другие методы исследования.

5) Тактика лечения А [1]:

Стратегия лечения при гепатобластоме основывается на двух одинаково способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии важно для детей с прогрессирующим заболеванием для того, чтобы опухоль стала операбельной. Химиотерапия также незаменима для контроля за микроскопическим и/или макроскопическим метастатическим заболеванием.

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксированные) палаты, ламинарный поток воздуха;
- Диета: Стол №11, 15, 16, 5 (высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами), низко бактериальная пища. При назначении глюкокортикоидов обогащение продуктами, содержащими много солей калия и кальция.
- при агранулоцитозе туалет полости рта поролоновыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером (катетеры из тefлона, смена катетера по леске запрещается).

Медикаментозное лечение:

Лечение детей с ГБ осуществляется по протоколам – SIOPEL-3 (стандартный риск), SIOPEL-4 (высокий риск) [A1].

Помимо основного лечения также проводится сопроводительная терапия, направленная на снижение токсичности цитостатиков, профилактику и лечения осложнений

Перед ПХТ пациенты подразделяются на следующие группы риска:

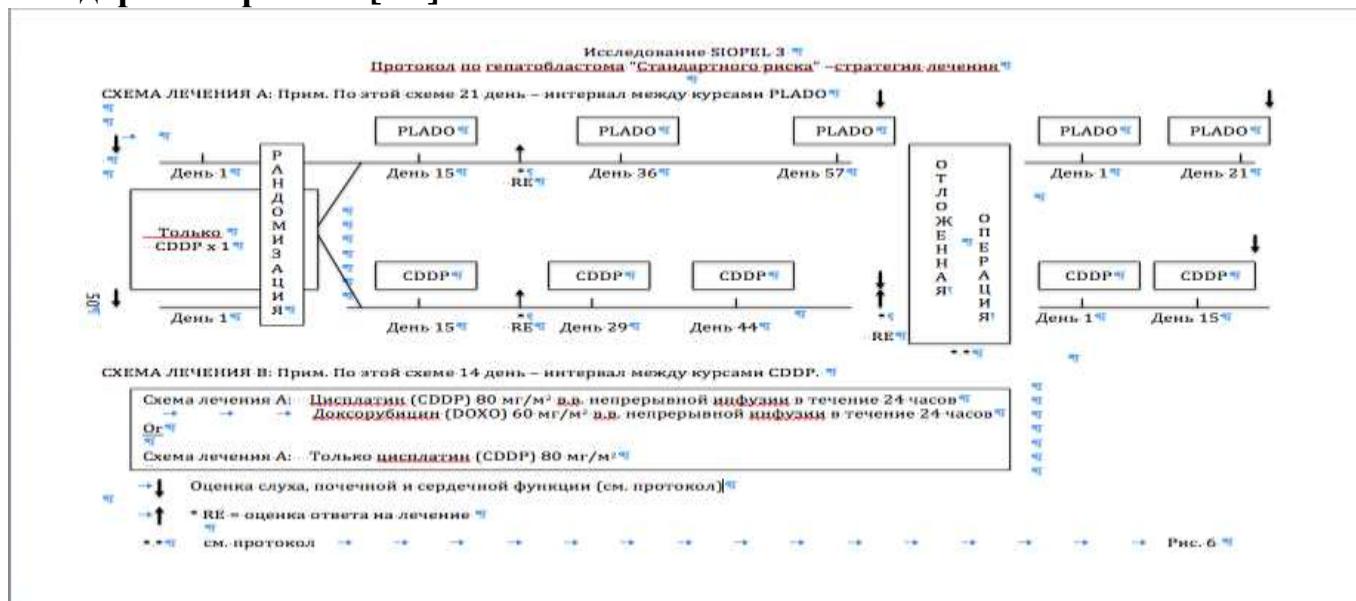
Определение категорий риска:

- Гепатобластома «стандартного риска» – пациенты с единичными или многоочаговыми опухолями со стадией PRETEXT I, II и III, полностью находящиеся в пределах печени (нет метастазов – КТ легких отрицательная) – и отсутствие внепеченочных абдоминальных заболеваний, т.е., нет V, P, E, M - (смотреть Рисунок 2, Рисунок 3, таблицу 2).
- Гепатобластома «высокого риска» – опухоли поражают:
 - а) все 4 доли печени – PRETEXT IV, и/или
 - б) наличие признаков внепеченочного заболевания (метастазы и/или внепеченочное абдоминальное заболевание, т.е. с одним из V, P, E или M) (смотреть Рисунок 2, Рисунок 3, таблицу 2).

Метастазы легких – все «явные» легочные очаги, обнаруженные на рентгеновском снимке грудной клетки и/или снимке КТ легких рассматриваются как метастазы опухоли. Для получения более корректной оценки случаев, при которых возникает расхождение между рентгеновским снимком грудной клетки и КТ легких или другие сложности, рекомендуется срочный центральный рентгенологический анализ.

Примечание*: в случае обнаружения нестандартных клинических данных, которые не относятся к вышеуказанным категориям, свяжитесь с координатором (ами) исследования.

Перечень основных лекарственных средств и схема при Гепатобластоме «стандартного риска» [A1]:



NB! Иногда действительный объем опухоли не изменяется в ответ на химиотерапию, но АФП снижается, эти «ответы» не являются признаками стабильного заболевания, и исходная химиотерапия должна быть продолжена. Пациенты, достигшие ответа, продолжают прием оставшихся двух курсов PLADO предоперационной фазы, после чего определяется резектабельность опухоли.

- Прекращение терапии: Терапия будет прекращена после приема первичной дозы CDDP отдельно и 5 курсов PLADO.

СР – остаточное заболевание после прекращения терапии: если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему наблюдается заболевание и/или повышенный уровень а-ФП в сыворотке, необходимо рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии.

Рекомендации по химиотерапии:

- Начальная доза CDDP: первая доза CDDP, общая для обеих схем лечения:
- цисплатин (PLA) 80 мг/м²/день непрерывной в/в инфузии в течение 24 часов.
Дозы цитостатиков для детей до 10 кг (смотреть Приложение 2, настоящего КП);смотреть стр. 30).

Схема А – PLADO: химиотерапия PLADO включает: доксорубицин, цисплатин:

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза	Дни	УД, ссылка
доксорубицин	порошок лиофилизированный для приготовления в/в инъекционного р-ра 20мг	30 мг/м ² , в/в, 24 часа (суммарная доза/курс – 60 мг/м ² /48 ч.)	1, 2	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857
цисплатин/	концентрированный раствор для инфузий 0,5 мг/мл, 100 мл, фл.	80 мг/м ² , в/в, 24 часа	1	

Перечень основных лекарственных средств и схема при Гепатобластоме «высокого риска» [A1]:

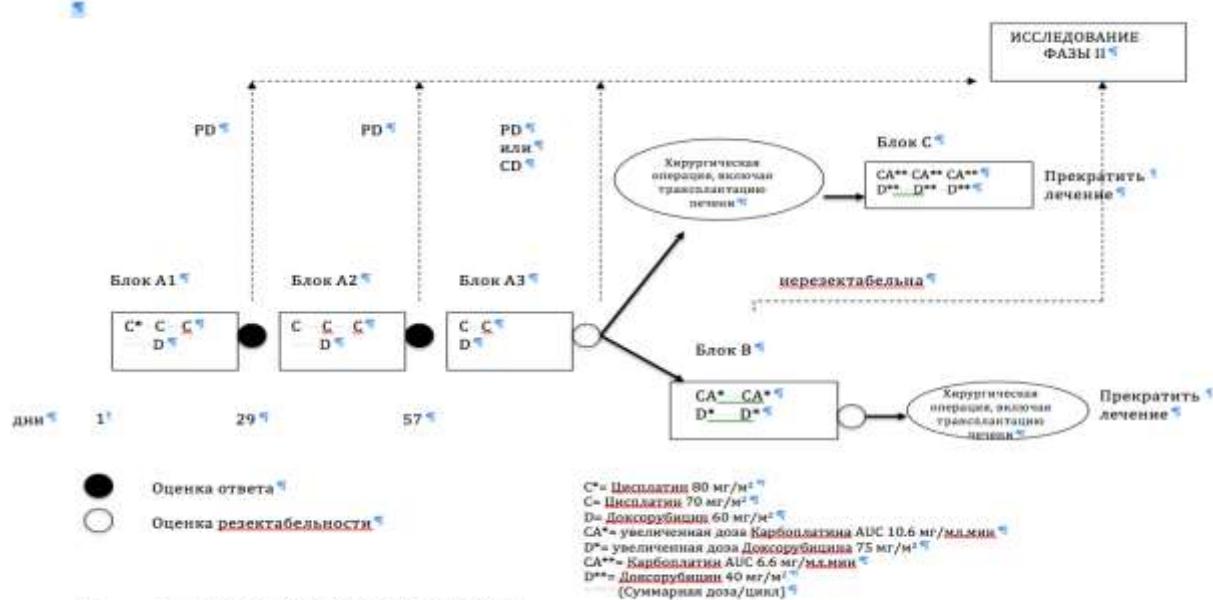


Рисунок 4.1 SIOPEL 4- ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендации по химиотерапии:

Схема лечения:

Химиотерапия Блок А1 включает: доксорубицин, цисплатин:

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза	Дни	
доксорубицин	порошок лиофилизованный для приготовления внутривенного инъекционного раствора 20 мг	30 мг/м ² , в/в, в виде одн часовой в/в инфузии вместе с дексразоксаном* или в/в инфузия в течение 24 ч	8, 9	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.2 2.4857
цисплатин	концентрированный раствор для приготовления инфузий 0,5 мг/мл 100 мл фл.	80 мг/м ² , в/в, 24 часа	1	
цисплатин	концентрированный раствор для приготовления инфузий 0,5 мг/мл 100 мл фл.	70 мг/м ² , в/в, 24 часа	8,15	

NB! Первая доза цисплатина (Д1) составляет 80 мг/мл/день - так, чтобы окончательное распределение рисков и регистрация в SIOPEL 3 (для стандартного риска) или в SIOPEL 4 (для высокого риска) были возможны даже после первого курса цисплатина, вплоть до дня 7.

При началом блока, необходимо довести до конца вне зависимости от результатов анализа крови во время курса. Отмена лечения возможно обнаруженная во время курса токсичность степени 4 или угрожающая жизни.

Химиотерапия Блок А2 включает: доксорубицин, цисплатин:

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза	Дни	УД, ссылка
доксорубицин	порошок лиофилизованный для приготовления внутривенного инъекционного раствора 20 мг	30 мг/м2, в/в, в виде одночасовой в/в инфузии вместе с дексразоксаном* или в/в инфузия в течение 24 ч.	36,37	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857
цисплатин	концентрированный раствор для приготовления инфузий 0,5 мг/мл 100 мл фл.	70 мг/м2 в/в 24 часа	29,36, 43	

Примечание*: Перед началом данного блока пациенту необходимо восстановиться после предыдущего курса, а также у него должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $1 \times 10^9/\text{л}$ и $100 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Если блок уже был начат, следует довести его до конца вне зависимости от показателей анализов крови во время блока. Единственной причиной для прекращения лечения является СКФ степени 1, кардиотоксичность степени 2 или ототоксичность степени 3 и угрожающая жизни негематологическая токсичность или негематологическая токсичность степени 4 согласно общим критериям токсичности.

Химиотерапия Блок А3 включает: доксорубицин, цисплатин:

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза	Дни	УД, ссылка
доксорубицин	порошок лиофилизованный для приготовления внутривенного инъекционного раствора 20 мг	30 мг/м2 в/в в виде одночасовой в/в инфузии вместе с дексразоксаном* или в/в инфузия в течение 24 ч.	57,58	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857
цисплатин	концентрированный раствор для приготовления инфузий 0,5 мг/мл 100 мл фл.	70 мг/м2 в/в 24 часа	57,64	

NB! Блок А3 изменен (количество доз цисплатина и время введения доксорубицина) для того, чтобы избежать отсрочки операции в связи с миелотоксичностью этого курса.

В случаях кардиотоксичности и изменения на ЭКГ/ЭхоКГ в результате приема антрациклинов.

Дексразоксан*: доксорубицин 20:1 ограничение дозы 1000 мг/ ml на цикл.

Фактическая доза для блока А: Дексразоксан* 500 мг/ml x 2:

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза	УД, ссылка
Дексразоксан*	лиофилизованный порошок для инъекционных р-ров во флаконах по 500 мг в комплекте с растворителем.	Дексразоксан: Доксорубицин 20:1 ограничение дозы 1000 мг/ ml на цикл	(B) Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – Р. 2369-2429.

Дексразоксан* применяется в виде 15-минутной инфузии за полчаса до вливания доксорубицина. Доза составляет 20:1 Дексразоксан*:доксорубицин, однако доза кардиоксана должна быть ограничена до максимума в 1000 мг/м² на цикл. Это означает, что доза кардиоксана будет равна 500 мг/ ml / день на день 1 и день 2. Доза доксорубицина составляет 30 мг/ м² в/в и вводится в течение часа на день 1 и день 2. 24-часовое вливание цисплатина будет проводиться между двумя дозами доксорубицина так, чтобы время госпитализации пациентов, получающих кардиозащитные средства, сократилось.

Также доксорубицин может вводиться внутривенно через центральный венозный катетер в течение 24 часов на день 1 и день 3. 24-часовая инфузия будет проведена между этими двумя дозами доксорубицина, что позволит осуществить сравнительный анализ двух групп и сократит время госпитализации. Вторая доза доксорубицина будет введена в течение 24-часовой гидратации после цисплатина.

Примечание*: Перед началом данного блока пациенту необходимо восстановиться после предыдущего курса, а также у него должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $1 \times 10^9/l$ и $100 \times 10^9/l$ соответственно. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Если блок уже был начат, следует довести его до конца вне зависимости от показателей анализов крови во время блока. Единственной причиной для прекращения лечения является СКФ степени 1, кардиотоксичность степени 2 или ототоксичность степени 3 и

угрожающая жизни негематологическая токсичность или негематологическая токсичность степени 4 согласно общим критериям токсичности.

Химиотерапия Блок В включает: доксорубицин, цисплатин

Препарат	Форма выпуска	Суточная доза	Дни	УД, ссылка
доксорубицин	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора 20мг	25 мг/м2, в/в, в виде одночасовой в/в инфузии вместе с дексразоксаном* или в/в инфузия в течение 24 час	1,2,3, 22,23, 24	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X /
карбоплатин	стерильный лиофилизированный порошок для инъекций по 0,05; 0,15; 0,2 и 0,45 г во флаконах; раствор для инъекций в ампулах по 5, 15 и 45 мл (1 мл содержит 0,01 г препарата).	AUC (площадь под кривой) 10,6 мг/мл.мин в виде в/в инфузии в течение 1 ч	1,22	10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857

Фактическая доза для блока В будет: дексразоксан* 330 мг/ ml x 3

Примечание*: Блок В назначается не всем пациентам, а выборочно, как только пациент восстановится после последнего курса. У пациента должны отсутствовать симптомы активной инфекции, а абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $1 \times 10^9/\text{л}$ и $100 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов.

Химиотерапия Блок С включает: доксорубицин, цисплатин:

Препарат	Форма выпуска	Сут. доза	Дни	УД, ссылка
доксорубицин* (адриамицин)	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора 20мг	20 мг/м2, в/в, в виде одночасовой в/в инфузии вместе с дексразоксаном* или в/в инфузия в течение 24 ч	1,2, 22,23, 43,44	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI:

карбоплатин	стерильный лиофилизированный порошок для инъекций по 0,05; 0,15; 0,2 и 0,45 г во флаконах; раствор для инъекций в ампулах по 5, 15 и 45 мл (1 мл содержит 0,01 г препарата)	AUC (площадь под кривой) 6,6 мг/мл.мин в виде в/в инфузии в течение 1 ч	1,22, 43	10.1200/JCO. 2009.22.4857
-------------	---	---	----------	---------------------------

Фактическая доза для блока С будет: Дексразоксан*400 мг/ ml x 2

Примечание*: Блок С назначается постоперационно тем пациентам, которым это требуется, как только пациент восстановится после операции. У пациента должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Необходимые показатели перед началом химиотерапии таковы: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) свыше $1 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов свыше $100 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов.

Лечение Гепатобластомы по 2 линии

Блок: цисплатин+ ифосфомид+доксорубицин (ПРА):

Препараты	Форма выпуска	Сут. доза и способ ведения	Дни	УД, ссылка
ифосфомид	Порошок, лиофилизированный для инъекций по 1,0 г во флаконах № 1	500 мг/м2 (в/в стр) 1000 мг/м2 (в/в) с месной	Д1 и Д 1-3	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology
цисплатин	концентрированный раствор для приготовления инфузий 0,5 мг/мл 100 мл фл.	20 мг/м2 в/в 24 часа (в/в)	Д 4-8	0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO. 2009.22.4857
доксорубицин	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора 20мг	30 мг/м2, в/в, в виде одночасовой в/в.	Д 9,10	

Повторы циклов каждые 3 недели (4-6 циклов) при прогрессировании и отсутствии эффекта данного курса по решению междисциплинарного совета возможен смена блока на этопозид/ карбоплатин

Блок: этопозид+ карбоплатин:

Препараты уровень доказ	Форма выпуска	Сут. доза и способ введения	Дни	УД, ссылка
этопозид	Концентрат для инфузий и приготовления раствора для приема внутрь во флаконах по 2,5 мл (50 мг); 5 мл (100 мг) и 10 мл (200 мг).	100мг/м2/ в день	Д 1-4	(A), 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-
карбоплатин	стерильный лиофилизированный порошок для инъекций по 0,05; 0,15; 0,2 и 0,45 г во флаконах; раствор для инъекций в ампулах по 5, 15 и 45 мл (1 мл содержит 0,01 г препарата).	200 мг/м2/ в день в/в	Д 1-4	183 X / 10/2815-2584/\$20. 00 DOI: 10.1200/JCO. 2009.22.4857

Мониторинг токсичности: смотрите Приложение 6, настоящего КП.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТСКОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Для лечения ГЦК разработаны общие терапевтические рекомендации. Примечание*: Даные исследования SIOPEL 1 показывают, что прогнозы для пациентов с ГЦК значительно менее благоприятны, чем для пациентов с ГБ. Тем не менее, 3-летняя общая выживаемость 40 детей с ГЦК, включенных в исследование, составляет 28%, что является улучшением в медиане выживаемости по сравнению с данными группы исторического контроля. Исходя из сведений последующего наблюдения продолжительностью от 10 до 46 месяцев, из 12 участвовавших в SIOPEL 1 пациентов, перенесших полную резекцию, 7 остались в живых без признаков заболевания. В связи, с чем пациенты, у которых опухоль полностью удалена, имеют шанс на излечение – наблюдение также подтвержденное в других испытаниях. Основной причиной для неблагоприятных прогнозов является то, что в большинстве случаев такие опухоли являются мультифокальными и неоперабельными.

При фиброламеллярном типе ГЦК возможность резекции более велика, чем при других видах данной опухоли.

В связи с этим, были разработаны следующие терапевтические рекомендации:

- необходимо выполнить биопсию опухоли;
- если опухоль кажется «резектабельной», необходимо провести первичную операцию. Вслед за этим, пациенту необходимо пройти курс химиотерапии в соответствии с протоколом лечения гепатобластомы высокого риска до дня 85 включительно (т.е. 4 курса CDDP и 3 курса CARDO/DOXO);

- если опухоль не является резектабельной и/или имеются метастазы, необходимо лечить пациента в соответствии с интенсивной схемой для «ГБ высокого риска». Необходимо тщательно следить за реакцией опухоли и в случае стабильного или прогрессирующего характера заболевания как можно раньше рассмотреть способы альтернативного лечения.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Сопроводительная терапия при осложнениях смотреть согласно протоколу [A1]

а) Профилактика синдрома острого лизиса опухоли [A1]:

Тактика заместительной терапии согласно Приказа № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализация крови, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов крови от «б» марта 2011 года, Приложение к приказу №417 Приказ от 29.05.2015 года.

- Адекватная анальгезия: смотрите Приложение 2, настоящего КП.

Хирургическое вмешательство: согласно приложение 1 настоящее КП

Хирургическое лечение легочных метастазов: согласно клинического протокола диагностики и лечения «Остеогенная саркома у детей».

7) Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
офтальмолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны глаз или осложнения на фоне химиотерапии
невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания
хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии
анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством
радиолог	перед лучевой терапией
диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;

консультация других узких специалистов – по показаниям

8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- декомпенсированное состояние пациент;
- генерализованность процесса с развитием осложнений требующих интенсивного наблюдения и терапии;
- послеоперационный период;
- развитие осложнений на фоне интенсивной химиотерапии, требующее интенсивного лечения и наблюдения.

9) Индикаторы эффективности лечения:

Эффективность лечения оценивается после окончания первых 3 курсов химиотерапии. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами альтернативного блока, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания. Критериями оценки эффективности проведенного лечения является регресс процесса.

Оценка ответа опухоли на лечение:

С – стабилизация процесса.

ЧР – частичная регрессия.

ПР – полная регрессия.

П – прогрессирование.

10) Дальнейшее ведение:

После окончания интенсивного лечения ребенок наблюдается на диспансерном учете по месту жительства.

Диспансерное наблюдение при ГБ:

Необходимые обследования с установлением диагноза	Первый и второй год	Третий год	С 4-го по 5-й год
Физический осмотр	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
Альфа-фетопротеин	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
РГ грудной клетки	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
УЗИ брюшной полости	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
КТ ОГК			
МРТ/КТ ОБП с КУ			
Магний в сыворотке	ежегодно	ежегодно	ежегодно
Суточная моча на КЭК	Спустя 1 год после лечения – повторять ежегодно, если < 80 мл/мин/1.73m ²	ежегодно, если < 80 мл/мин/1.73m ²	ежегодно, если < 80 мл/мин/1.73m ²

	мл/мин/1.73м ²		
Аудиограмма	Ежегодно, пока не будут получены надежные результаты тональной аудиометрии, возраст – от 3-х лет	Ежегодно, пока не будут получены надежные результаты тональной аудиометрии, возраст – от 3-х лет	Ежегодно, пока не будут получены надежные результаты тональной аудиометрии, возраст – от 3-х лет
ЭКГ – измерение фракции укорочения (у пациентов, проходящих схему А)	Спустя 1 год после лечения и ежегодно	ежегодно	ежегодно

13. Медицинская реабилитация, согласно клинического протокола диагностики и лечения по реабилитации детей данной нозологии.

14. Паллиативная помощь: смотрите Приложение 2, настоящего КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

*	препараты одноразового ввзва
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
Антагонисты 5-НТ3	антагонисты рецепторов 5-НТ3 (ондансетрон, гранисетрон и трописетрон при рвоте)
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АФП/ α-ФП	альфа-фетопротеин
АЧН	абсолютное число нейтрофиллов
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВР	высокий риск
ГБ	гептобластома
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
НЯ (АЕ)	неблагоприятное явление
ИВБДВ	Интергрированное ведение болезней детского возраста
ИГХ	иммуногистохимия
ИФА	иммуноферментный анализ
КМ	костный мозг
КЭК	клиренс эндогенного креатинина

КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛТ	лучевая терапия
ЛП	люмбальная пункция
МРТ	магнитнорезонансная томография
ОДБ	областная детская больница
ПТИ	протромбиновый индекс
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	позиционноэмиссионная томография
РФМК	растворимый фибрин мономерный комплекс
РЭГ	реоэнцефалография
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СОЛ	синдром острого лизиса
СР	стандартный риск
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВ	фракции выброса
ФГДС	фиброгастроуденоскопия
ФУ	фракции укорочения
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЭБВ	вирус Эпштейна-Барр
ЭКГ	электрокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография
AUCs	планируемые площади под кривой
BEAR-тест	аудиометрическое исследование с помощью вызванных потенциалов ствола мозга
G-CSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
JLTG	Japanes Liver Tumor Group
Pred	преднизолон
PRETEXT	Pretreatment Extent of Disease
POSTTEXT	Постхирургическое стадирование
PLA	препараты платина
PLADO	комбинированная терапия: цисплатин+ доксорубицин
CARDO/DOXO	кардиоксан/ доксорубицин
CDDP	монотерапия: цисплатин
CMV/ЦМВ	цитомегаловирус
COG	Children's Oncology Group
DPOAE's	метод отоакустические эмиссии продуктов искажения
SIOPEL	Международная Стратегическая Группа по Исследованию Детских Опухолей Печени
SIOP	International Society of Pediatric Oncology

16. Список разработчиков:

- 1) Хаиров Константин Эдуардович – к.м.н., врач детский хирург, заместитель директора по хирургической службе, РГКП «Национального центра педиатрии и детской хирургии» МЗ СР РК.
- 2) Алгазиева Гулбану Даuletхановна – врач детский онколог, РГКП «Национального центра педиатрии и детской хирургии» МЗ СР РК.
- 3) Калабаева Молдир Махсутхановна – врач детский хирург, отделения хирургии, РГКП «Национального центра педиатрии и детской хирургии» МЗ СР РК.
- 4) Калиева Мира Маратовна – к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов: Нургалиев Даир Жванышевич – д.м.н., заведующий отделением онкошематологии ННЦМД г. Астаны.

19. Пересмотр протокола: через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы (необходимы ссылки на валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).

- 1) Клинический протокол Гепатобластомы SIOPEL 3, 4. Международная Стратегическая Группа по Исследованию Детских Опухолей Печени- SIOPEL
- 2) Black CT, Cangir M, Choroszy D, Andrassy RJ. Marked response to pre-operative high-dose cis-platinum in children with unresectable hepatoblastoma J Paed Surgery 26: 1070-173, 1991
- 3) Bowman LC, London WB, Douglas E, Plaschkes J, Finegold MJ, Reynolds M, Katzenstein HM. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group Phase II study. Proceedings of XXXVII American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting Abstract 1502, page 377a, 2001
- 4) Brock P, Yeomans E, Bellman S, Pritchard J. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity Br J Cancer 66, Suppl XVIII:S36-S40, 1992
- 5) Brock P, Bellman S, Pritchard J. Ototoxicity of Cisplatin Br J Cancer 63:159- 161,1991
- 6) Brock PR, Bellman SC, Yeomans E. Cisplatin ototoxicity in children; a practical grading system. Med Pediatr Oncol 19:295-300, 1991.
- 7) Brock PR, Kolioukas DE, Barratt TM, Yeomans E, Pritchard J. Partial reversibility of Cisplatin nephrotoxicity in children. J Pediatr, 118, 530-534, 1994
- 8) Brown J, Perilongo G. Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, Dicks-Mireaux C, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. - Prognostic factors in childhood hepatoblastoma - results of the first prospective clinical trials of the International Society of Pediatric Oncology SIOPE1 1 - EurJ Cancer, 36:1418-1425, 2000
- 9) Brugieres L, De Kraker J, Perel Y. Pilot study of Carboplatin-Epirubicin in childhood hepatoblastoma. Proceedings of the SIOP Annual Conference Med

Pediatr Oncol (abstract) 23; 170, 1994

- 10) Champion J, Green AA, Pratt CB. Cisplatin (DDP) an effective therapy for unresectable or recurrent hepatoblastoma. Proceedings American Society of Clinical Oncology (ASCO); # 173, page 671, 1982
- 11) Clamp A, Jayson GC. Weekly platinum chemotherapy for recurrent ovarian cancer Br J Cancer 86:2-4, 2002
- 12) Dall'Igna P, Cecchetto G, Dominici C, Donfrancesco A, Carli M, Indolfi P, Guglielmi M, Perilongo G. - Carboplatin and Doxorubicin (CARDOX) for non metastatic hepatoblastoma: a discouraging pilot study. Med Pediatr Oncol 36:332-334, 2001
- 13) Otte JB, Czauderna P, Aronson D, Perilongo G, Pritchard J, Shafford E, Brown J, Plaschkes J. Liver transplantation for unresectable hepatoblastoma - Experience from the first co-operative study of the International Society of Paediatric Oncology - SIOPEL 1 - Proposal of guidelines. Med Ped One - accepted.
- 14) Perilongo G, Brown J, Shafford E, Brock P, De Camargo B, Keeling JW, Vos, A, Philips A, Pritchard J, Plaschkes J. Hepatoblastoma presenting with lung metastases; treatment results of the first cooperative prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on Childhood Liver Tumors. Cancer 89:1845-1853, 2000
- 15) Perilongo G, Uri A.: Hepatoblastoma. Med Pediatr Oncol 17:144-148, 1989
- 16) Perilongo G, Shafford EA Liver tumours. Eur J Cancer 35:953-958, 1999
- 17) Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J, SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. Lancet Oncology 1:94-100, 2000
- 18) Perilongo G, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Maibach R, Staelman C, Czauderna P, Aronson D, McKinlay G, Otte J B, Pritchard J, Scopinaro M, Childs M, Zsiros J, Rondelli R, Plaschkes J. Cisplatin monotherapy and delayed surgery; an effective treatment for standard risk hepatoblastoma; the most relevant finding of the SIOPEL 2 pilot study. Eur J Cancer submitted.
- 19) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 декабря 2008 года № 656 «О внедрении метода интегрированного ведения болезней детского возраста и развития детей раннего возраста в РК».

Метод диагностического вмешательства

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

1. **Цель проведения процедуры:** биопсия перед проведением лечения для:
 - постановки гистологического диагноза и классификации гепатобластомы;
 - центрального патологического анализа.

NB! диагностическая биопсия опухоли обязательна для всех пациентов независимо от их возраста и уровня АФП в сыворотке.

2. **Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:**

Показания для проведения процедуры/ вмешательства:

- подозрение на гепатоцеллюлярную карциному;
- морфологический контроль за эффективностью лечения, прогнозирование заболевания;
- изменения показателей печеночных ферментов неясного генеза;
- подозрение на отторжение после трансплантации печени, которое не может быть диагностировано менее инвазивными методами;
- подозрение на малигнизацию (очаговые поражения).

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- абсолютными противопоказаниями являются невозможность обеспечения неподвижности пациента и задержки дыхания во время процедуры, а также опасность кровотечения ($MHO > 1,2$, несмотря на получение витамина K, время кровотечения > 10 мин) и тяжелая тромбоцитопения ($< 50\,000/\text{мл}$);
- относительные противопоказания включают выраженную анемию, перитонит, выраженный асцит, высокий уровень билиарной обструкции и поддиафрагмальный или правосторонний инфицированный плеврит или выпот.

Методика проведения процедуры/вмешательства:

Биопсию проводят с помощью подреберной минилапаротомии или чрескожно закрытым образом.

Альтернативой может служить биопсия, во время которой игла для взятия образца вводится чрескожно под видеоконтролем. Эта методика объединяет два первых подхода. В ином случае вся процедура может быть проведена эндоскопическим способом. Диагностический материал может быть получен с использованием режущей иглы, всего образцов ткани не менее от 3-5. Дополнительно нужно взять 1 образец здоровой паренхимы печени.

В других случаях может быть проведена клиновидная биопсия, которая позволяет получить образец ткани большего размера, благодаря чему появляется возможность провести генетические и биологические исследования.

Пункционная биопсия. Врач, выполняющий манипуляцию, намечает траекторию пункции при помощи ультразвукового аппарата. Наметив точку пункции, врач выполняет инфильтрацию тканей до брюшины местным анестетиком, затем производит точечный разрез кожи скальпелем. Введение пункционной иглы проводится под контролем УЗИ. По достижении пунктируемого образования стилет

иглы удаляется, и к павильону иглы присоединяется шприц-аспиратор, заполненный 3 мл физиологического раствора. В шприце-аспираторе создается разрежение, после чего выполняется несколько поступательных движений комплексом шприц-игла, в процессе которых в функционирующую иглу аспирируется столбик исследуемой ткани. Игла извлекается, рана обрабатывается раствором антисептика. Накладывается асептическая повязка. Перед транспортировкой больного из операционной в палату, производится повторный контроль УЗИ на предмет свободной или ограниченной жидкости в зоне вмешательства.

Послеоперационный период. В послеоперационном периоде назначаются голод на 2 часа, холод на область вмешательства, наблюдение дежурного врача, контроль гемоглобина, гематокрита и лейкоцитов, повторное УЗИ через 24 часа после проведения манипуляции.

3. Индикаторы эффективности:

- гистологическая верификация диагноза, что позволяет определить объем химиотерапии. Удаление опухолевой «массы», как этап терапии.

Метод оперативного вмешательства РАДИКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ОПУХОЛИ

1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- достижение полной хирургической резекции всех опухолевых очагов (как первичной опухоли, так и метастазов), которые остаются видимыми после интенсивной предоперационной химиотерапии.

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/вмешательства:

Показания для проведения процедуры/вмешательства:

- наличие злокачественного новообразования в печени.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- тяжелое состояние больного (крайнее истощение, выраженная печеночная, почечная, легочно-сердечная недостаточность).

3. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:
смотреть пункт 12, подпункт 3; 4.

4. Методика проведения процедуры/вмешательства:

Опухоль удаляют путем:

- частичной гепатэктомией;
- лобэктомией;
- гемигепатэктомией.

5. Индикаторы эффективности

- регресс симптомов болезни;
- отсутствие патологических образований в печени в постоперационном периоде.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Примечание*: Последние данные исследований SIOPEL и мировой опыт предоставляют достаточно свидетельств ого, что трансплантация печени является целесообразным, эффективными необходимым методом для радикальной резекции опухоли у детей с гепатобластомой, если частичная гепатэктомия не возможна. Поэтому в данном исследовании рекомендуется проведение полной гепатэктомии с дальнейшей трансплантацией печени в тех случаях, когда после активной предоперационной химиотерапии первичная опухоль печени остается нерезектабельной.

Показания к трансплантации печени:

- крупная, солитарная опухоль PRETEXT IV (поражающая все 4 сектора печени на момент постановки диагноза (инструментально подтвержденная));
- мультифокальная опухоль PRETEXT IV: даже в случае хорошего ответа на химиотерапию, который сопровождается понижением стадии опухоли (исчезновение опухолевого очага из одного сектора печени), рекомендуется провести полную гепатэктомию с последующей трансплантацией печени, с обеспечением резекции всех (оставшихся) очагов, включая микроскопические.
- унифокальные, размещенные в центре опухоли, инвольвирующие основные структуры ворот печени или главные печеночные вены, как может быть в некоторых случаях опухолей PRETEXT II или III V+/P+: велика вероятность того, что эти опухоли не станут резектабельными с возможностью проведения частичной гепатэктомии даже после положительного ответа на химиотерапию вследствие локализации опухоли:

Примечание*: первичное поражение воротной (Р) или печеночных вен/полой вены (V) не является противопоказанием для последующей трансплантации печени. Даже поражение сосудов сохраняется после химиотерапии, его не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для трансплантации, у этих пациентов ретропеченочный отдел полой вены и максимально возможный участок воротной вены должны быть удалены единым блоком с печенью.

Противопоказания:

- наличие жизнеспособных внепеченочных метастазов, не поддающиеся хирургической резекции, является абсолютным противопоказанием к трансплантации печени.
- слабый ответ опухоли на предоперационную химиотерапию также является противопоказанием к трансплантации печени.

Определение времени трансплантации печени

Определение времени проведения радикальной хирургической операции, включая трансплантацию печени является важным моментом для достижения соответствующего локального контроля за опухолью. Трансплантацию печени не следует откладывать более чем на 4 недели после последнего курса химиотерапии. Если в течение этого времени предполагается доступ к донорскому трансплантату, рекомендуется запись в лист ожидания трупной печени. В другом случае нужно подобрать внутрисемейного живого донора для пересадки.

Технические вопросы

Полная гепатэктомия первичных опухолей у детей предусматривает удаление ретропеченочного отдела нижней полой вены. Этот подход не препятствует использованию трупного трансплантата с ретропеченочным отделом нижней полой вены. Если трансплантат от родственного живого донора не включает полую вену, то можно провести реконструкцию с использованием консервированной аллогенной подвздошной вены, полученной от трупного донора или, использование яремной внутренней вены от родственного донора. В первом случае, однако, потребуется заменить нижнюю полую вену левой яремной внутренней веной пациента (альтернативно – подвздошной наружной веной). В этом случае пациент должен получать лечение низкомолекулярным гепарином и носить эластичные носки. Использование аутогенной вены предпочтительнее, чем аллогенного трансплантата вены, который часто подвержен склерозу и нарушению проходимости, тогда как трансплантат Goretex по мере роста пациента становится слишком маленьким и со временем тромбируется.

Трансплантация печени у детей с первичными легочными метастазами

Трансплантация печени представляет собой целесообразное решение легочных метастазов, все метастатические очаги поражения ликвидируются с помощью химиотерапии в отдельности (остаточные явления после химиотерапии) или удаляются хирургическим путем заранее. Отсутствие опухолей в легких должно быть подтверждено инструментально.

Трансплантация печени второй линии

В отношении выживаемости результаты первичной трансплантации печени до сих пор лучше, чем результаты спасительной трансплантации печени. Поэтому рекомендуется избегать попыток провести частичную гепатэктомию с риском неполной резекции. Если резекция опухоли при частичной гепатэктомии была макроскопически неполна, или после предыдущей частичной резекции наблюдаются внутрипеченочные метастазы, показание к спасительной трансплантации печени из-за неутешительных результатов, зарегистрированных в исследовании SIOPEL-1 и мировой практике является нецелесообразным.

Паллиативная помощь

1. Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирования опухолевого процесса у онкологических больных;
- развитие тяжелого хронического болевого синдрома, ухудшающего качество жизни онкологических больных.

В Республике Казахстан отсутствуют специализированные медицинские учреждения, оказывающие паллиативную помощь детям со злокачественными новообразованиями. В связи с чем, некурабельные пациенты с резистентными формами рака, госпитализируются на паллиативные койки в ОДБ по месту жительства.

2. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи: стационарная и стационар замещающая медицинская помощь.

3. Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

4. Тактика оказания паллиативной помощи:

ПП детям включают «контроль симптомов», «социальную передышку», «ведение в терминальной стадии заболевания», «ПП в кризисных состояниях», «24 часовая поддержка по телефону 7 дней в неделю», «психосоциальная помощь», «консультирование», «информационную поддержку», «bereavement» (горевание).

Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

- I – строгий постельный;
- II – постельный;
- III – палатный (полупостельный);
- IV – свободный (общий).

- Диета: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Медикаментозное лечение:

- Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10 мг*3 раза в день).

При анорексии с прекахексией или кахексией – метилпреднизолон 5-15 мг в сутки или дексаметазон 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.

- Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего колоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего колоража).

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи.

При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

- Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям.

Профилактика пролежней:

- специальные матрасы;
- оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;
- профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.); устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);
- профилактика болевого синдрома при перевязке;
- косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

При распадающихся зловонных злокачественных опухолях – местно для устранения запаха повязка с активированным углем, кало- и мочеприемники, метронидазол местно, мед и сахар местно; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстrodействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притёртостей;

Шаг №2: при покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности;

Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических

групп или пенные повязки для заполнения

Шаг №6: при зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапия, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в;

Шаг №7: кровоточащая рана – раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

- Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе, определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая), использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания, принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

- отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия;
- психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «по часам» - регулярно по графику до того, как заболит (с учетом периода действия препарата); «индивидуальный подход к ребенку» - обезболивание с учетом особенностей конкретного ребенка; «по восходящей» - от ненаркотических до наркотических анальгетиков, далее – повышение дозы опиата до обезболивания.

Анальгетики адьювантные в возрастных дозировках (дополнительно к ненаркотическим и наркотическим анальгетикам):

- кортикоステроиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1: ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибuprofen, +/- адьювантные анальгетики;

Шаг №2: слабые наркотические анальгетики (трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибuprofen,) +/- адьювантные анальгетики;

Шаг №3. сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибuprofen, +/- адьювантные

анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

- **Парацетамол (ацетаминофен)** внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.
- **Ибупрофен** внутрь по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

- **Трамадол** внутрь детям в возрасте от 5-12 лет по 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы по 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 часа; детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза по 50 мг каждые 4-6 часов, увеличивать при необходимости до 400 мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

- **Морфин –** после регистрации:
 - начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).
 - при переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквианалгетических доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

Морфин назначать «по часам», а не «по требованию»: морфин короткого действия – каждые 4-6 часов, морфин пролонгированного действия – каждые 8-12 часов.

- **Морфин короткого действия –** после регистрации: стартовые дозы:
 - внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
 - подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки);
 - продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6 мес.-

18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа);

Увеличение разовой и суточной дозы:

- вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы;
- вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

• **Морфин пролонгированного (длительного) действия** – после регистрации (или медленно высвобождающийся морфин):

- суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы, для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия.

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

- если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», назначить дозу морфина для купирования прорывной боли; доза для купирования прорывной боли составляет 50-100% от той разовой, которая применяется каждые 4 часа, или рассчитывается как 1/6 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный момент; доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин. от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина:

- отмена приема препарата постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

• **Фентанил:** дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

• **Фентанил короткого (быстрого) действия** – после регистрации:

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально в возрасте от 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг);
- интраназально в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг);
- в/в (медленно за 3-5 мин) в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин;
- в/в длительная инфузия в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

• **Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):**

- «размер» (или доза) пластиря рассчитывается на основании эквианалгетической суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластиря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;
- после наклеивания пластиря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;

- после первого наклеивания пластиря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- доза фентамила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Адьювантные анальгетики

- **Амитриптилин** внутрь в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг*2 раза в день), в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).
- **Карбамазепин** внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов.
- **Габапентин** внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.

Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

- **Диазепам** (perorально, трансбукирально, п/к, ректально) в возрасте от 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.
- **Гиосцина бутилбромид** в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.
- **Преднизолон** по 1-2 мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.
- **Дексаметазон** при сильной нейропатической боли.
- **Кетамин:** перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100 мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (трансбукиральный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластиры и подкожно), портативные шприцевые насосы для введения анальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

• Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

Причины: интрамедуллярные метастазы, интрадуральные метастазы, экстрадуральная компрессия (метастазы в тело позвонка, коллапс позвоночника, нарушение кровоснабжения).

Алгоритм паллиативного лечения:

Шаг №1: дексаметазон (в возрасте до 12 лет 1-2 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей; в возрасте от 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2: обезболивание смотреть пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

• **Паллиативная помощь при судорогах:**

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: правильная укладка ребенка, наблюдение в течении 5 мин.

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуцкально в дозе 0,5 мг/кг. Карбамазепин - для детей в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина.

Шаг №3: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

Шаг №5: если судороги не купируются более 30 мин. – лечение эпилептического статуса в стационарных условиях.

• **Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:**

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина.

Шаг №2: фенобарбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или под кожную инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

• **Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:**

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

Метоклопрамид внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500 мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес. по 100 мкг/кг 3-4 раза в сутки (только внутрь или в/в), в возрасте с 1 мес.-1 года (масса тела до 10 кг) по 100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки, в возрасте от 1-3 года (вес 10-14 кг) по

1 мг 2-3 раза в сутки; в возрасте от 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки, в возрасте от 5-9 лет (масса тела 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела 30-60 кг) по 5 мг*3 раза в день; детям 15-18 лет (вес больше 60 кг) по 10 мг*3 раза в день.

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, продолговатый мозг, блуждающий нерв:

- **Ондансетрон** внутрь, в возрасте от 1-12 лет по 4 мг 2-3 раза в день, в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) в возрасте 1-12 лет по 5 мг/ м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.

- **Дексаметазон** внутрь или в/в короткими курсами, в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

- **Галоперидол** внутрь, в возрасте от 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5 мг/сутки.

Паллиативная помощь при кровотечении:

- Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.
- Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.

• Местное гемостатическое лечение:

- аппликация эpineфрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;
- системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

Витамин К в возрасте от 1 мес. до 12 лет 300 мкг/кг/сутки, старше 12 лет 1 мг (внутрь или парентерально).

Карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на

20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина.

7. **Дальнейшее ведение** – по улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.
8. **Индикаторы эффективности** – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.

Приложение 3

Степень 3 по Броку следует расценивать как НЯ (АЕ):

Почечная токсичность:

а) гломерулярная токсичность – нефротоксичность цисплатина у детей (как и у взрослых) зависит от дозировки и нередко бывает очень сильной. Хотя карбоплатин менее нефротоксичен, когда он вводится после цисплатина, это может вызвать еще более сильную нефротоксичность, чем при его применении без сопутствующих лекарств. Для мониторинга состояния почек необходимо проводить тщательное измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью изотопного клиренса или какого-либо другого метода клиренса. В данном исследовании мониторинг СКФ потребуется перед каждым блоком химиотерапии. Однако так как цисплатин будет вводиться еженедельно по три раза во время каждого блока, рекомендуется тщательно следить за уровнем креатинина перед введением каждой дозы и при необходимости повторить оценку СКФ. Измерение СКФ нельзя проводить, когда ребенок проходит в/в гидратацию. Применяйте тот же самый метод у того же ребенка на каждом временном отрезке. Предпочтителен метод измерения СКФ Cr⁵¹ EDTA, который включает получение изотопа, его введение ребенку и забор 4-х образцов крови из постоянного катетера с часовыми интервалами (упрощенный вариант с забором 2-х образцов крови также является приемлемым). При этом методе ребенок подвергается меньшему облучению, чем от ежедневных источников излучения. Другие методы клиренса, например, клиренс с йодеколом, тоже являются допустимыми. Если в Вашей клинике такие процедуры невозможны по финансовым причинам, то проведите стандартный эндогенный клиренс креатинина с 24-часовым забором мочи. Если достаточного количества мочи не набралось, повторите процедуру.

Об СКФ степени 1 по Общим терминологическим критериям: < 75-50% от нижней границы нормы, которая в возрасте более 2 лет составляет < 60 мл/мин/1.73 м² - необходимо сообщить как об нежелательном явлении (НЯ) (АЕ)

b) Тубулярная токсичность – ренальная потеря магния и последующая гипомагниемия возможна почти у всех детей в данном исследовании, поэтому рекомендуется поддержка магниевого баланса пероральными препаратами для всех детей, участвующих в исследовании. Гипомагниемия не требует остановки применения цисплатина. У детей могут появиться другие признаки ренальной тубулопатии одновременно с улучшением СКФ. Поэтому тщательный мониторинг электролитов необходим для всех детей, проходящих лечение с цисплатином. Гипомагниемия может прогрессировать спустя годы после окончания терапии. Младенцы подвержены большему риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного цисплатином, и, соответственно, для данной возрастной группы регулярный мониторинг электролитов особенно важен. Однако цисплатин не является для младенцев более нефротоксичным, чем для более взрослых детей.

Кардиотоксичность:

В данной возрастной группе кардиотоксичность вызывает особые опасения у Комитета SIOPEL. Долговременное исследование отдаленных результатов кардиологии SIOPEL 1 еще не готово для анализа. А пока Комитет предлагает по возможности применять доксорубицин с протективными агентами, позволяющими защитить сердце от негативного воздействия. На настоящий момент не существует ни одного рандомизированного исследования по использованию кардиопротективных агентов при лечении детей, поэтому группа решила порекомендовать препарат с наилучшей доказательной базой и профилем безопасности по результатом применения у взрослых пациентов, коим является дексразоксан*. Дексразоксан доступен для приобретения в 2 формах – Кардиоксан и Зинекард. Два этих лекарства необходимо применять в различных соотношениях доз к доксорубицину. Обе формы допустимы для применения, так как в некоторых странах один из препаратов приобрести легче, чем другой.

О дисфункции левого желудочка 2 степени по «Общим критериям токсичности», которая определяется как бессимптомная, при фракции выброса в покое (ФВ) < 50-40% или при фракции укорочения (ФУ) < 24-15% необходимо сообщить как о НЯ.

В данном протоколе общая кумулятивная доза доксорубицина, составляющая 300/330 мг/м² будет вводиться преимущественно самым маленьким пациентам. В связи с риском острой или долгосрочной кардиотоксичности тщательный мониторинг возможной кардиотоксичности крайне важен во время и после окончания курса лечения.

Рекомендуемый способ исследования – ЭКГ в режиме 2D и М с измерением фракции укорочения (ФУ). ЭКГ следует проводить, когда у пациента наблюдается нормальная температура и уровень гемоглобина, а также отсутствует гипергидратация. Измерения базового уровня должны быть проведены перед введением доксорубицина, чтобы предоставить значимый материал для сравнения с дальнейшими анализами.

В дополнение к стандартному мониторингу будет осуществлен центральный обзор эхокардиограмм, полученных на момент постановки диагноза, через 1-6 месяцев после последнего введения доксорубицина и на 5 и 10 год последующего наблюдения. Два первых обследования необходимо записать на ленту и отправить

для центрального обзора д-ру Джилл Левитт (больница Грейт Ормонд Стрит, Траст Национальной Системы Здравоохранения и Институт Детского Здоровья), как и записи, сделанные во время последующего наблюдения. Пленки следует отправить вместе с бланком с информацией о состоянии сердечной функции и разборчиво надписать имя ребенка, дату рождения, время обследования и номер испытания (смотреть Приложение 8, настоящего КП).

Анафилаксия:

Карбоплатин может вызывать аллергическую реакцию, однако анафилаксия проявляется редко. Иногда требуется замедлить инфузию, если у ребенка появляется эритема. Также может потребоваться прекращение вливания, если у ребенка затрудняется дыхание или появляются бронхоспазмы. Иногда необходимо внутривенное введение стероидов. В случае тяжелой реакции дальнейшее применение препарата необходимо обсудить с координаторами группы по химиотерапии. Не рекомендуется использовать техники десенсибилизации.

Мукозит:

Есть опасения, что в данном протоколе мукозит будет проявляться сильнее, чем в других протоколах SIOPEL. Это связано с увеличенной плотностью дозы цисплатина вместе с доксорубицином. По прогнозам он будет особенно сильно выражен у пациентов, получающих длительные инфузии доксорубицина. Это еще одна причина, по которой те медицинские учреждения, которые имеют в доступе дексразоксан, обязательно должны его применять. Некоторым пациентам может потребоваться кормление через назогастральный зонд. Не забывайте тщательно следить за степенью развития мукозита.

Потеря аппетита:

Возможно, введение трех доз цисплатина еженедельно вызовет выраженную потерю аппетита. Крайне важно вести контроль за нутритивным статусом и, при необходимости, осуществлять кормление через назогастральный зонд. Рекомендуется сразу же начать назогастральное кормление, если у пациента обнаружились низкие показатели нутритивного статуса.

Модификация доз и/или терапия в связи с токсичностью:

Миелотоксичность:

Перед началом каждого курса химиотерапии необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было более $1 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов - более $100 \times 10^9/\text{л}$. Если данный критерий не соблюден, то лучше отложить химиотерапию, а не понижать дозу. Если необходима отсрочка на одну неделю и более, то в следующем курсе следует уменьшить дозу на 25%.

Если курс химиотерапии приводит к сильной нейтропении (АЧН $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$), вызванной лихорадкой и сепсисом, или к серьезной инфекции и/или тромбоцитопении из-за кровотечения, сократите дозировку на 25% в следующем курсе. Если последующий курс не осложняется данными реакциями, возобновите полную дозировку препаратов.

Поддержание фактора роста: По возможности рекомендуется использование Г-КСФ между циклами химиотерапии. Г-КСФ не следует назначать пациенту во время химиотерапии или в пределах 24 часов до или после химиотерапии. Наиболее

целесообразным будет применение Г-КСФ между циклами. Рекомендуемая доза составляет 5 μ г/кг/день, вводимая подкожно или внутривенно.

Ототоксичность:

Если зафиксирована ототоксичность 3-й степени, о ней необходимо сообщить как о нежелательном явлении (НЯ).

Почечная токсичность:

В случаях сильного снижения СКФ $^{51}\text{CrEDTA}$ ($<60\text{мл/мин}/1.73\text{m}^2$) остановите применение Цисплатина и свяжитесь с координаторами экспертной группы по химиотерапии. При лечении младенцев ознакомьтесь с кривой ожидаемых показателей СКФ в зависимости от возраста в Приложении 10. Если СКФ падает ниже 2-х значений среднеквадратичного отклонения от предполагаемой СКФ, свяжитесь с координаторами экспертной группы по химиотерапии.

Гипомагниемия не требует остановки применения цисплатина. Однако младенцы подвержены риску возникновения электролитного дисбаланса, который может привести к судорогам, в особенности при наличии более одного нарушения. Рекомендации по инфузиям остаются в данном случае стандартными, тем не менее, некоторым детям может понадобиться увеличение объема замещения электролитов. Не забывайте тщательно следить за содержанием электролитов.

Гепатотоксичность:

Не существует стандартизованных критериев для корректировки дозировки доксорубицина при дисфункции печени. Рекомендуется сократить дозировку Доксорубицина на 50%, если общая концентрация билирубина в сыворотке $> 3 \text{ мг}/100 \text{ мл}$ или/и печеночные ферменты в сыворотке (АСТ, АЛТ) в 5 раз превышают норму. Дозу Цисплатина следует модифицировать.

Примечание: Так как гепатотоксичность при применении Доксорубицина встречается очень редко, завышенные показатели АСТ, АЛТ должны послужить поводом для поиска других причин дисфункции печени, таких как, например, вирусный гепатит.

Кардиотоксичность:

На значительное ухудшение функции сердца указывает показатель фракции укорочения $< 29\%$. В таком случае, временно приостановите применение Доксорубицина. Если последующие анализы показывают улучшение фракции укорочения, можно рассмотреть возобновление Доксорубицина.

Снижение ФУ на абсолютное значение > 10 процентилей, но с фактическим значением $> 29\%$ (например, ФУ 42% --> ФУ 31%), также может указывать на значительное ухудшение сердечной функции. В данной ситуации свяжитесь с координаторами экспертной группы по химиотерапии.

Приложение 4.

Концентрация АФП у здоровых детей с момента рождения до 2-х летнего возраста:

Возраст	Концентрация	95% доверительный	Время
---------	--------------	-------------------	-------

(дни)	АФП в медианах (нг/мл)	интервал (нг/мл)		полураспада (дни)
0	158 125	31 265	-	6
1	140 605	27 797	-	
2	125 026	24 717	-	
3	111 173	21 979	-	
4	98 855	19 543	-	
5	87 902	17 371	-	
6	77 625	15 346	-	
7	69 183	12 589	-	
8-14	43 401	6 039	-	
15-21	19 230	2 667	-	14
22-28	12 246	1 164	-	
29-45	5 129	389	-	
46-60	2 443	91	-	
61-90	1 047	19	-	28
91-120	398	9	-	
121-150	193	4	-	
151-180	108	3	-	
181-270	47	0,8	-	100
271-360	18	0,4	-	
361-720	4	0	-	

Приложение 5.

МОДИФИКАЦИЯ доз по возрасту:

Для младенцев и детей с массой тела от 5 до 10 кг:

Дозы цисплатина и доксорубицина следует рассчитывать на 1 кг, предполагая, что $1\text{м}^2 \equiv 30 \text{ кг}$.

Для младенцев и детей с массой тела менее 5 кг:

Дозы цисплатина и доксорубицина следует рассчитывать на 1 кг, предполагая, что $1\text{м}^2 \equiv 30 \text{ кг}$, а также следует производить дальнейшее сокращение на 1/3.

Препарат	Дети > 10 кг	Дети 5-10 кг	Дети < 5 кг
Цисплатин:	70 мг/м ² /день	2,3 мг/кг/день	1,5 мг/кг/день
Цисплатин:	80 мг/м ² /день 1	2,7 мг/кг/день 1	1,8 мг/кг/день 1
Доксорубицин:	20 мг/м ² /день	0,67 мг/кг/день	0,44 мг/кг/день
Доксорубицин:	25 мг/м ² /день	0,83 мг/кг/день	0,56 мг/кг/день
Доксорубицин:	30 мг/м ² /день	1,0 мг/кг/день	0,67 мг/кг/день

МОНИТОРИНГ токсичности:

NB! Избегать применения нефротоксичных антибиотиков (гентамицин), во время и сразу после инфузии CDDP. Если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго контролировать.

CDDP сильный эметогенный препарат, в связи с чем рекомендуется заранее давать противорвотный «коктейль». Наиболее предпочтительно выбрать антагонистов рецепторов 5-HT3.

Скорость инфузии доксорубицином должна постоянно поддерживаться на протяжении всех 48 часов. По этой причине рекомендуется проводить инфузию доксорубицином через отдельную в/в линию, в 5% растворе глюкозы (на минимальной скорости). Во время инфузии необходимо предотвратить попадание солнечного света на препарат. В исключительных случаях, если детям нельзя поставить центральный венозный катетер, ежедневная доза DOXO может вводиться в/в в течение нескольких часов. Следует избегать глубоких вен, так как экстравазация препарата очень опасна и не всегда может быть сразу обнаружена на этих участках.

Токсичность: Избегать беспорядочного сокращения доз и излишних отсрочек в химиотерапии. Каждому пациенту необходимо давать рекомендуемую максимальную и переносимую дозу препарата в соответствующее время.

В связи с повышенным риском ренальной токсичности в данном протоколе доза карбоплатина будет рассчитана по AUC в соответствии с СКФ. В связи с интенсивностью дозы и ожидаемой миелосупрессией, вызываемой данным лечением, карбоплатин не может быть просто заменен на Цисплатин в случае сокращения СКФ.

Потенциальная кардиотоксичность будет отслежена путем проспективного центрального обзора записанных на пленку эхокардиограмм на ключевых этапах лечения и последующего наблюдения.

Ототоксичность:

В SIOPEL 4 будет использоваться оценочная шкала потери слуха, предложенная П.Р. Броком и соав. (см. таблицу внизу). Во время лечения при помощи Цисплатина специалист аудиолог обязательно должен проводить тщательный осмотр детей и регулярные аудиометрические исследования. Для мониторинга ототоксичности у младенцев единственным проспективным методом являются, по возможности, отоакустические эмиссии продуктов искажения (DPOAE's), проведение которых предпочтительней, чем применение BEAR-теста (аудиометрическое исследование с помощью вызванных потенциалов ствола мозга). Для детей старше 3-х лет выбирают метод тональной аудиометрии. В опытных руках тональная аудиометрия в свободном поле/с искажением также является эффективным методом. Если у ребенка начали появляться признаки потери слуха на высоких частотах, то следует провести более тщательное обследование, чем предусмотрено данным протоколом. Так как тональная аудиометрия является

наиболее достоверным способом оценки фактической слуховой способности, необходимо будет наблюдать за всеми детьми до 4-5 лет, чтобы убедиться в возможности анализа необратимых повреждений, вызванных цисплатином.

Следует заметить, что ни тональная аудиометрия, ни отоакустические эмиссии не позволяют в достаточной мере оценить ототоксичность, вызванную карбоплатином. Необходимо также отметить и сообщить об этом родителям, что сам по себе карбоплатин в стандартных дозах не вызывает существенной потери слуха, однако сочетание карбоплатина и цисплатина может повлечь за собой наисильнейшую ототоксичность, так как воздействию подвергаются и внутренние, и наружные волосковые клетки улитки. Полный масштаб повреждения у маленьких детей оценить очень сложно и по настоящему определить возможно только во время последующего наблюдения, когда дети будут находиться в обычных условиях с фоновыми шумами. Для детей с низким ответом были назначены более высокие дозы Карбоплатина. Также необходимо заметить, что за последнее десятилетие в лечении детей с нарушениями слуха были достигнуты значительные успехи, и что появилась возможность обсудить с родителями различные потенциальные вспомогательные средства и даже кохлеарные импланты.

Оценочная шкала Брука для вызванной цисплатином двухсторонней потери слуха на высоких частотах:

Двусторонняя потеря слуха	Степень	Обозначение
< 40 дБ на всех частотах	0	Отсутствует
=/≥ 40 дБ только на частоте 8000 Гц	1	Слабая
=/≥ 40 дБ на частоте 4000 Гц и выше	2	Умеренная
=/≥ 40 дБ на частоте 2000 Гц и выше	3	Выраженная
=/≥ 40 дБ на частоте 1000 Гц и выше	4	Сильная