

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и
социального развития Республики Казахстан
от «13» июля 2016 года Протокол № 7

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	9
Показания для госпитализации	13
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	15
Диагностика и лечение на стационарном уровне	15
Медицинская реабилитация	89
Паллиативная помощь	91
Сокращения, используемые в протоколе	79
Список разработчиков протокола	81
Конфликта интересов	81
Список рецензентов	81
Список использованной литературы	81

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

МКБ 10		МКБ 9	
C70	Злокачественное новообразование мозговых оболочек	01.59	Иссечение поврежденной ткани головного мозга
C70.0	Оболочек головного мозга	01.591	Иссечение поврежденной ткани головного мозга с применением интраоперационного нейромониторинга
C70.1	Оболочек спинного мозга		
C70.9	Мозговых оболочек неуточненных		
C71	Злокачественное новообразование головного мозга		
C71.0	Большого мозга, кроме долей и желудочков		
C71.1	Лобной доли		
C71.2	Височной доли		
C71.3	Теменной доли		
C71.4	Затылочной доли		
C71.5	Желудочков мозга		
C71.6	Мозжечка		
C71.7	Ствола мозга		
C71.8	Поражение выходящее, за пределы одной и более вышеуказанных		
C71.9	Головного мозга неуточненной локализации		
C72	Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы		
C72.0	Спинного мозга		
C72.1	Конского хвоста		
C72.2	Обонятельного нерва		
C72.3	Зрительного нерва		
C72.4	Слухового нерва		
C72.5	Других и неуточненных черепных нервов		
C72.8	Поражение спинного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее, за пределы одной и более вышеуказанных		

C72.9	Центральной нервной системы неуточненного отдела	
-------	---	--

3. Дата пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, детские онкогематологи, радиологи, детские нейрохирурги, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

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:

Первичные новообразования ЦНС занимают второе место в структуре ЗН в педиатрии, составляя 16-20%, и являются наиболее распространенными солидными опухолями. Опухоли спинного мозга составляют 5% от всех опухолей ЦНС.

8.

Примечание*: Преимущественно встречаются у детей и составляют около 20 % всех первичных опухолей детского возраста. (Protokol НИТ 2000 г., Version 01.01.2008 г, педиатрическая исследовательская группа по опухолям головного мозга.

8. Классификация:

Современная классификация опухолей ЦНС (ВОЗ 2007 год) основана на гистологическом варианте опухоли и степени злокачественности.

Основные гистологические варианты опухолей ЦНС (сокращенная классификация, ВОЗ, 2007г.).

Тип опухолей	Степень злокачественности (G)
1. НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	
1.1. Астроцитарные опухоли	
Пилоцитарная астроцитома	G = I
Пиломиксоидная астроцитома	G = II
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	G = I
Плеоморфная ксантоастроцитома	G = I
Диффузная астроцитома	G = II
фибриллярная	G = II
протоплазматическая	G = II
тучноклеточная	G = II
Анапластическая астроцитома	G = III
Глиобластома	G = IV
Гигантоклеточная глиобластома	G = IV
Глиосаркома	G = IV
Глиоматоз мозга	G = III
1.2. Олигодендроглиальные опухоли	
Олигодендроглиома	G = II

Анапластическая олигодендроглиома	G = III
1.3. Олигоастроцитарные опухоли	
Олигоастроцитомы	G = II
Анапластическая олигоастроцитомы	G = III
1.4. Эпендимарные опухоли	
Миксопапиллярная эпендимома	G = I
Субэпендимома	G = I
Эпендимома: клеточная; папиллярная; светлоклеточная; таницитарная.	G = II
Анапластическая эпендимома	G = III
1.5. Опухоли хориоидного сплетения	
Папиллома хориоидного сплетения	G = I
Атипичическая папиллома хориоидного сплетения	G = II
Карцинома хориоидного сплетения	G = III
1.6. Другие нейроэпителиальные опухоли	
Хордоидная глиома третьего желудочка	G = II

1.7. Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	
Анапластическая ганглиogliома	G = III
1.8. Опухоли шишковидной железы	
Пинеоци тома	G = I
Пинеобластома	G = IV
Папиллярная опухоль шишковидной железы	G = II- III
1.9. Эмбриональные опухоли	
Медуллобластома	G = IV
- Десмопластическая/нодулярная медуллобластома; - Медуллобластома с выраженной нодулярностью; - Анапластическая медуллобластома; - Крупноклеточная медуллобластома; - Меланотическая медуллобластома.	G = IV G = IV G = IV G = IV G = IV
Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС (PNET)	G = IV
Нейробластома ЦНС	G = IV
Ганглионейробластома ЦНС	G = IV
Медуллоэпителиома	G = IV
Эпендимобластома	G = IV
Атипическая тератоидная/рабдоидная опухоль	G = IV

2. Опухоли краниальных и краниоспинальных нервов	
Шваннома	G = I
Нейрофиброма	G = I
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	G = II-IV
3. Опухоли мозговых оболочек	
3.1 Опухоли менинготелиальных клеток	
Менингеома	G = I
Атипичная менингеома	G = II
Анапластическая менингеома	G = III
Гемангиоперицитомы	G = II
Анапластическая гемангиоперицитомы	G = III
Гемангиобластома	G = I
3.2 Мезенхимальные опухоли	
3.3 Первичные меланоцитарные образования	
3.4 Другие новообразования относящиеся к мозговым оболочкам	
4. Лимфомы и новообразования гемопозитического генеза	
5. Герминогенные опухоли	
6. Опухоли sella-турки области: краниофарингиома и т.д	
7. Метастатические опухоли	

В зависимости от локализации опухоли ЦНС

выделяют:

Инфратенториальные:

а) мозжечок, 4-желудочек (медуллобластома, астроцитомы, эпендимомы, опухоли сосудистого сплетения, редкие опухоли).

б) ствол мозга, варолиев мост (астроцитомы, глиобластома).

Супратенториальные:

А) опухоли хиазмы зрительного бугра (астроцитомы, краниофарингиомы).

Б) средний мозг, 3-желудочек, pineal-область (опухоли шишковидной железы, герминативно-клеточные опухоли, астроцитомы, эпендимомы, ПНЭО.).

В) полушарные опухоли (астроцитомы, эпендимомы, ПНЭО.).

Опухоли спинного мозга:

А) интрамедуллярные (астроцитомы, эпендимомы, ПНЭО).

Б) экстрамедуллярные (нейробластома, саркома Юинга).

Оценка объёма проведенной операции: оценивается с помощью нейрохирургического протокола операции (**критерий S**) и послеоперационного радиологического обследования (**R**), выполненного в первые 24-48 часов после операции.

S1 – полное удаление.

S2 – резидуальная опухоль < 1,5 см, возможна локальная инвазия.

S3 – резидуальная опухоль > 1,5 см.

S4 – большая остаточная опухоль (биопсия).

Объём операции оценивают с помощью КТ/МРТ с КУ, выполненные через 24-48 часов после операции:

R1 – нет признаков опухоли.

R2 – краевой захват контраста.

R3 – видимая остаточная опухоль.

R4 – нет значительных изменений по сравнению с предоперационными КТ/МРТ

Оценка объёма операции осуществляется как по протоколу, так и КТ/МРТ.

S1 и R1 – тотальное удаление.

S2 и R1-2 – субтотальное удаление.

S1-3 и R3 – частичная резекция

S4 и R4 – биопсия опухоли.

Метастатическая болезнь

Опухоли ЦНС имеют тенденцию к распространению по току цереброспинальной жидкости и метастатическая болезнь определяется у 35% первичных медуллобластом. Присутствие метастатической болезни в спинномозговом канале по данным визуальных методов диагностики довольно ясно предрасполагает к плохому прогнозу.

Также прогностическое значение имеет присутствие клеток опухоли в ликворе (M1 по Chang) в то время как визуальными методами диагностики метастатический очаг не определяется. Данная стадия является прогностически более неблагоприятной, чем стадия, при которой клетки опухоли не определяются в ликворе.

Резидуальная болезнь

Две крупные исследовательские группы COG и SIOP доказали, что тотальная радикальная резекция является важным положительным прогностическим фактором. Присутствие резидуальной болезни в объеме минимум 1,5 см² является прогностически неблагоприятным, и значительно ухудшает результаты лечения.

1. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Жалобы на головную боль, сонливость, тошноту, рвоту,

увеличение размеров черепа, нарушение зрения, судороги, вынужденное положение головы, отставание в физическом и психическом развитии.

Физикальные обследование: осмотр общего состояния (выявление симптомов).



Лабораторные исследования:

➤ -общий анализ крови (развернутый) – количество эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя заметно понижается. Присутствует микросфероцитоз в среде эритроцитов. Наблюдается средний рост числа лейкоцитов в крови — лейкоцитоз, без поворота лейкоцитарной формулы влево.

➤ общий анализ мочи - проводится в целях профилактики,

➤ биохимический анализ крови - проводится в целях профилактики.

Инструментальные исследования:

- Компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастированием
- объёмные образования округлой или овальной формы, которые неоднородно накапливают контрастное вещество. Данные новообразования смещают структуры головного мозга. Достаточно часто определяются кисты (до 65 %) и микрокальцинаты.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием - гетерогенно изменённый сигнал, пониженным на T1-взвешенных изображениях. На T2-взвешенных томограммах сигнал варьирует от гипо- до гиперинтенсивного. На снимках в сагиттальной проекции хорошо определяется расположение опухоли.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга с контрастированием
- позволяет судить о наличии или отсутствии метастазов.

При проведении обследования с введением контрастных веществ происходит их неоднородное накопление в различных отделах опухоли.

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Признаки заболевания	Опухоли ЦНС	Пищевая токсикоинфекция	Менингит
Очаговая симптоматика	+	-	-
Общемозговая симптоматика	+	-	+
Начало	постепенное	острое	острое
ОАК	Ускорение СОЭ, м.б. анемия 2-3 степени	лейкоцитоз	Лейкоцитоз, ускорение СОЭ
Исследование спинно-мозговой жидкости	Возможно наличие тумор клеток	-	плеоцитоз
МРТ/КТ головного мозга	объёмные образования округлой или овальной формы, которые неоднородно накапливают	-	-

	контрастное вещество.		
МРТ спинного мозга	Возможно наличие опухоли по <u>мягким мозговым оболочкам</u> спинного мозга	-	-

С другими опухолями центральной нервной системы, дифференциальный диагноз проводится на основании лишь гистологической верификации диагноза, в условиях специализированного центра.

4) Тактика лечения**:

- **Немедикаментозное лечение:**

Режим постельный.

Диета по тяжести состояния пациента: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком).

- **Медикаментозное лечение** (по показаниям, в зависимости от степени тяжести заболевания):

- Противосудорожная (карбамазепин, депакин, конвулекс, фенобарбитал),
- Противоотечная (маннитол, дексаметазон, фуросемид, альбумин человека),
- анальгезирующая терапия (парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, трамадол, морфин),
- заместительная терапия (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат, плазма свежезамороженная, альбумин человека 10% и 20%).

Перечень основных лекарственных средств: смотри пункт №13

Перечень дополнительных лекарственных средств: смотри пункт №13

- другие виды лечения: не предусмотрено.

5) Показания для консультации специалистов:

- Окулист – глазное дно, острота зрения, для исключения сопутствующей патологии, на фоне основного заболевания;
- Невропатолог – для оценки неврологического статуса на момент заболевания,
- Психоневролог – для исключения сопутствующей патологии, на фоне основного заболевания,
- консультация онколога по месту жительства – для направления в специализированный центр, при подозрении на злокачественное новообразование.

6) Профилактические мероприятия: специфических мероприятий по первичной профилактике заболевания нет.

Первичная профилактика:

- Онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети.
- Санитарно просветительская работа с населением об онконастороженности.
- Своевременная консультация узких специалистов по показаниям (невролог, окулист).
- Вторичная профилактика:
- Регулярные профилактические осмотры у детского онкогематолога.
- профилактика и лечение послеоперационных, цитотоксических, постлучевых

осложнений, симптомов ВЧД.

Профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, их своевременное лечение.

- ИФА на маркеры вирусных гепатитов «В», «С», при положительном результате ИФА провести ПЦР – согласно приказу №666 МЗРК
- ИФА на ВИЧ – согласно приказу №666 МЗРК

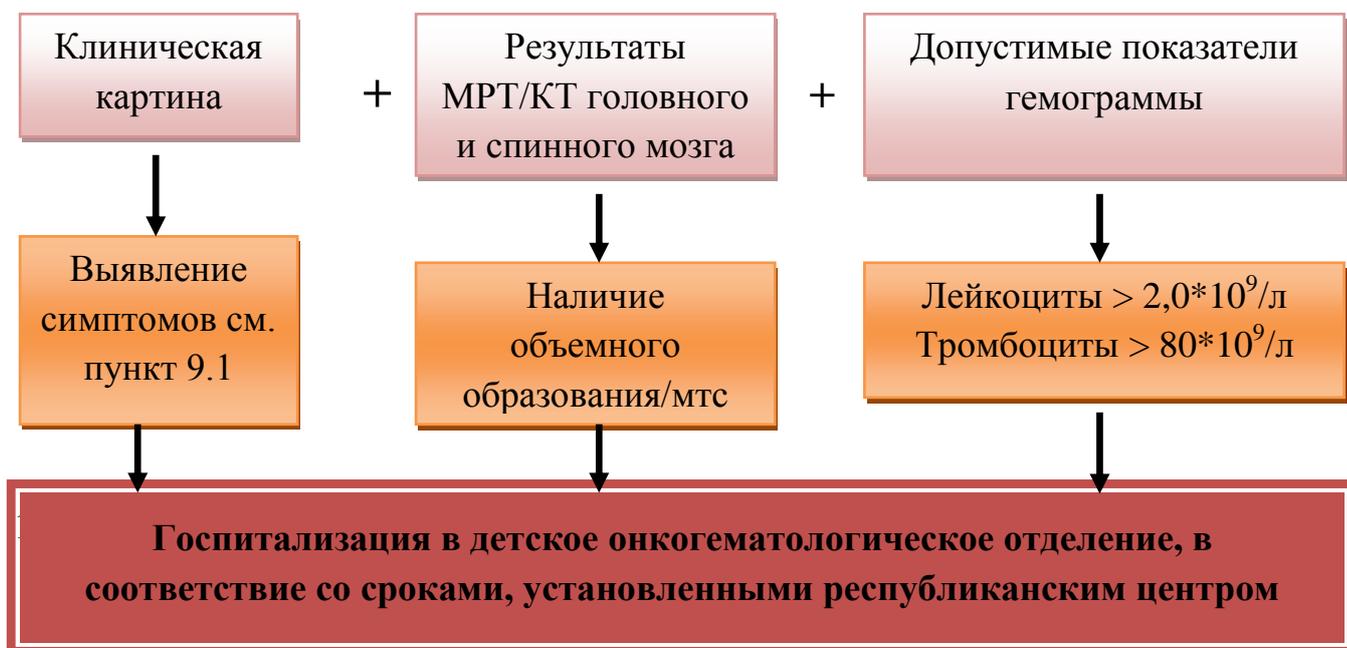
7) **Мониторинг состояния пациентов:** смотрите приложение №4.

8) **Индикаторы эффективности лечения:**

- стабилизация общего состояния ребенка,
- своевременное выявление первичных случаев,
- своевременное направление в специализированное (онкогематологическое) отделение

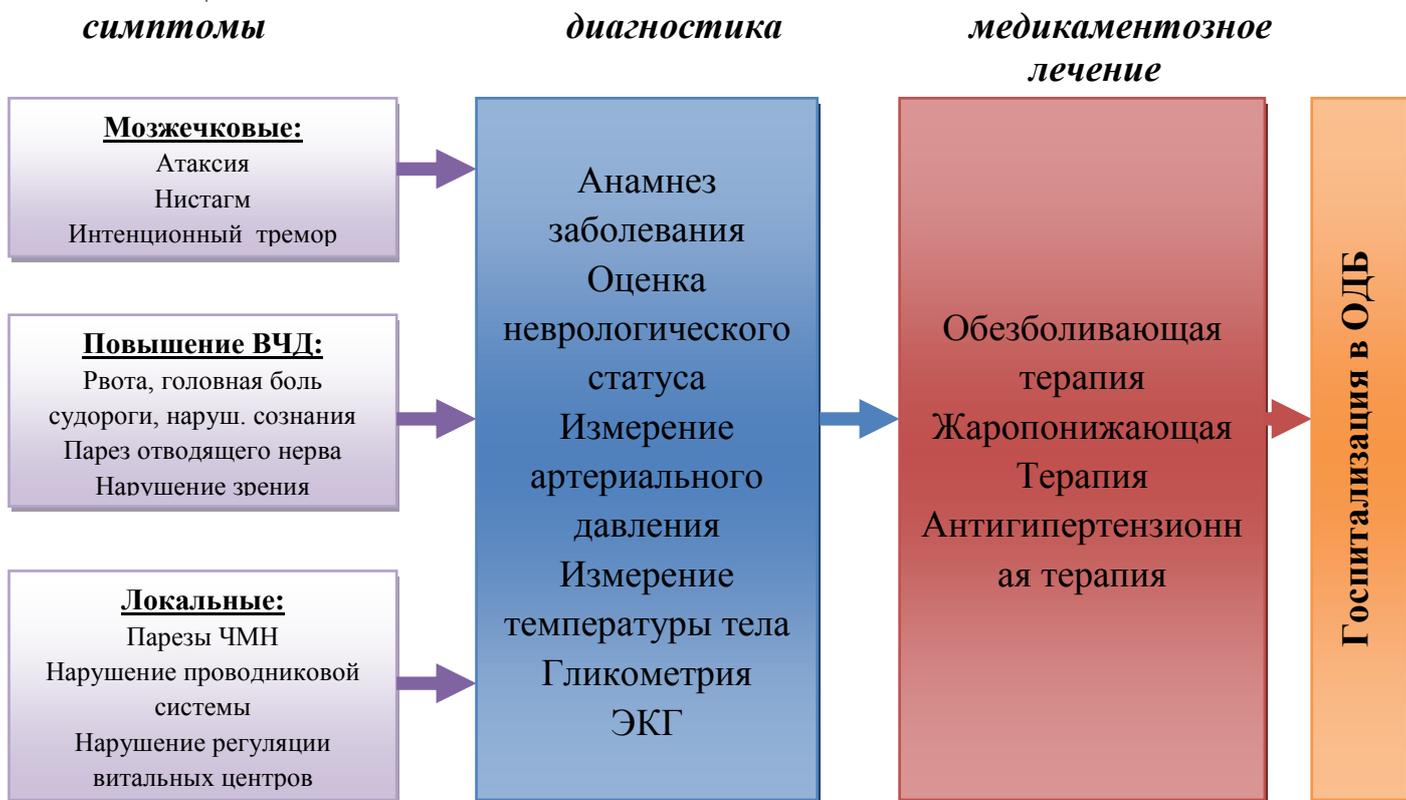
10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации:



В случае ухудшении общего состояния в перерывах между лечением (развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), также паллиативные пациенты, для проведения симптоматической терапии госпитализируются в ОДБ по месту жительства.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ**:



12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез: смотрите пункт №9, подпункт 1);

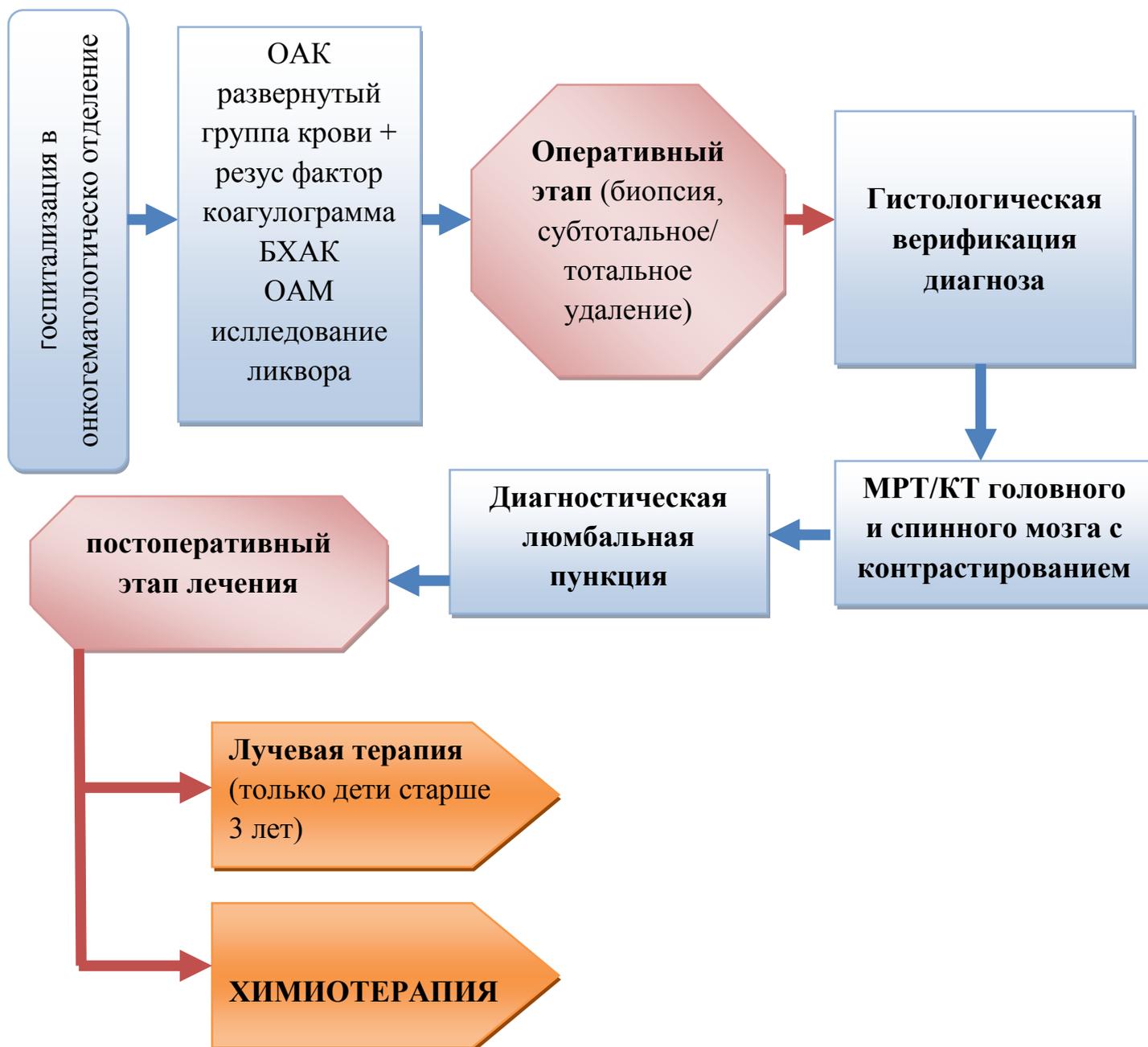
Физикальное обследование: смотрите пункт №9, подпункт 1);

Лабораторные исследования: смотрите пункт №9, подпункт 1), также

- Исследование ликвора - цитоз, глюкоза, белок, тумор клеток, АФП, ХГЧ, полиаминов (для дифференциальной диагностики и исключения метастатического поражения спинного мозга, оценки ответа на терапию и статуса ремиссии);
- ОАКразвернутый (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоформула) перед проведением спецлечения;
- Коагулограмма 1 (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику) перед проведением спецлечения;
- Исследование биохимических показателей крови (общий белок, альбумин и его фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза, тимоловая проба, С-реактивный белок, ЛДГ, фибриноген, иммуноглобулины А, G, М, калий, натрий, кальций) перед проведением спецлечения;
- Определение группы крови и резус-фактора (для проведения заместительной терапии);

- Общий анализ мочи, для оценки функции почек
- Суточная моча на пробу Реберга (для оценки фильтрационной функции почек, перед проведением курсов химиотерапии).

2) Диагностический алгоритм:



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

1. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли (или пересмотр готовых микро-, и блокпрепаратов). Для морфологического исследования при помощи световой микроскопии, а также для иммунологического исследования необходимо предоставить достаточный опухолевый материал, зафиксированный в 10% формалине и помещённый в парафиновый блок. *Гистопатологический диагноз,*

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

3. Цитогенетическое исследование опухоли, Fishдиагностика
4. МРТ головного с контрастированием (для определения инициальной метастатической стадии, в ранние сроки через 24 – 48, максимум 72 часа после операции, для определения наличия остаточной опухоли, ответа на терапию и статуса ремиссии, изменений в ЦНС, обусловленных терапией)
5. МРТ спинного мозга с контрастированием (непосредственно перед оперативным лечением)
6. КТ головного мозга с контрастированием (если МРТ недоступно или невыполнимо, то провести КТ для определения инициальной метастатической стадии, наличия остаточной опухоли, ответа на терапию и статуса ремиссии, изменений в ЦНС, обусловленных терапией).
7. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для выявления сопутствующей патологии);
8. УЗИ органов малого таза (для выявления осложнений/сопутств патологии);
9. УЗИ плевральных полостей (для выявления сопутствующей патологии);
10. УЗИ периферических лимфоузлов, при их диаметре больше 2,0см или прогрессивном увеличении.
11. Рентгенография обзорная органов грудной клетки (в одной/двух проекция) - (для выявления сопутствующей патологии и для исключения экстравазации подключичного катетера;
12. Рентгенография обзорная брюшной полости (в одной/двух проекция) - (для выявления сопутствующей патологии);
13. ЭКГ (для исключения сопутствующей патологии, ввиду высокой кардиотоксичности цитостатиков)
14. Консультация окулиста (глазное дно, острота зрения, периметрия)
15. Консультация невропатолога (неврологический статус)
16. Консультация анестезиолога (выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен Bravias, Nickman, установка порт-систем)
17. ИФА на гепатиты В, С, при положительном результате ПЦР на гепатиты В, С, согласно приказу №501МЗРК (изменение и дополнение к приказу №666)

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Диагностика и наблюдение во время лечения, проводятся при госпитализации в рамках круглосуточного специализированного стационара, что целиком зависит от жалоб и симптомов пациента.

1. ЭхоКГ – ввиду высокой кардиотоксичности цитостатиков;
2. Цитология ликвора. Только в случае обнаружения клеток опухоли в ликворе, полученном при люмбальной пункции, необходимо исследование ликвора непосредственно перед началом послеоперационной терапии – как правило, на 14-й послеоперационный день. Необходимо направлять неокрашенные, высушенные на воздухе препараты ликвора на иммуноцитологическое исследование;
3. Сонография черепа при открытом родничке;

4. Анализ пунктата костного мозга (ЖКМ, ИФТ, миелограмма) при цитопении;
5. Определение гаммаглутамилтранспептидазы – по показаниям, для оценки гепатотоксичности, при патологии печени и желчевыводящих путей, на фоне приема цитостатиков;
6. УЗИ мошонки – при частых сопутствующих патологиях, после этапа оперативного лечения;
7. ЭЭГ (рутинное) - для нейрофизиологического исследования;
8. ЭЭГ (видеомониторирование трехчасовое)- для нейрофизиологического исследования (по показаниям);
9. Определение времени кровотечения;
10. Определение времени свертываемости капиллярной крови;
11. Коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест,антитромбинIII,агрегации тромбоцитов);
12. Тест на беременность – по показаниям;
13. КТ ПЭТ – для оценки метастатического поражения;
14. Аудиограмма – фоне приема цитостатиков группы Платины;
15. ИФАи ПЦР на маркеры гепатита В, С – согласно приказу №501МЗРК (дополнение к приказу №666);
16. Определение сывороточного метотрексата, на фоне проведения высокодозного Метотрексата;
17. Исследование кала на копрологию;
18. Бактериальный посев кала;
19. Консультация радиолога (выбор и тактика этапа лучевой терапии);
20. Биопсия лимфоузлов, с последующей гистологической верификацией;
21. КТ органов грудной клетки с контрастированием – по показаниям;
22. Сцинтиграфия костей скелета – при болях и внешних изменениях костей и суставов;
23. Протеины: γ -глобулин и α -2-глобулин (при увеличении или дефиците общего белка);
24. Бактериологические исследования (бак.посевы крови на бактериемию, на грибы, мазок из зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) – для подтверждения или исключения сепсиса;
25. Квантифероновый тест – для исключения туберкулезного процесса
26. ИФА исследование на грибы рода кандиды;
27. Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам – при подозрении на септический процесс, для подбора адекватной комбинации антибиотиков;
28. Исследование кислотно-основного состояния – для определения метаболических и респираторных нарушений;
29. ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса;
30. ИФА крови и мочи на ЦМВ;
31. ИФА крови и мочи на краснуху;
32. ИФА крови и мочи на токсоплазмоз;
33. ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра IgM;
34. ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса;

35. ПЦР крови и мочи на ЦМВ;
36. ПЦР крови и мочи на краснуху;
37. ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз;
38. ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра IgM;
39. Определение кариотипа;
40. Цитогенетическое исследование на хромосомные абберации;
41. УЗИ предстательной железы и яичек;
42. ПЦР HBV-ДНК, при подозрении на гепатит;
43. aHCV IgM;
44. a-Hbcore-IgM;
45. HBeAg;
46. Дельта гепатит;
47. Бак посев кала на дисбактериоз – при длительной диарее;
48. Хелик тест – по рекомендации гастроэнтеролога.

Показания для консультации узких специалистов:

- Консультация диетолога (коррекция питания);
- Консультация реаниматолога (коррекция интенсивной терапии);
- Консультация физиотерапевта, для проведения пассивной лечебной физкультуры;
- Консультация кардиолога - при развитии осложнений во время химиотерапии и по показаниям;
- Консультация хирурга, пульмонолога, инфекциониста, уролога, эндокринолога, психолога, фтизиатра, нейрохирурга, онкогинеколога, гастроэнтеролога, ЛОР врача - по показаниям;
- Консультация нефролога – при развитии осложнений на фоне терапии, коррекция сопроводительной терапии.

6. Тактика лечения:

- Немедикаментозное лечение:

Режим палатный (полупостельный) – ввиду риска развития септических осложнений, на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии.

- Диета: Стол №11, стол №1Б, стол №5П.

Усиленное питание – 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.

Возможно проведение дополнительного исследования в процессе терапии - диагностика и наблюдение во время лечения, помимо рутинных обследований по протоколу, целиком зависит от жалоб и симптомов пациента.

5. Тактика лечения:

- Немедикаментозное лечение: режим и диета по тяжести состояния пациента. Учитывая возможное развитие септических осложнений на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии, режим предпочтителен палатный. Диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком. Чаще используется стол №11, стол №1Б, стол №5П. В период миелоаблативной

цитопении после курса химиотерапии рекомендуется диета с исключением свежих овощей и фруктов с целью профилактики энтеропатий.

Базисной терапией является первичная резекция, а также краниоспинальное облучение локального объёма опухоли и облучение спинного мозга при медуллобластоме с лечебно-профилактической целью.

- Хирургическое лечение:

Целью операции является полная резекция в микроскопических пределах, оценка которой проводится в конце операции при помощи интраоперационного микроскопа – в ткани мозга не должно оставаться злокачественных клеток. Во избежание тяжёлого неврологического дефицита запрещено подвергать агрессивному хирургическому воздействию топографические связи важнейших черепно-мозговых нервов и подкорковых ядер, а также проводящие пути. Агрессивная хирургическая тактика исключена, если опухоль связана с ромбовидной ямкой или заполняет её, а также если основная масса медуллобластомы лежит в области угла моста мозжечка и её удаление способно обусловить тяжёлый неврологический дефицит – в основном за счёт повреждения IX, X, VII и VIII нервов. Наиболее тяжёлыми последствиями операции являются нарушения дыхательных движений и глотания.

Операция после постановки диагноза должна быть максимально **безопасной**. МБЭН очень чувствительна к химиотерапии и обычно выявляется в виде «гроздевидного» образования на МРТ у маленьких детей (обычно до 3 лет) с опухолью ЗЧЯ. В таких случаях при операции вероятен хороший прогноз даже в случаях неполного удаления опухоли.

Нейрохирургическая терапия: для детей с медуллобластомой, у которых опухоль способствует нарушению циркуляции ликвора, создавая угрозу для жизни, первичная резекция, прежде всего, имеет жизненно спасающее значение. В случае сомнений более весомым фактором должно быть сохранение функции, а не полное удаление. Если путем операции микроскопически подтверждаемая тотальная резекция выполнена, ребёнок без остаточной опухоли имеет самый низкий риск рецидива. Например, при инфильтрации ядер моста, мозжечка или среднего мозга тотальная резекция без риска непреходящих неврологических нарушений невозможна.

Первичная предоперационная диагностика:

1. Неврологическое обследование (включая осмотр глазного дна)
2. МРТ головного мозга (если МРТ недоступно или невыполнимо, то провести КТ с контрастированием)
3. МРТ спинного мозга (непосредственно перед операцией)
4. Общая предоперационная подготовка (осмотр, рентгенография легких, ЭКГ, коагулограмма, ОАК, клинические анализы крови, СОЭ, БХАК – лактатдегидрогеназа).
5. Дополнительная первичная диагностика: Тест на беременность.
6. Диагностика опухоли и метастазов:
 - Сцинтиграфия костей скелета – при болях и внешних изменениях костей и суставов
 - Миелограмма при цитопении

- Сонография черепа при открытом родничке
- УЗИ периферических лимфатических узлов при их диаметре больше 2,0см или прогрессирующем увеличении
- 7. Нейрофизиологическое исследование: ЭЭГ (рутинное, трехчасовое видеомониторирование)
- 8. Офтальмологическое исследование (острота и поля зрения, глазное дно).
- 9. Аудиограмма
- 10. Нейропсихологическое тестирование и качество жизни. Поскольку нейрокогнитивные поздние осложнения и качество жизни пациентов играют особенно важную роль, проводятся специальные сопроводительные исследования, посвященные этому комплексу проблем.
- 11. Нейроэндокринная диагностика. Поскольку нейро-эндокринный дефицит и заместительная гормональная терапия играют огромную роль в дальнейшем развитии выживших пациентов, этой проблеме также посвящены специальные сопроводительные исследования.

Вмешательство по поводу повышенного внутричерепного давления

Около 20% детей из-за гидроцефалии нуждаются в вентрикуло перитонеальном шунтировании - для восстановления пассажа ликвора после редукции опухоли.

Следует избегать имплантации постоянного вентрикулоперитонеального шунта.

Оценка объема операции: оценивается с помощью нейрохирургического протокола операции (**критерий S**) и послеоперационного радиологического обследования (**R**), выполненного в первые 24-48 часов после операции.

S1 – полное удаление.

S2 – резидуальная опухоль < 1,5 см, возможна локальная инвазия.

S3 – резидуальная опухоль > 1,5 см.

S4 – большая остаточная опухоль (биопсия).

Объем операции оценивают с помощью КТ/МРТ с КУ, выполненные через 24-48 часов после операции:

R1 – нет признаков опухоли.

R2 – краевой захват контраста.

R3 – видимая остаточная опухоль.

R4 – нет значительных изменений по сравнению с предоперационными КТ/МРТ

Оценка объема операции осуществляется как по протоколу, так и КТ/МРТ.

S1 и R1 – тотальное удаление.

S2 и R1-2 – субтотальное удаление.

S1-3 и R3 – частичная резекция

S4 и R4 – биопсия опухоли.

Дальнейшие операции/операции по поводу остаточных опухолей

В случае послеоперационной остаточной опухоли или узловых метастазов следует в ходе лечения регулярно оценивать возможность хирургического удаления. Следует рассмотреть вариант с повторной операцией, если есть реальная возможность достичь значительного уменьшения опухолевой массы при адекватном риске. По

возможности следует стремиться к макроскопически полному удалению, но для больших опухолей субтотальное удаление может быть приемлемым.

Вторая операция, запланированная до начала послеоперационной адъювантной терапии (ЛТ или ХТ), должна быть проведена вскоре после первой. Кроме того, в ходе лечения следует рассматривать возможность дальнейших операций. Моменты времени, указанные в описаниях режимов терапии, следует рассматривать как предположительные. *Хирургическое вмешательство возможно в любой момент в ходе лечения.*

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

Установка резервуара Рикхема или Оммайя

Обратите внимание, что вариант с интравентрикулярной терапией МТХ следует рассматривать только в центрах, где накоплен соответствующий опыт лечения.

Пациентам, которым назначена интравентрикулярная терапия, нужен резервуар Рикхема или Оммайя. Резервуар должен быть имплантирован после операции, как только позволит состояние пациента (иногда это происходит после начала послеоперационной адъювантной терапии).

При появлении клинических или нейрорадиологических признаков ограничения тока ликвора (известные факторы риска – диффузные или широко распространенные метастазы, высокое давление ЦСЖ, высокое содержание белка в ликворе, клинические признаки гидроцефалии) имплантацию резервуара производить не следует.

Наличие постоянного шунта не исключает интравентрикулярное введение МТХ как таковое. Однако и/вентр терапия в присутствии постоянного шунта рекомендуется только пациентам с метастазами, у которых не нарушен ток ликвора. В случае сомнительной ликвородинамики можно провести скинтиграфию тока ликвора. Пациенты без метастазов, у которых установлен постоянный шунт, не должны получать и/вентр МТХ.

Послеоперационная диагностика:

1. Неврологическое обследование.

2. Послеоперационная краниальная МРТ в ранние сроки (через 24 – 48, максимум 72 часа) после операции. Если МРТ недоступна: КТ до введения контраста и после. Для большей сравнимости лучше использовать до и после операции одно и то же исследование.

3. Спинальная МРТ. Если это исследование не было проведено перед операцией, его можно отложить на более поздние сроки.

4. Цитология ликвора. Только в случае обнаружения клеток опухоли в ликворе, полученном при люмбальной пункции, необходимо исследование ликвора непосредственно перед началом послеоперационной терапии – как правило, на 14-й послеоперационный день. Необходимо направлять неокрашенные, высохшие на воздухе препараты ликвора на иммуноцитологическое исследование.

- Медикаментозное лечение:

ГЛИОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Гистологические подтипы глиом низкой степени злокачественности

Пилоцитарная Астроцитома Grade I	9421/1
Гигантоклеточная субэпендимальная Астроцитома Grade I	9384/1
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Grade I	9413/0
Десмопластическая Детская ганглиоглиома Grade I	9412/1
Ганглиоглиома Grade I и II	9505/1
Плеоморфная Ксансоастроцитома Grade II	9424/3
Олигодендроглиома Grade II	9450/3
Олигоастроцитома Grade II	9382/3
Астроцитома Grade II	9400/3
Фибриллярная астроцитома Grade II	9420/3
Протоплазматическая астроцитома Grade II	9410/3
Гемистоцитарная астроцитома Grade II	9411/3

Тактика лечения:

Критерии для группы дальнейшего наблюдения:

1. тотальная резекция всей опухоли;
2. опухоли нет или нерадикальная резекция, нет симптомов заболевания;
3. опухоли нет или нерадикальная, опухоль не прогрессирует

Критерии для продолжения химиотерапии в момент постановки диагноза:

1. Тяжелые неврологические симптомы;
2. Тяжелые офтальмологические симптомы.

Лечение группы после наблюдения:

1. Прогрессирование неврологических симптомов
2. Прогрессирование офтальмологических симптомов
3. Нейрорадиологическая прогрессия, включая распространение

Показания для начала неoadьювантной химиотерапии

Должны быть оценены клиническое и офтальмологическое состояние ребенка, также необходима нейрорадиологическая оценка опухоли, чтобы установить первоначальный статус ЦНС ребенка, и определить, есть ли показания для начала химиотерапии без первичной операции.

Показания для начала неoadьювантной терапии на момент постановки диагноза или после субтотальной резекции (S2 - S3)

1. Присутствуют тяжелые нарушения зрения

2. Прогрессивное ухудшение зрения обоих глаз
3. Прогрессивное ухудшение зрения
4. Нистагм вследствие плохого зрения (особенно у младенцев до двух лет свидетельствуют о нарушении зрения).
5. Диэнцефальный синдром

Примечание: Наличие послеоперационной резидуальной опухоли не является показанием к самостоятельной химиотерапии.

Показания для начала химиотерапии на момент постановки диагноза без предварительного оперативного лечения опухоли (после биопсии или радиологической диагностики)

1. Тяжелые нарушения зрения
2. Пограничное нарушение зрения в обоих глазах («угроза» для зрения)
3. Прогрессивное ухудшение зрения
4. Нистагм вследствие плохого зрения (особенно у младенцев до двух лет свидетельствуют о нарушении зрения)

Наличие тяжелых неврологических симптомов:

1. Диэнцефальный синдром
2. Очаговые неврологические дефициты вследствие вторичного роста опухоли
3. Симптомы повышенного внутричерепного давления вследствие вторичного роста опухоли
4. Очаговая симптоматика: Признаки вторичного роста опухоли

Показания для начала химиотерапии после наблюдения, если операция не представляется возможной:

1. Прогрессирование неврологических симптомов:

- Появление новых неврологических симптомов
- Появление диэнцефального синдрома

2. Прогрессивное ухудшение зрения

- Снижение / потеря зрения или полей зрения
- Любое снижение / потеря зрения во втором глазу, если другой глаз слепой

3. Признаки нейрорадиологического прогрессирования:

- Увеличение размеров опухоли (увеличение диаметра зрительного нерва)
- Вовлечение других областей головного мозга
- Клинические проявления распространения опухоли (включая симптоматические проявления или, распространение лептоменингеальных симптомов).

ХИМИОТЕРАПИЯ

Стандартная

индукция:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	17	21	24	недели
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	MPT	
C		C				C			C	C	C			

Усиленная

индукция

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	17	21	24	недели
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	MPT	
C		C				C			C	C	C			
Ex3		Ex3				Ex3			Ex3					

V	Винкристин 1.5мг/м ²	в/в, струйно 1 раз в неделю
C	Карбоплатин 550мг/м ²	в течение 1 часа в/в 1 раз в неделю
E	Этопозид 100мг/м ²	в течении 1 часа в/в 1,2,3 дни

Оценка ответа опухоли на лечение проводится на 24 неделе и является ключевым для перехода на поддерживающую терапию.

Поддерживающая терапия

После завершения курсов индукции все пациенты получают поддерживающую терапию:

25	31	37	43	49	недели
55	61	67	73	79	
VVV	VVV	VVV	VVV	VVV	
C	C	C	C	C	
V	Винкристин 1,5 мг/м ²	в/в, медленно – в 1, 8, 15 дни цикла лечения			
C	Карбоплатин 550 мг/м ²	в течение 1 часа в/в 1 раз в неделю			

Проведение поддерживающей терапии Винкристином возможно в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ:

Лучевая терапия должна начаться в течение 4 недель после хирургической операции и в течение 3 недель после завершения химиотерапии. Применяется лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры. Для более точной фиксации пациента необходимо использовать специальные иммобилизирующие приспособления, термопластические маски либо жесткая фиксация головы. Для точного определения степени распространения опухоли и планирования ЛТ необходимо выполнение МРТ до и после операции. Необходимо минимизировать объем нормальной ткани, подвергающейся облучению в высокой дозе. Поэтому обязательным является компьютерное планирование лечения.

Объем облучения определяется согласно ICRU 50/62. Клинический объем облучения (CTV) включает размеры визуализируемой опухоли по данным МРТ и дополнительно + 0,5 см от края опухоли. В случае оперативного удаления опухоли для планирования терапии ориентироваться на остаточную опухоль. Предоперационные снимки необходимы для определения участков возможной опухолевой инфильтрации. Полностью захватывать участки отека мозга необязательно. Планируемый объем облучения (PTV) включает клинический (CTV) плюс дополнительный край в зависимости от точности техники облучения (например, 0,2-0,5 см при жесткой фиксации головы и 0,5-1,0 см при использовании обычной маски/шлема), и зависит от режимов визуализации, принятых в отделе. При расчете клинического объема облучения (CTV) необходимо учитывать анатомические границы (например, череп).

При спинальной локализации опухоли граница клинического объема облучения (CTV) в кранио-каудальном направлении должна соответствовать длине одного тела позвонка. Необязательно полностью захватывать полость, если она есть, или зону отека. В случае оперативного удаления необходимо выполнение постоперационных снимков. Латерально границы поля должны захватывать pedicles.

Доза ЛТ изложена в отчете ICRU 50/62. По определению ICRU, референтная точка располагается в центре объема мишени (100%). Негомогенность дозы в пределах объема мишени не должна превышать границы толерантности 95%-107%.

Для спинальных локализаций дозовая нагрузка должна локализоваться на дорсальной стороне позвонка.

Для краниальных локализаций суммарная очаговая доза облучения 54 Грей должна назначаться фракционированно, в РОД 1,8 Грей, 5 раз в неделю. Все поля должны облучаться ежедневно. Для спинальных локализаций СОД ограничена до 50,4 Грей.

Для детей младше 5 лет при облучении спинного мозга СОД не должна превышать 45 Грей, с РОД 1,8 Грей.

Дозы облучения

	СОД	РОД	Длительность лечения
Головной мозг	54 Гр	1.8 Гр	6 недель
Спинальный мозг	50.4 Гр	1.8 Гр	5½ недель

Рекомендации по лечению при прогрессировании процесса

У определенного количества детей будет иметь место прогрессирование заболевания во время или после проведения химиотерапии первой линии. Таким образом, тактика лечения детей с ГНСЗ должна включать рекомендации по второй (и третьей) линии терапии. В каждом случае возможность оперативного лечения также должны быть рассмотрены.

I. Прогрессирование опухоли во время проведения химиотерапии у детей младше 8 лет: Если прогрессирование заболевания имеет место при первой оценке ответа опухоли на лечение на 24 неделе или позже, или во время консолидации рекомендуется продолжить терапию в альтернативных режимах химиотерапии, так же как и в случае аллергии на Карбоплатин. Могут быть использованы две лекарственные комбинации Цисплатин/Винкрестин и Циклофосфамид/Винкрестин.

II. Прогрессирование процесса во время химиотерапии у детей старше 8 лет:

В случае прогрессирования заболевания при первой оценке ответа опухоли на лечение на 24-й неделе лечения или позднее во время консолидации лучевая терапия может применяться в качестве терапии второй линии.

Если проведение лучевой терапии не представляется возможной, то могут быть

использованы альтернативные схемы химиотерапии . III. Прогрессирование процесса после окончания химиотерапии

Для детей, у которых имеет место прогрессирование опухоли после окончания терапии, могут быть рассмотрены несколько вариантов лечения:

- Возраст: все дети которые находятся в младшей возрастной группе, должны получить химиотерапию второй линии.

Детям находящимся в младшей возрастной группе, для которых проведение лучевой терапии представляется возможным, показано проведение лучевой терапии.

Дети в старшей возрастной группе получают лучевую терапию в качестве терапии второй линии.

Проведение поддерживающей терапии после аллергии или при раннем прогрессировании заболевания

Из-за развития аллергической реакции длительное лечение Карбоплатином невозможно. С другой стороны, длительное лечение Карбоплатином может обеспечить длительный период без прогрессирования заболевания, что позволяет избежать необходимости проведения лучевой терапии в раннем детском возрасте.

Альтернативные схемы химиотерапии

Две комбинации химиотерапии должны назначаться не более 5 раз, что бы ограничить кумулятивную дозу препаратов.

Винкристин назначается в/в,медленно в дозе $1,5\text{мг}/\text{м}^2$ /в день на 1, 8 и 15 дни каждого 6-недельного цикла, начиная с первого проявления аллергической реакции (т.е. 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49 и 55 неделях лечения) (максимальная разовая доза: 2 мг, доза для детей <10 кг массы тела: 0,05 мг / кг / день).

Цисплатин назначается в виде внутривенной 3-часовой инфузии в дозе $30\text{мг}/\text{м}^2$ /в день на 1 и 2 дни на 7, 19, 31, 43 и 55 неделях лечения (доза для детей <10 кг массы тела: 1 мг / кг / день).

Циклофосфамид назначается в виде внутривенной 1-часовой инфузии в дозе $1500\text{мг}/\text{м}^2$ /день в 1-й день 1, 13, 25, 37 и 49 недели лечения (доза для детей <10 кг массы тела: 50 мг / кг / день).

Схема лечения после проявления аллергических реакций или ранней прогрессии заболевания:									
1	7	13	19	25	31	37	43	49	55
ВВ	ВВ								
В	В	ВВВ	ВВВ	ВВВ	ВВВ	ВВВ	ВВВ	ВВВ	ВВВ
Цф	Цx2	Цф	Цx2	Цф	Цx2	Цф	Цx2	Цф	Цx2
В: Винкристин		$1.5\text{мг}/\text{м}^2$ (макс 2 мг)		в/в введение		1,8,15 день каждого 6-нед цикла			
Ц: Цисплатин		$30\text{мг}/\text{м}^2$		3-х час инфузия		1,2 день каждого цикла			

Цф: Циклофосфамид
1500мг/м²

1 день каждого
1 час инфузия цикла

**Кумулятивные дозы
лекарств**

	Стандартная индукция	Интенсивная индукция	Пост аллергическая индукция 1	Пост аллергическая индукция 2
Винкристин (1,5мг/м ² в/в)	64,5мг	64,5мг	64,5мг	64,5мг
Карбоплатин (550мг/м ² / 1 час в/в)	9350мг	9350мг	вариабельно	вариабельно
Этопозид (100мг/м ² / 1 час в/в 1-3 дни)	0мг	1200мг	0мг	1200мг
Цисплатин (30мг/м ² /3 часа в/в 1+2 дня)	0мг	0мг	максимум 300мг	максимум 300мг
Циклофосфамид (1500мг/м ² / 1 час в/в 1 день)	0мг	0мг	максимум 7500мг	максимум 7500мг

ГЛИОМЫ - ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Глиомы высокой степени злокачественности относительно редко встречаются в детском возрасте. Эти опухоли классифицируются, прежде всего, в зависимости от анатомического расположения (ствол головного мозга и другие отделы) и, во вторую очередь от гистологического варианта. Выживаемость остается низкой (30% до 40% от общей выживаемости для 3 степени злокачественности и 10% для 4 степени злокачественности). В настоящее время, стандартом лечения для взрослых с впервые диагностированной глиомой высокой степенью злокачественности является радикальная хирургическая резекция, также ежедневное введение Темозоломида с проведением локальной лучевой терапии, затем в последующем проведение шести циклов поддерживающей химиотерапии Темозоломидом, который вводят ежедневно в течение первых пяти дней с интервалами 28 дней. (ET Стаппом др., 2005; Broniscer и др. 2006).

Темозоломид представляет собой алкилирующий агент, который быстро всасывается приоральном приеме. Он быстро превращается в активный промежуточный монометиловый имидазоловый карбоксамида (МТИК). Цитотоксический эффект МТИК вызван алкилированием нуклеотидов дезоксигуанозина, который приводит к прерыванию связей ДНК, разрывом связей ДНК и апоптозу (Versteeg и др., 2004). Темозоломид имеет способность проникать через гематоэнцефалический барьер и проникать в ткани головного мозга (Brock, 2000), причем сама опухоль способна в 1,5 раз больше всасывать Темозоломид, чем нормальные ткани головного мозга. Это может быть связано с проницаемостью через гематоэнцефалический барьер, а также различия в васкуляризации между опухолью и здоровой тканью. Меченный темозоломид также больше накапливается в опухолевой ткани по сравнению со здоровой паренхимой головного мозга (Артемов, 1995; O'Reilly, 1993)

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Цели операции:

1. Получить ткань для верификации диагноза
2. Удаление как можно большей части опухоли, насколько это возможно - однако расположение и размер злокачественной глиомы может препятствовать тотальной резекции опухоли, и в этом случае оперативное лечение может быть ограничено стереотаксической биопсией.

У детей тотальная резекция (более 90%) является наиболее важным прогностическим фактором. Однако тотальная резекция опухоли может быть достигнута только примерно в 40% случаев.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение назначается после операции, не позже 4 недель после операции, что особенно важно при присутствии симптомов прогрессирования. Клинический объем облучения (PTV) должен включать дополнительное поле (CTV+ 2,5см) от

краев потенциального распространения опухоли. Для диффузно расположенной глиомы высокой степени злокачественности данное поле может быть уменьшено до 2,0 см, на усмотрении радиолога. Применяется **лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры.** Для более точной фиксации пациента необходимо использовать специальные иммобилизирующие приспособления, термопластические маски.

Стандартные рекомендации радиотерапии для детей старше 3 лет в рамках протокола НТ- НГГ

Лучевая терапия проводится в соответствии с обычной схемой фракционирования с разовой фракцией 1,8 Гр (ICU 50/62 референтную точку). Лечение проводится 5 дней в неделю. Суммарная доза 54 Гр на планируемый объем для детей от 3 до 5 лет и 59,4 Гр для детей от 6 лет и старше. Суммарная доза при диффузных глиальных опухолях моста ограничивается 54 Гр. Дети со спинальной опухолью требуют особого внимания, т.к., эти опухоли имеют высокий процент лептоменингеального распространения. На макроскопическую опухоль дается от 50,4 Гр до 54 Гр в соответствии с распространенностью опухоли. В случае лучевой терапии глиом ствола особое внимание должно быть уделено защите внутреннего уха. Для детей с опухолями спинного мозга доза зависит от распространения: 45 Гр- если весь спинной мозг вовлечен, 50,4 Гр в случае вовлечения 2/3 от спинного мозга, 54 Гр при вовлечении 1/4 спинного мозга.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Режим химиотерапии

Химиотерапия проводимая одновременно с лучевой терапией должна состоять из Темозоламида $75\text{мг}/\text{м}^2/\text{в}$ день в течение 7 дней в неделю с первого дня лучевой терапии до последнего дня лучевой терапии, но не более чем 49 дней. Это современная практика в США, при которой назначается введение Темозоламида в течение 1 часа после лучевой терапии в связи с теорией синергизма.

После 4-недельного перерыва пациенты должны получать до 6 циклов поддерживающей терапии Темозоломидом, по стандартному 5-дневному графику каждые 28 дней. Дозу Темозоламида следует назначать по $200\text{ мг}/\text{м}^2/\text{в}$ день. Данную дозу темозоломида следует принимать перорально каждое утро, через 30 минут назначаются противорвотные препараты. Завтракать можно не раньше, чем через 30 минут после принятия Темозоломида. В случае затруднения глотания капсул их можно открыть в перчатках и смешать с яблочным соком или вареньем.

До начала каждого курса химиотерапии необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови $> 1 \times 10^9 / \text{л}$
- Количество тромбоцитов $> 100 \times 10^9 / \text{л}$
- Креатинин в сыворотке крови $< 1,5$ x нормы для данного возраста

- Билирубина в сыворотке крови $<1,5$ x нормы для возраста и АЛТ и АСТ $<2,5$ x нормы для возраста.

Модификационные дозы при поддерживающей химиотерапии

Проведение поддерживающей терапии Темозоломидом возможно в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях. Рекомендуется уменьшать дозу перед использованием факторов роста. Если гематологическая токсичность приводила к задержке следующего курса химиотерапии на 35 день от начала предыдущего цикла лечения, то последующая доза должна быть уменьшена до $150\text{мг}/\text{м}^2$.

Токсичность при проведении поддерживающей терапии

Было установлено что наиболее распространенная токсичность Темозоломида заключается в том, что он вызывает нейтропению и тромбоцитопению. Тромбоцитопения и фебрильная нейтропения должны рассматриваться как основные побочные эффекты.

ПРОТОКОЛ НИТ-GVMC

для лечения глиом высокой степени злокачественности

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия	1,8Гр/день x 5 недель общая доза 54 Гр)	30 фракций
-----------------	---	------------

В комбинации с PEV (1 курс)

Цисплатин	20 мг/м ² /день	в/в (1 час)	1-5 дни
Этопозид	100мг/м ² /день	в/в (2 часа)	1-3 дни
Винкрестин	1,5 мг/м ² (max 2мг)	в/в стр	5 день

Далее проводится курс лучевой терапии с одновременной химиотерапией Винкрестином:

Винкрестин	1,5мг/м ²	в/в	еженедельно
------------	----------------------	-----	-------------

Далее проводится 1 курс PEI в течение лучевой терапии

Цисплатин	20 мг/м ² /день	в/в (1 час)	1-5 дни
Этопозид	100мг/м ² /день	в/в (2 часа)	1-3 дни
Ифосфамид	1,5 мг/м ² (max 2мг)	в/в (1 час) с месной	1-5 дни

Поддерживающая терапия

Курсы PEI на 10, 14, 18, 22, 26 и 30 неделяхлечения.

Винкрестин на 13, 17, 21, 25 и 29 неделяхлечения, затем

Вапроевая кислота 10мг/кг/сутки внутрь в течение 1 недели и 20 мг/кг/сутки в последующие недели.

Опухоли сосудистого сплетения (Choroid plexus tumors)

В эту группу отнесены новообразования, происходящие из эпителия сосудистых сплетений желудочков головного мозга, составляющие 2% всех интракраниальных опухолей.

Папиллома сосудистого сплетения (син.: хориоидпапиллома) – доброкачественная эпителиальная опухоль. Если у взрослых она локализуется преимущественно в четвертом желудочке, то у детей в 75% случаев – супратенториально в области перехода тел боковых желудочков в нижние рога.

Макроскопически опухоль имеет нежно-ворсинчатый вид, растет преимущественно интравентрикулярно.

Микроскопически она состоит из васкуляризированных соединительно-тканых папиллярных структур, покрытых однорядным или многорядным кубическим и цилиндрическим эпителием, расположенным на базальной мембране. В небольших биоптатах иногда трудно отличить хориоидпапиллomu от нормального хориоидного сплетения или папиллярной эпендимомы.

Хориоидпапиллома растет медленно, может вызывать развитие внутренней гидроцефалии вследствие обструкции ликворных путей или продукции избыточного количества ликвора. Очень редко наблюдается метастазирование по ликворным путям. Она относится к опухолям I степени злокачественности.

Карцинома сосудистого сплетения (син.: хориоидкарцинома) – опухоль сосудистого сплетения с гистологическими признаками анаплазии, исчезновением папиллярного строения и появлением переходных структур в виде клеточных пластов.

Карцинома сосудистого сплетения растет инфильтративно, метастазирует по ликворным путям и относится к новообразованиям III степени злокачественности.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Излечение достигается путем тотального удаления. Операция может быть непростой в связи с хрупкостью опухоли и возникающим при этом кровотечением из хороидальных артерий. Тем не менее, рекомендуется проведение операций во второй, а иногда и в третий раз, т.к. при этом удается добиться 84% уровня 5-летнего выживания больных. После транскортикального иссечения опухоли в результате сохраняющейся вентрикулярно-субдуральной фистулы может возникнуть субдуральное скопление жидкости. Для его ликвидации может потребоваться проведение субдурально-перитонеального шунтирования.

Радикальная хирургическая операция позволяет добиться ремиссии у 99 % больных с папилломой сосудистого сплетения, при карциноме — у 20-40 %

Неoadьювантные курсы ICE проводятся перед произведением повторной операции по тотальной резекции опухоли (в среднем 4 курса, от 2 до 5 циклов), и продолжают после произведения повторной операции, в общем до 7 курсов (от 4 до 16 курсов).

Блок ICE

Ифосфамид	3000 мг/м ²	внутривенно под прикрытием Месной	1, 2 дни
Этопозид	150 мг/м ²	внутривенно	1, 2 дни
Карбоплатин	500-600 мг/м ²	внутривенно	3 день

Блоки повторяются каждые 3-4 недели (при условии, что количество нейтрофилов >1000/мм³ и тромбоцитов >100,000/мм³).

Литература: Lafay-Cousin L et al. Use of Ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy I choroid plexus carcinoma. J. Neurosurg, Pediatr. 5 (2010): 615-621.

АТИПИЧНЫЕ ТЕРАТОИДНЫЕ РАБДОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Рабдоидные опухоли почек были впервые описаны Беквитом и Палмером как саркоматозный вариант опухоли Вильямса, охарактеризованы более агрессивным поведением и малой выживаемостью. Вскоре после этого рабдоидные опухоли наблюдались на всех анатомических участках, включая ЦНС.

Рабдоидные опухоли являются редкими, меньше чем 1% от всех злокачественных новообразований детского возраста. Истинная частота этих опухолей ещё не известна, но диагноз в большинстве случаев ставят патологи, иммуногистохимические методы позволяют дифференцировать их от других эмбриональных опухолей новорожденных и детей.

Рабдоидные опухоли ЦНС могут включать рабдоидные клетки, но могут отображать сочетание характеристик рабдоидных клеток и популяцию нейроэпителиальных, мезенхимальных и эпителиальных клеток, описанные Рорке, кто ввёл термин «атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли».

Прогрессирование опухоли имеет место в 60% случаев после первоначальной послеоперационной химиотерапии. Положительным и статистически важным прогностическим факторов были:

- Возраст детей старше 3 лет;
- Отсутствие метастазов
- Полный ответ на химиотерапию.

Роль оперативного лечения при АТРО

Существует очевидная разница в прогнозе заболевания у пациентов, у которых была произведена радикальная хирургическая резекция. Можно сопоставить данные, полученные в результате исследований, проведенных в Великобритании, где 6/13 пациентов после проведенной радикальной хирургической операции живы, по сравнению с 4/20 пациентами, у которых тотальная резекция не была достигнута.

Роль лучевой терапии в АТРО

Лучевая терапия используется у большинства пациентов, успешно пролеченных от АТРО, и в настоящее время она является важным компонентом лечения. Существуют данные, что пациенты, которым не была проведена лучевая

терапия, в последующем имели раннюю прогрессию заболевания, плохой клинический ответ на лечение. Лучевая терапия является частью системного подхода к лечению, и также может дать положительный эффект при независимом использовании.

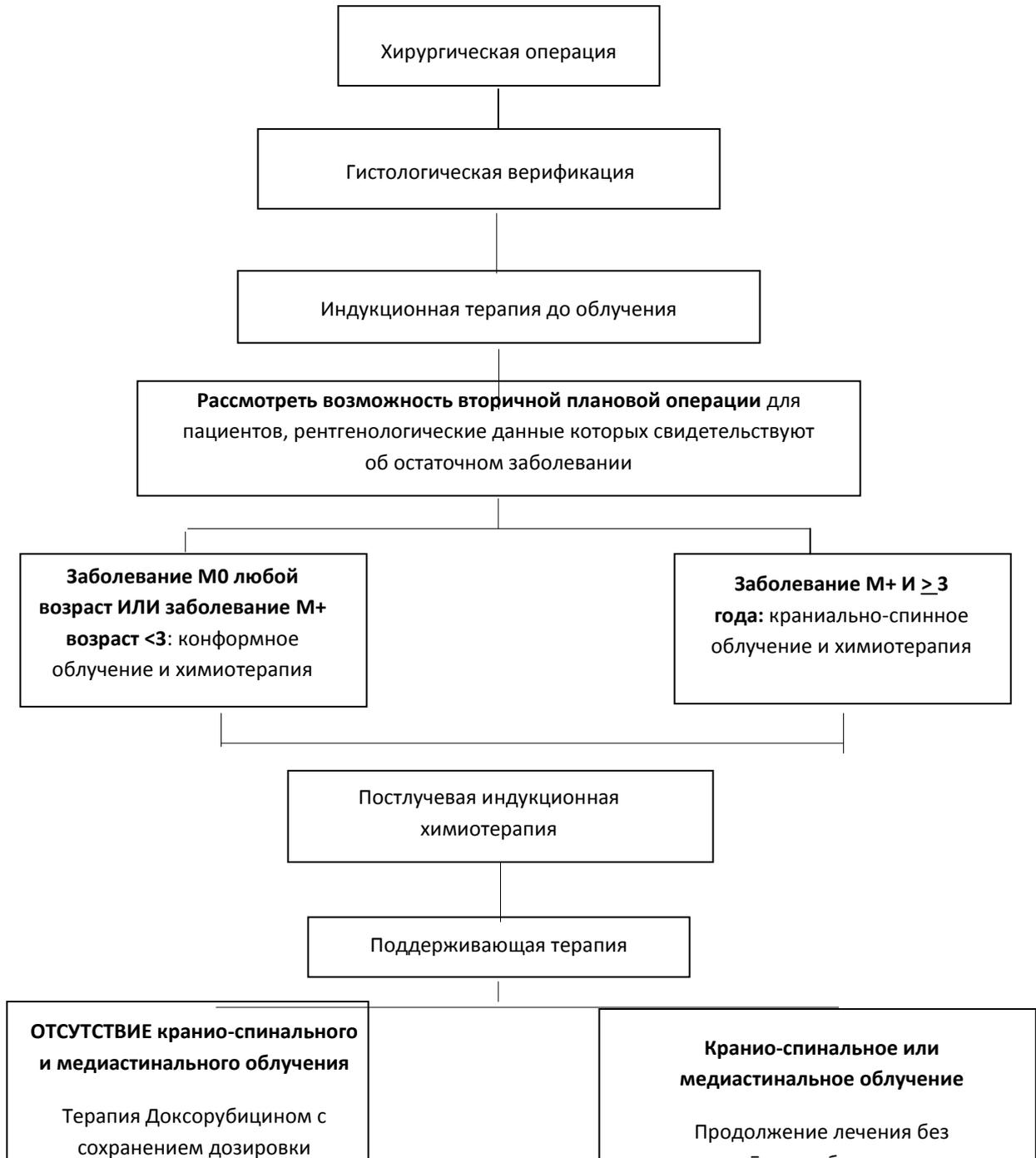
Роль интратекальной терапии при рабдоидных опухолях ЦНС

Интратекальная терапия, даже при наличии объёмной опухоли может не влиять на результаты лечения. Доклады Чоу и Андерсона, и Веинבלата и Кочен свидетельствуют о неэффективности интратекальной терапии у больных с большими размерами опухоли после хирургической резекции.

Роль высокодозной химиотерапии при рабдоидных опухолях

Высокие дозы терапии используются в качестве альтернативы лучевой терапии, у пациентов с большими размерами опухолями, и в качестве вспомогательной терапии, в случаях необходимости повышения доз химиотерапии.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПЛАНЕ ЛЕЧЕНИЯ



5.1.3. СХЕМА ПЛАНА ЛЕЧЕНИЯ (по неделям лечения)

ПРЕДЛУЧЕВАЯ/ХИМИЛУЧЕВАЯ/ПОСТЛУЧЕВАЯ ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

1	2	3	4	5	6	E V A L U A T I O N	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	E V A L U A T I O N	
V	V	V	V	V	V		V	V	V	V	V	V	V			V				
P			P				P			P										
D			D										D							
C							C*			C*			C			C				
			E				E			E							A			
							R A D I A T I O N													
I	I		I				I						I							
L	L		L				L						L							

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

19	23	27	30	E V A L U A T I O N	33	36	39	42	E V A L U A T I O N	
T	T									
A*	A*									
		V	V*			V	V*	V		V*
		D				D		D*		
		C	C			C	C	C		C
			A				A			A
								DX		
I		I				I		I		
L		L				L		L		

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕРАПИИ С ДОКСОРУБИЦИНОМ

45	48	51	E V A L U A T I O N
V	V*	V	
C	C	C	
DX	A	DX	
D*		D*	
I		I	
L		L	

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕРАПИИ БЕЗ ДОКСОРУБИЦИНА

45	48	51	E V A L U A T I O N
V*	V*	V*	
C	C	C	
A	A	A	
I		I	
L		L	

EVALUATION- экспертиза

RADIATION- лучевая терапия

Винкристин (V) 2 мг/м² (макс. 2 мг) (Пациенты младше 1 года начинают прием винкристина в 50% дозировке, рассчитанной по ППТ). Если 50% доза переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах). Назначалось **IVP** еженедельно в 13 дозах, начиная со дня 1 предоперационной индукционной химиотерапии и затем на день 1 Недели 16, 27, 33 и 39 для всех пациентов. В дополнение к этому, пациенты, получающие терапию с продолжением приема Доксорубицина, будут получать Винкристин (V) на день 1 недели 45 и 51.

Винкристин (V*) 2 мг/м² (макс. 2 мг) (Пациенты младше 1 года начинают прием винкристина в 50% дозировке, рассчитанной на основе М²). Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах). **IVP** на день 1 и 5 недель 30, 36, 42 и 48 для всех пациентов. В дополнение к этому, пациенты, продолжающие терапию без доксорубицина, будут получать Винкристин (V*) на день 1 и 5 недель 45 и 51.

Цисплатин (P) 90 мг/м² (Пациенты младше одного года начинают прием цисплатина при 50% дозировке, рассчитанной на основе М²). Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах). Маннит внутривенно в течение 8 часов (БЕЗ модификации дозы для пациентов < 1 года), сразу после Винкристина на день 1 недель 1, 4, 7 и 10.

Доксорубицин (D) 30 мг/м²/день (Пациенты младше одного года начинают прием доксорубицина при 50% дозировке, рассчитанной на основе М²). Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и

задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах), назначается в течение 2 дней посредством 48-часовой непрерывной внутривенной инфузии на день 2 и 3 недели 1 и 4 (начиная через 24 часа после Цисплатина), и на день 1 и 2 недель 13, 27, 33.

Доксорубин (D*) 30 мг/м²/день (Пациенты младше одного года начинают прием доксорубина при 50% дозировке, рассчитанной ППТ [см. переносимость дозы Доксорубина при непрерывной инфузии]. Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах) 2 дня, в/в, посредством **IVP** или 15-минутной инфузии (суммарная доза составляет 60 мг/м²) на день 1 и 2 недели 39 для всех пациентов и на день 1 и 2 недель 45 и 51 для пациентов, получающих терапию с продолжением приема доксорубина.

Дексразоксан (DX) 300 мг/м² (Пациенты младше одного года будут получать дозу дексразоксана, в 10 раз превышающую дозу доксорубина) 2 дня, в/в, посредством 15-минутной инфузии на день 1 и 2 недели 39 для всех пациентов и на день 1 и 2 недель 45 и 51 для пациентов, получающих терапию с продолжением приема доксорубина.

Циклофосфамид (С) 300мг/м²/день (Пациенты младше одного года начинают прием циклофосфамида при 50% дозировке, рассчитанной по ППТ. Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах) 3 дня, 72-часовая непрерывная в/в инфузия (общая доза за 72 часа 900 мг/м²) на: день 2, 3 и 4 недели 1 и на день 1,2 и 3 недель 13, 27 и 33. Применять Циклофосфамид в дозировке 300 мг/м²/сутки 3 дня, 1-часовая в/в инфузия (суммарная доза составляет 900 мг/м²) на день 1,2 и 3 недель 16, 30, 36, 39, 42,45, 48 и 51.

Циклофосфамид (С*) 600 мг/м² (Пациенты в возрасте менее 1 года начинают прием циклофосфамида при 50% дозировке, рассчитанной по ППТ. Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и

отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах) в/в инфузия в течение 1 часа на день 2 недели 7 и 10.

Этопозид (Е) 100 мг/м² (Пациенты в возрасте менее 1 года начинают прием этопозида при 50% дозировке, рассчитанной по ППТ. Если 50% дозировки переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах) в/в в течение 1 часа на день 1, 2 и 3 недель 4, 7 и 10.

Актиномицин-D (А) 0.015 мг/кг/сутки IVP (максимальная разовая доза составляет 0.5мг) (Пациенты в возрасте менее 1 года начинают прием Актиномицина- D при 50% дозы, рассчитанной на 1 кг массы тела. Если 50% дозы переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах) ежедневно на день 1, 2, 3, 4 и 5 недель 16, 30, 36, 42 и 48. В дополнение к этому пациенты, продолжающие терапии без Доксорубицина, будут принимать Актиномицин-D (А) на День 1, 2, 3, 4 и 5 недель 45 и 51.

Актиномицин-D (А*) 1.2 мг/м² IVP (максимальная доза составляет 2.5 мг) ИЛИ 0.05 мг/кг для пациентов младше 1 года (максимальная доза 2.5мг) (Пациенты младше 1 года начинают прием Актиномицина- D при 50% дозы, рассчитанной на 1 кг массы тела. Если 50% дозы переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в последующих циклах) на день 1 недель 19 и 23.

Темозоломид (Т) 200 мг/м² при фокальном облучении ИЛИ 150мг/м² перорально ежедневно на день 1, 2, 3, 4 и 5 недель 19 и 23 при краниоспинальном облучении. (Пациенты в возрасте до 1 года начинают прием темозоломида в 50% дозировке, рассчитанной по ППТ. Если 50% дозы переносится хорошо (нет отсрочек в назначении следующего цикла в связи с задержкой восстановления показателей крови и задержкой нормализации состояния после других токсичных проявлений и отсутствует сильная токсичность), доза может быть увеличена до 75%, а затем до 100% в

последующих циклах). При расчете дозы округляйте в большую сторону на 5 мг.

Инtrateкально (I) Метотрексат 15 мг/м² (максимально 15 мг)/Гидрокортизон 30 мг/м² (максимальная доза составляет 30 мг) Цитарабин 60 мг/м² (максимальная доза составляет 60 мг) (без модификации дозы для пациентов младше 1 года) в 4 – 6 см³ физраствора без консервантов с фильтром. Применять на день 1 недель 1, 2, 4, 7, 13, 19, 27, 33, 39, 45 и 51. Назначение инtrateкальной терапии ЦНС должно совпадать с назначением цикла химиотерапии. Пациенты с изначально положительной цитологией СМЖ будут получать инtrateкальную терапию ЦНС еженедельно, пока два следующих подряд анализа цитологии СМЖ не будут отрицательными на наличие злокачественных клеток. Когда будет достигнута отрицательная цитология СМЖ, эти пациенты будут продолжать получать инtrateкальную терапию ЦНС, как описано выше для пациентов с заболеванием М0. Пациентам, которым не противопоказана установка резервуара Оммайя, инtrateкальная терапия ЦНС будет проводиться интравентрикулярно (с помощью резервуара Оммайя) или люмбально. Пациентам, которым противопоказана установка резервуара Оммайя (т.е. пациентам с вентрикулоперитонеальным шунтом, пациентам с непроходимостью потока потока СМЖ), инtrateкальная терапия ЦНС будет проводиться только посредством люмбальной пункции.

Лейковорин (L) 15 мг/м² одна доза, в/в или перорально, спустя 24 часа после метотрексата инtrateкально (без модификации дозы для пациентов младше 1 года)

Филграстим (*не назначать одновременно с краниоспинальным облучением) 5 мкг/кг подкожно ежедневно (или стандартная установленная дозировка) Дозировка, как описано в разделах 5.3 до 5.7.

Забор стволовых клеток

Мобилизация стволовых клеток должна начинаться после 1 курса ICE согласно со стандартами процедуры, т.е. количество CD 34+ в мкл периферической крови должно быть ≥ 10 . Стимуляцию перед забором ПСК G-CSF в дозе 10 мкг/кг/д (250 – 300 мкг/м²/д) п/к или в/в рекомендуется начинать через 24 часа после введения последней дозы цитостатического препарата и продолжать до момента сбора ПСК.

Должно быть получено достаточное количество клеток, которые

направляются в соответствующий референс центр (лабораторию) молекулярной биологии, чтобы исследовать набранные клетки методом ПЦР на специфичный транскрипт.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС

Карбоплатин	600 мг/м ²	в/в	1 день
Этопозид	150 мг/м ² /день	в/в	1-3 день

Ифосфамид	1800 мг/м ²	в/в с Месной	21-25 день
Этопозид	150 мг/м ² /день	в/в	21-23 день

Секретирующие опухоли и эмбриональная карцинома

Эта группа опухолей включает в себя все опухоли с повышенным уровнем опухолевых маркеров в сыворотке крови и / или ликворе (АФП(альфа-фетопротеин > 25 нг / мл и / или бета-ХГЧ(Хорионический гонадотропин) >(50 МЕ / л) и опухоли с гистологическим заключением опухоли желточного мешка, хориокарциномы или эмбриональной карциномы.

Рекомендуемое лечение для герминногенных ОЗК (опухоли зародышевых клеток) состоит из 4 курсов химиотерапии с последующей локальной лучевой терапией для локализованных опухолей и краниоспинальной лучевой терапией при наличии метастазов.

Химиотерапия PEI (Цисплатин, Этопозид, Ифосфамид)

Химиотерапия комбинацией препаратов Цисплатин, Этопозид и Ифосфамид (PEI) должна начинаться как можно скорее после постановки диагноза.

Курсы 1 и 3

Курсы 2 и 4

После химиотерапии проводится лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры, в объеме СОД -40Гр, 1,8Гр/день в течение 4,5 недель.

Примечание! Несахарный диабет (НД) является осложнением, часто встречающееся в лечении злокачественных ОЗК ЦНС. НД следует контролировать до начала химиотерапии, и особое внимание должно быть уделено балансу натрия и жидкости в организме на протяжении всего лечения. Следует консультироваться по ведению этой группы больных с эндокринологом

КРАНИОФАРИНГЕОМА

Краниофарингиома - это доброкачественная опухоль головного мозга, имеющая эмбриональное происхождение. Она чаще всего локализуется в гипоталамо-гипофизарной области и возникает из клеток эмбрионального глоточного кармана Ратке. Краниофарингиомы характеризуются наличием кистозного и солидного компонентов, и по мере прогрессирования опухоли в ней могут возникать кисты с желтовато-бурой жидкостью, а также с большим содержанием белка и холестерина.

Симптоматика чаще всего появляется в возрасте 10 - 20 лет. В 55-60% случаев краниофарингиомы - это кистозные образования, и лишь в 15% - солидные. В остальных же случаях эта опухоль имеет смешанное строение. Для краниофарингиомы характерно т.н. супраселлярное положение. По мере роста опухоль сдавливает зрительный перекрест, а также гипоталамус с гипофизом. В итоге страдает секреция гормонов аденогипофиза, а в некоторых случаях может возникнуть и т.н. несахарный диабет.

Клиническая картина краниофарингиомы зависит, прежде всего, от локализации опухоли и ее размеров.

При краниофарингиоме повышается внутричерепное давление, нарушается психическое развитие, возникает гипопитуитаризм или частичная гипофункция аденогипофиза. В некоторых случаях может быть гиперпролактинемия, проявляется галактрией.

Диагностика краниофарингиомы, как и других опухолей мозга, сводится к проведению неврологического обследования и инструментальных методов диагностики. Кроме того, проводятся гормональные исследования.

Основная роль в диагностике опухолей головного мозга, в том числе и краниофарингиомы, отводится компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Стандартом в лечении краниофарингиомы является хирургическое вмешательство. Операция проводится с целью полностью иссечь опухоль, в результате чего устраняется давление на гипофиз и восстанавливается его функция.

В некоторых случаях оперативное вмешательство при краниофарингиоме возможно, особенно при труднодоступной локализации опухоли или тяжелом состоянии пациента, а также при сопутствующих заболеваниях, которые могут

быть противопоказаниями к оперативному вмешательству. В этом случае возможно проведение лучевой терапии в объеме СОД-54-56 Гр, при РОД-1,8Гр. Применяется лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры. Химиотерапия при данной нозологии не показано.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПЕНДИМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

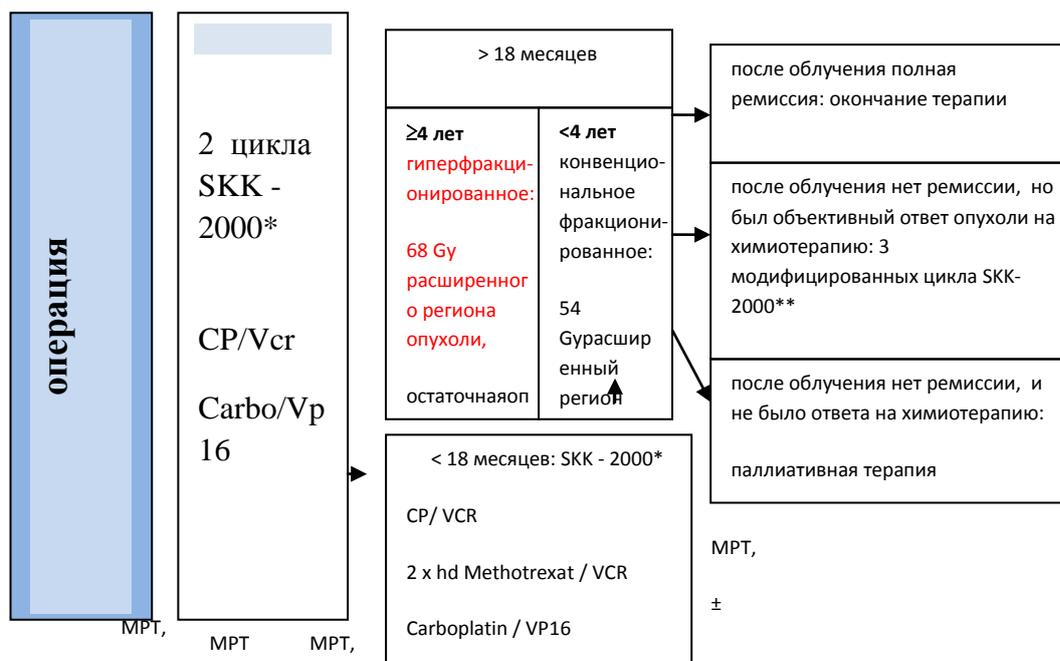
НIT 2000 актуальная версия (01 января 2008)

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

E-NIT 2000-R

Эпендимома с остаточной опухолью без метастазов, 0 - 21 год

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



± * Без интравенетрикулярных введений Mtx

Лучевая терапия

Послеоперативная лучевая терапия остаточной опухоли является стандартным вспомогательным лечением эпендимомы у детей. Используются стандартные дозы лучевой терапии с СОД 54 Гр за 30 фракций. Недавние исследования показали улучшение общей выживаемости, при увеличении СОД до 59,4 Грей в 33 фракций, с использованием конформной лучевой терапии. В этих группах пациентов не было значительного увеличения нейрокогнитивного эффекта после 5 лет диспансерного наблюдения. Следовательно, увеличение дозы облучения в настоящее время рекомендуется для тех пациентов, нуждающихся в спасательной лучевой терапии.

Лучевая терапия должна начаться в течение 4 недель после хирургической операции и в течение 3 недель после завершения химиотерапии.

Для эпендимом без метастазирования проводится локальная лучевая терапия основной опухоли или резидуальной опухоли. Пациенты должны быть иммобилизованы специальным оборудованием. Может быть применен общий наркоз по показаниям. Применяется лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры.

Доза облучения: СОД 54-59,4 Грей в 30-33 фракций 1 раз в день (РОД 1,8 Грей в день), 5 дней в неделю. Доза должна быть определена на основании руководства ICRU 50. Вариация дозы должна быть не более чем -5% до +7%.

Доза облучения для шейного отдела позвоночного канала не должна превышать 50 Грей, если только нет значительного макроскопического объёма опухоли.

Дети младше 18 месяцев:

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

Поддерживающая терапия:

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

Показания к повторной операции

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

Централизованная оценка визуализационной диагностики

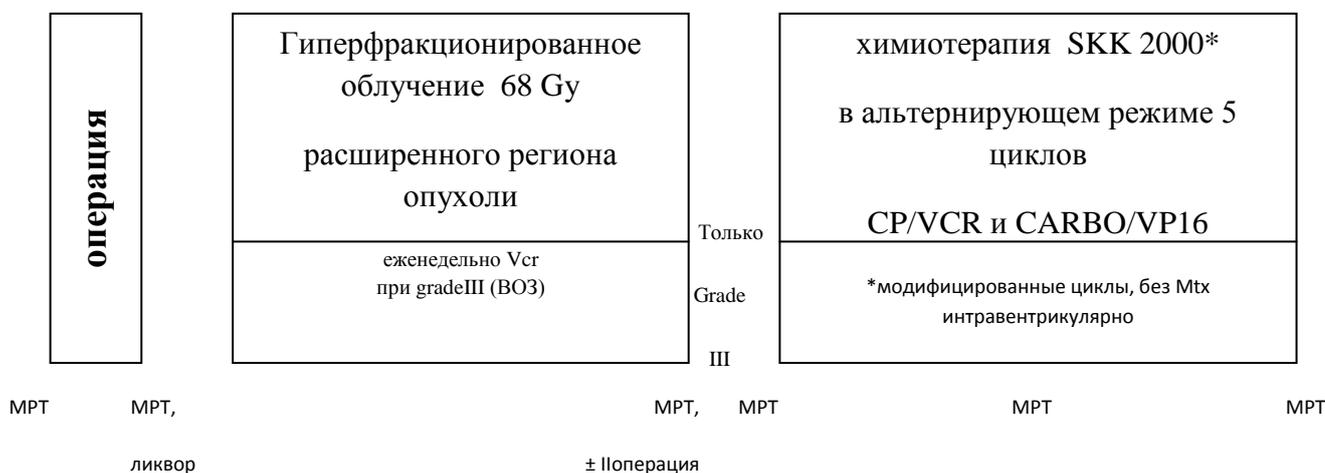
Все без исключения оригинальные изображения, полученные в пред- и раннем постоперационном периоде должны быть как можно раньше направлены на централизованную оценку. **Они необходимы для проведения стратификации.** Изображения, полученные позднее, должны пересматриваться централизованно, если получены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

Е-НГТ 2000- АВ4

Эпендимома без метастазов и остаточной опухоли, 4 - 21 год

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

В соответствии с поправкой 11 от 05.12.2005 все пациенты с эпендимомой grade II и III согласно классификации ВОЗ и **послеоперационной остаточной опухолью** получают терапию по новой терапевтической ветви Е-НГТ 2000-Р.



продолжительность терапии ≈ 1 год

Лучевая терапия.

Используются стандартные дозы лучевой терапии с СОД 54 Гр за 30 фракций, 5 дней в неделю. Доза должна быть определена на основании руководства ICRU 50. Вариация дозы должна быть не более чем -5% до +7%.

Лучевая терапия должна начаться в течение 4 недель после хирургической операции. Для эпендимом без метастазирования проводится локальная лучевая терапия основной опухоли или резидуальной опухоли. Применяется **лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры.** Пациенты

должны быть иммобилизованы специальным оборудованием. Может быть применен общий наркоз по показаниям.

Химиотерапия во время гиперфракционированного облучения проводится только при эпендимоме gradeIII согласно классификации ВОЗ.

Пациенты, облучающиеся после операции, во время облучения еженедельно получают **Vincristin 1,5 mg/m²i.v. (max. 2 mg)**; как правило, пациент получает 8 введений.

Поддерживающая терапия.

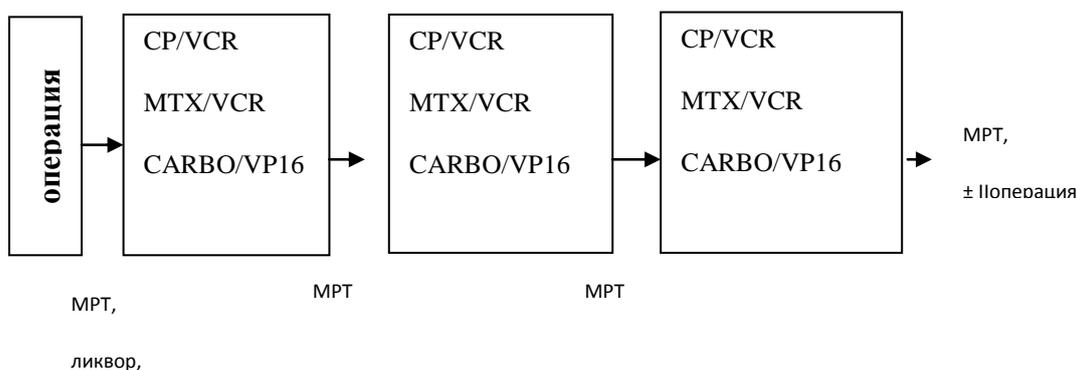
Спустя 6 недель после окончания облучения пациенты с эпендимомой gradeIII (подтвержденной при централизованной референсной оценке) начинают получать поддерживающую химиотерапию. Она состоит из модифицированных (без интравентрикулярного Mtx) циклов SKK: EIS (CP/VCR) и EIVS (CARBO/VP16) – по 5 каждого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

E-NIT 2000-BIS4

Эпендимома без метастазов и остаточной опухоли, < 4 лет

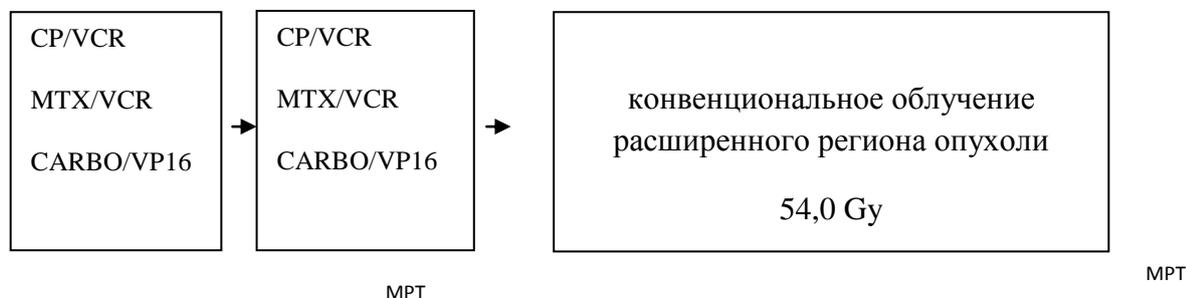
- 1. Гистология: интракраниальная эпендимома II и III стадии согласно классификации ВОЗ**
- 2. Возраст младше 4 лет.** Так как эта часть протокола является экспериментальной, необходимо строго соблюдать возрастные ограничения.
- 3. МРТ, краниальная и спинальная: отсутствие остаточной опухоли, отсутствие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

Все пациенты с неметастатическими эпендимомами gradeII и III согласно классификации ВОЗ и **послеоперационной остаточной опухолью** получают терапию согласно новой терапевтической ветви **E-NIT 2000-R**. **После операции пациенты получают 3 цикла НТ-SKK 2000 (без интравентрикулярных введений Mtx); химиотерапия должна начаться через 2 (самое позднее – 4 недели после операции).**



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

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



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

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

Эпендимомы с метастазами, возраст 0 - 21 год.

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

Эпендимальные опухоли

Схема индукционной химиотерапии для детей < 3 лет

Блок СЕСV

Цисплатин	3 мг/кг	внутривенно	0 день
Этопозид	2,5 мг/кг/сутки	внутривенно	0, 1, 2 дни
Циклофосфамид	50 мг/кг	внутривенно	1, 2 дни
Винкристин	0,05 мг/кг	внутривенно	0, 7 дни

Блоки повторяются каждые 4 недели (3 цикла), чередуясь с:

Блок СЕIV

Карбоплатин	10 мг/кг	внутривенно	0, 1 дни
Этопозид	2,5 мг/кг/сутки	внутривенно	0, 1, 2, 3, 4 дни
Ифосфамид	50 мг/кг/сутки	внутривенно под прикрытием	0, 1, 2, 3, 4 дни

		Месной	
Винкристин	0,05 мг/ кг	внутривенно	0, 7 дни

Супратенториальные PNET	да/нет	Младше 4 лет	MET-HIT 2000-BIS4
		4 - 21 год	MET-HIT 2000-AB4

Блоки повторяются каждые 4 недели (3 цикла) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

Блок высокодозной STE-СМ

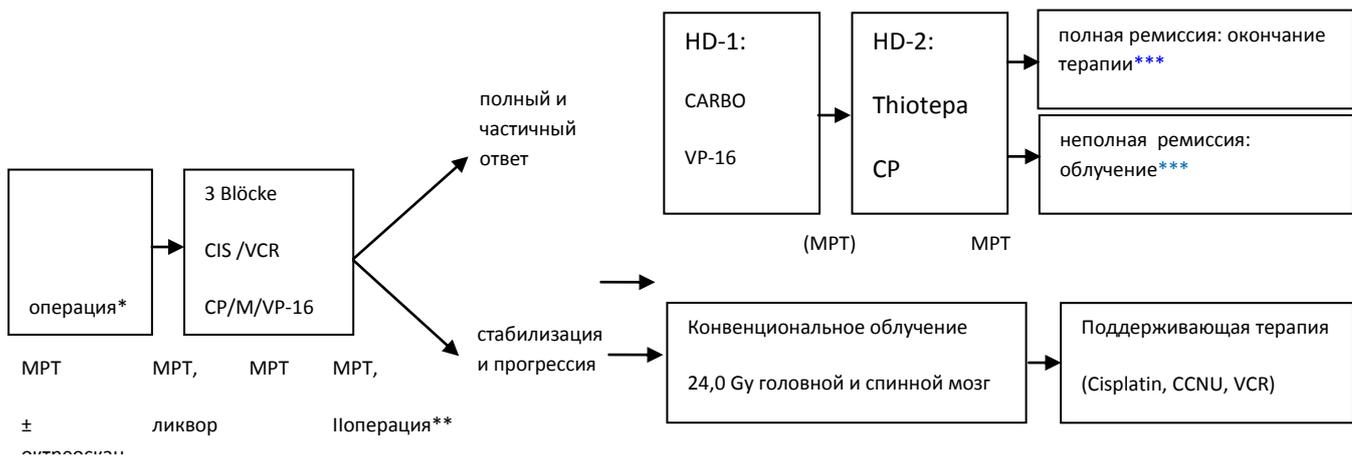
Карбоплатин	500 мг/м ² /сутки	внутривенно	-8, -7, -6 дни
Тиотепа	300 мг/м ² /сутки	внутривенно	-5, -4, -3 дни
Этопозид	250 мг/м ² /сутки	внутривенно	-5, -4, -3 дни
Циклофосфамид	1500 мг/м ² /сутки	внутривенно под прикрытием Месны	-8, -7, -6, -5 дни
Мелфалан	60 мг/м ² /сутки	внутривенно	-4, -3, -2 дни

Блок повторяется каждые 12 недель (2 курса).

СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ПРИМИТИВНЫЕ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

P-HIT: stPNET ±метастазы, младше 4 лет MET-HIT 2000-BIS4

1. **Гистология:** stPNET
2. **Возраст:** младше 4 лет
3. **МРТ, краниальная и спинальная:** отсутствие метастазов (M0) *или* наличие (M2/M3)
4. **Ликвор:** отсутствие клеток опухоли (M0) *или* наличие (M1^{достоверный})0) *или* наличие (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах.
5. **Дополнительные исследования:** экстраневральные метастазы (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах



HD-1: первый блок высокодозированной терапии

HD-2: второй блок высокодозированной терапии

* факультативная первичная операция

** см. рекомендации

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

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

Если полную ремиссию удалось получить только после высокодозированной химиотерапии, а также у пациентов, не получавших её, проводится **краниоспинальное облучение**, если пациент уже достиг возраста 18 месяцев. Дети, у которых полная ремиссия была получена перед высокодозированной химиотерапией, не получают облучения.

Дети в возрасте старше 3-х лет получают в группе стандартного риска КСО проводится в дозе СОД-23,4Гр, на заднюю черепную ямку 30,6Гр, в группе высокого риска СОД 35,2Гр, ЗЧЯ до 55Гр на весь череп и спинномозговой канал в течение 4,5 - 5 недель. Затем облучается индивидуально планируемая область опухоли разовой дозой 1,8 Гр в течение 2 недель. Доза на область первичной опухоли составляет 54-55Гр. Общая длительность лечения - 6,5 - 7 недель.

Сначала должна одновременно облучаться вся ЦНС, чтобы предупредить метастазирование опухоли в черепе и спинномозговом канале. В отдельных случаях, например, при нарастающей клинической симптоматике обусловленной локальным прогрессированием опухоли, может возникнуть необходимость в облучении сначала области опухоли («boost-терапия»), а затем только проводить облучение всей ЦНС.

Облучение можно начинать после восстановления гемопоэза (**гранулоциты > 1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**).

План краниоспинального облучения в группе стандартного риска

<i>Отдел ЦНС</i>	<i>Число фракций</i>	<i>РОД</i>	<i>СОД</i>	<i>Длительность лечения (недели)</i>
Головной мозг	13	1,8Гр	23,4 Гр	2,5-3
Спинномозговой канал	13	1,8Гр	23,4Гр	2,5-3
Зона опухоли	17	1,8 Гр	+ 30,6Гр	+4
Всего	30		54Гр	6,5-7

План краниоспинального облучения в группе высокого риска

<i>Отдел ЦНС</i>	<i>Число фракций</i>	<i>РОД</i>	<i>СОД</i>	<i>Длительность лечения (недели)</i>
Головной мозг	22	1,6Гр	35,2 Гр	4,5-5
Спинномозговой канал	22	1,6Гр	35,2 Гр	4,5-5
Зона опухоли	11	1,8Гр	+19,8Гр	+2
Метастаз (M1)	8	1,8Гр	+14,4Гр	+2,5
Всего	33		55Гр 49,6Гр на M1	6,5-7

Пациенты с плохим ответом

Дети, которые не получили высокодозированной химиотерапии, так как не были выполнены вышеперечисленные критерии, а также те, которые её не получили по другим причинам, должны после окончания терапии индукции получить

облучение, руководствуясь вышеизложенными правилами (раздел 14). После облучения все пациенты получают **6 блоков поддерживающей химиотерапии** (Cisplatin, CCNU и Vincristin). Поддерживающая терапия начинается через 6 недель после окончания облучения (NB только 6 блоков!).

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

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

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

Р-НIT: stPNET ±метастазы, 4-21летMET-НIT 2000-AB4

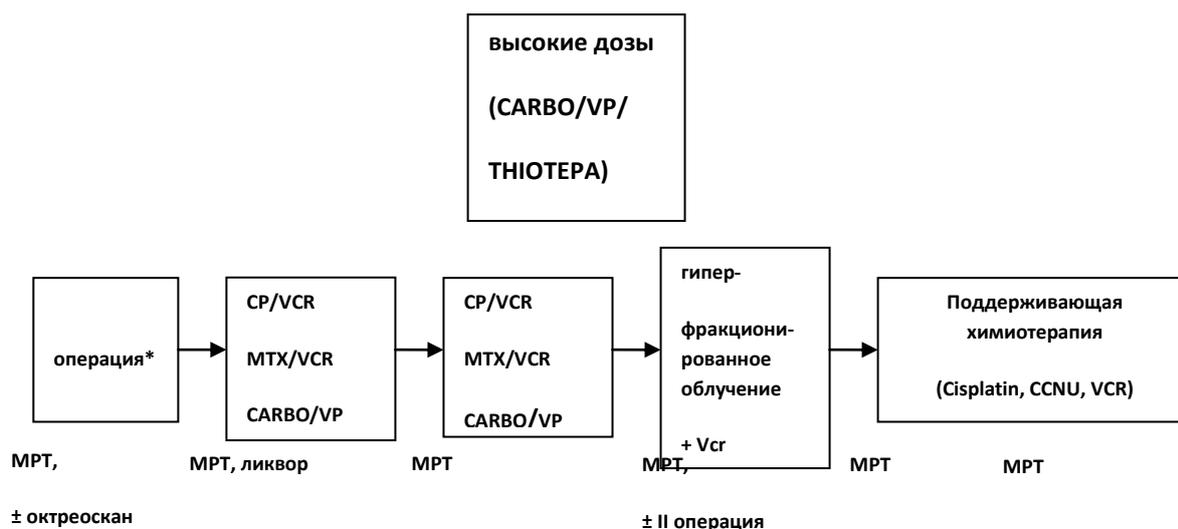
1. **Гистология:** stPNET

2. **Возраст:** 4-21 лет

3. **МРТ, краниальная и спинальная:** отсутствие метастазов (M0) *или* наличие (M2/M3)

4. **Ликвор:** отсутствие клеток опухоли (M0) *или* наличие (M1^{достоверный})0) *или* наличие (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах.

5. **Дополнительные исследования:** экстраневральные метастазы (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах



* без интратекальных введений MTX у пациентов с stPNET без метастазов.

**точные критерии для проведения высокодозированной терапии (в зависимости от ответа на терапию и статуса ремиссии см. в тексте)

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

Облучение начинается приблизительно через 3 недели после окончания последнего элемента химиотерапии – после восстановления гемопоэза (**гранулоциты > 1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**). Проводится конвенциональное конформное облучение головного и спинного мозга - ежедневная доза 1,6 Gy, по 5 раз в неделю, до достижения кумулятивной дозы 35,2 Gy. Вслед за этим проводится насыщающее облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Gy по пять дней в неделю до кумулятивной дозы 55,0 Gy. Супратенториальные и расположенные в спинальном канале метастазы облучают по 1,8 Gy 5 дней в неделю до кумулятивной дозы 49,6 Gy. Во время облучения пациенты еженедельно получают винкристин (раздел 12.1.: НТ 2000-AB4).

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

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

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

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

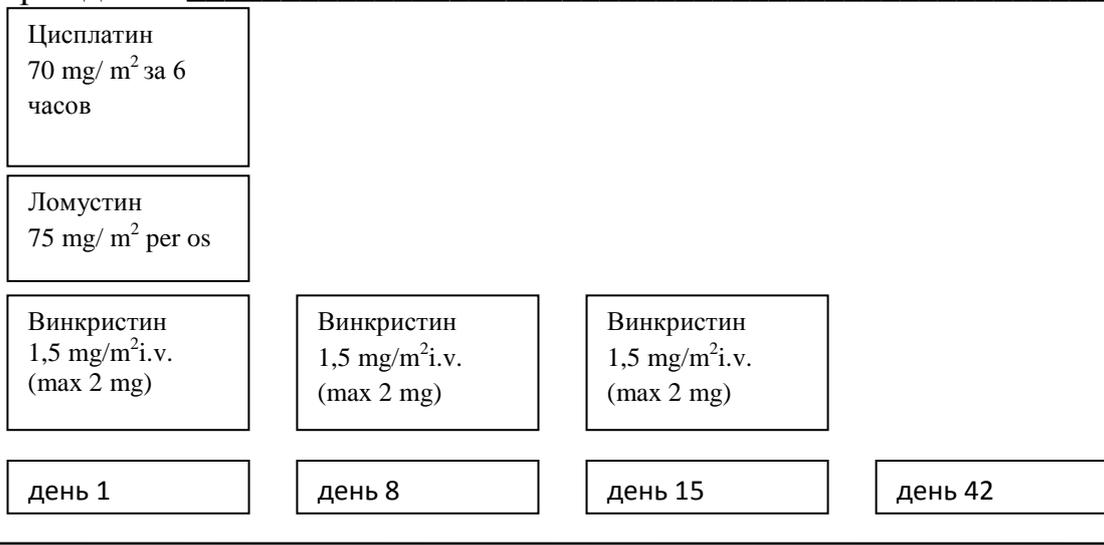
Опция высокодозированной терапии с ауто-ТГСК: дети с супратенториальными PNET, у которых есть макроскопические метастазы или остаточная опухоль, получающие лечение согласно протоколу, могут получить высокодозированную терапию с ауто-ТГСК. Предпосылкой к этому является очень хороший ответ на терапию после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

этопозид и тиотепу. Сразу после химиотерапии проводят гиперфракционированное облучение.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ (КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ) ХИМИОТЕРАПИЯ НТ 2000

Пациент: _____

Дата рождения: _____



Спустя 6 недель после завершения облучения начинается лучевая терапия.

Условие для её начала - восстановление гемопоэза:

гранулоциты > 500/μl и тромбоциты > 100.000/μl

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

Проведение поддерживающей терапии Винкристином (8,15 дни консолидации) возможно в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях.

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ (КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ) ТЕРАПИИ ИТ 2000

данные	действия
Перед началом блока: лейкоциты < 2000/ μ l или нейтрофилы < 500/ μ l или тромбоциты < 100.000/ μ l	отложить начало терапии как минимум на неделю или до восстановления гемопоэза
После блока: лейкоциты < 500/ μ l или нейтрофилы < 50/ μ l и предшествующий сепсис	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m ²
при повторной нейтропении, несмотря на G-CSF	редуцировать дозу Cisplatin в следующем блоке до 50 mg/m ²
Тромбоциты < 30.000/ μ l и необходимость в трансфузиях	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m ²
повторение тромбоцитопении	отказ от дальнейшего применения CCNU
Замедленное восстановление количества тромбоцитов и/или лейкоцитов, потребовавшее отложить начало терапии более, чем на 2 недели	в этом блоке не применять CCNU, в следующем блоке редуцировать дозу CCNU до 50 mg/m ²
при повторении в дальнейшем	отказ от дальнейшего применения CCNU
Нейротоксичность винкристина: судороги или парез кишечника (илеус)	прекратить введения VCR в этом цикле и редуцировать его дозу до 1 mg/m ² в следующем
в дальнейшем после восстановления	вернуться к 100%
дизестезия, мышечная слабость или выраженные боли в животе	II, III и может быть даже I введение следующего блока отменить
в дальнейшем после восстановления	первую дозу редуцировать до 1 mg/m ²
Функция почек перед блоком: креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина < 80 ml/мин x 1,73 m ²	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло:	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)

GFR > 60 ml/min x 1,73m ²	в дальнейшем Cisplatin заменить на Carboplatin в дозе 400 mg/m ²
GFR < 60 ml/min x 1.73m ²	отказ от дальнейшего применения препаратов платины
Острота слуха (аудиометрия!), нарушения: в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	в следующих блоках Cisplatin заменить на Carboplatin в дозе 400 mg/m ²
в области 1-3 kHz > 30 db	отказ от дальнейшего применения препаратов платины
Нарушения питания: потеря > 20 % массы тела по сравнению с массой после окончания облучения	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m ²
дальнейшая потеря массы	отказ от дальнейшего применения CCNU

Химиотерапия в постоперационный период:

14ый день после операции = 1день 1 цикла химиотерапии

На 14 день от начала ElementIIS должна начаться химиотерапия по ElementIIS/1, в этот же период возможно снижение тромбоцитов ниже 30.000/μ. Поэтому перед началом ElementIIS/1 необходимо оценить общий статус ребенка и гематологические показатели. Начало ElementIII/S2 следует только после полной гематологической регенерации.

После 14 дней от начала ElementIII/2 следует ElementIVS после оценки общего статуса ребенка и лабораторных показателей. Гематологическая регенерация должна констатироваться при:

Гранулоцитах > 500/μ Тромбоцитах > 80.000/μl

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ: ХИМИОТЕРАПИЯ SKK

Модификация дозы препаратов Cyclophosphamid, Vincristin и Carboplatin в зависимости от возраста	
возраст младше 6 месяцев	2 / 3 дозы, рассчитанной на m ²
возраст от 7 до 12 месяцев	4 / 5 дозы, рассчитанной на m ²
возраст старше 13 месяцев	полная доза рассчитанная на m ²
Элементы II S (CP/VCR) и элемент IV S (CARBO/ETO)	
лейкоциты < 2000/μl или	Перенос начала блока до момента

нейтрофилы < 500/ μ l или тромбоциты < 80.000/ μ l	восстановления гемопоэза, но как минимум на 1 неделю
Элемент II S (CP/VCR)	
лейкоциты < 500/ μ l или нейтрофилы < 50/ μ l и тромбоциты < 80.000/ μ l предшествующий сепсис в случае повторения в следующем цикле	в следующем цикле - облигатное профилактическое назначение препаратов G- CSF в следующем цикле химиотерапию в 3-й день не вводить
Элемент IV S (CARBO/ЕТО)	
лейкоциты < 500/ μ l или нейтрофилы < 50/ μ l предшествующий сепсис в случае повторения в следующем цикле	в следующем цикле облигатное профилактическое назначение препаратов G- CSF в следующем цикле отменить химиотерапию в 3-й день
Элемент IV S (CARBO/ЕТО)	
Функция почек: креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl* или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина * < 80 ml/min x 1,73 m ²	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)
GFR > 60 ml/min x 1,73m ²	редуцировать Carboplatin до 3 x 125 mg/m ²
GFR < 60 ml/min x 1.73m ²	замена препаратов платины циклофосфаном (как в цикле EIS)
Острота слуха (аудиометрия!): нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	редуцировать Carboplatin до 3 x 125 mg/m ²
в области 1-3 kHz > 30 db	замена препаратов платины циклофосфаном (как в цикле EIS)
Элемент III S (hdMTX) - только в циклах 1 - 3! - проводится независимо от числа лейкоцитов.	
трасаминазы > 500 U/L	отложить начало цикла до достижения указанной величины
тромбоциты < 30000/ μ l	отложить начало цикла до достижения указанной величины

ТЕРАПИЯ ИНДУКЦИИ МЕТ-НІТ 2000-BIS4

Только для детей с медуллобластомой М1-М4 младше 4 лет!

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

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

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

Облигатное введение G-CSF:

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

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

После I блока необходимо произвести забор стволовых клеток: доза G-CSF с I дня восстановления лейкоцитопоза увеличивается до 10 µg/kg/стуки, его нужно вводить либо внутривенно длительным введением (в течение 24 часов), либо дважды в день по 5 µg/kg подкожно или внутривенно (раздел 13.7.2)

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

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ: ТЕРАПИЯ ИНДУКЦИИ МЕТ-НИТ 2000 BIS4

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

данные	действия
Гематологические параметры, необходимые для начала каждого блока - лейкоциты 2000/ μ l - нейтрофилы 500/ μ l - тромбоциты 80.000/ μ l	отложить начало блока
Функция почек перед блоком: креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl* или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина ** < 80 ml/мин x 1,73 m ²	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло:	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)
GFR*** > 60 ml/min x 1,73m ²	Cisplatin заменить на Carboplatin 12 mg/kg в этом и будущих блоках
GFR < 60 ml/min x 1.73m ²	отказ от дальнейшего применения препаратов платины
Острота слуха (аудиометрия!): нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	заменить Cisplatin на Carboplatin в дозе 12 mg/kg KG
в области 1-3 kHz > 30 db	отказ от препаратов платины
Функция печени: печеночная токсичность	Продолжение химиотерапии возможно только после нормализации содержания

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НГТ 2000

Карбоплатин (CARBO)

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

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

Цисплатин (DDP)

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

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

Винкристин (VCR)

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

Токсичность: периферическая нейропатия и невралгия, потеря глазного рефлекса, мышечная слабость и атаксия; выпадение функции периферических нервов

(например, птоз); обстипация, изредка паралитический илеус; изредка - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Циклофосфамид (СР)

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

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

Этопозид (VP-16)

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

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

Ломустин (CCNU)

Применение: peros. См. рекомендации по проведению поддерживающей химиотерапии.

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

Метотрексат, в/в введение (hdMTX)

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

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

Метотрексат, интравентрикулярные введения (MTXi.ventr.)

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

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

Поддерживающая химиотерапия**НГТ 2000**

Пациент: _____ дата рождения: _____

Масса тела: _____ кг. Длина тела : _____ см. Площадь поверхности тела : _____ м²**Блок №:**

I

Предварительная инфузия: 1200 мл/м ² за 12 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	мл
+ 2,0 мл KCl 7,45% на 100 мл раствора	=	мл
+ 2,6 мл Ca глюконат 10% на 100 мл раствора	=	мл
+ 1,2 мл MgSO ₄ 20% на 100 мл раствора	=	мл
+ 10 мл маннита 20% на 100 мл раствора	=	мл

Cisplatin (цисплатин)	70 мг/м² в	=	мг
	в 70 мл/м² NaCl 0,9% ,	=	мл
	вводить 6 часов параллельно с инфузией, старт через 6 часов после начала гидратации, перед стартом:		
Маннит 20% раствор	40 мл/м ² струйно	=	мл
CCNU (ломустин)	75 мг/м² per os	=	мг
Vcr (винкристин)	1,5 мг/м² в/в струйно (max. 2 mg)	=	мг

При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): манит 20% 40 мл/м ²	=	мл
При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в	=	мг
Антиэметики (Ондем 5мг/м ²)	=	мг

Завершающая инфузия: 2400 мл/м ² за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	мл
+ 2,0 мл KCl 7,45% на 100 мл раствора	=	мл
+ 2,6 мл Ca глюконат 10% на 100 мл раствора	=	мл
+ 1,2 мл MgSO ₄ 20% на 100 мл раствора	=	мл

Элемент E II S : Cyclophosphamid / Vincristin HIT-SKK 2000

Пациент: _____ датарождения: _____

Массатела: _____ кг. Длинатела: _____ см. Площадьповерхности: _____ м²

День 1:

Vcr (винкристин): 1,5 мг/м² в/в (максимум 2,0 мг) = _____ мг Vcr

Mesna (уромитоксан): 250 мг/м² в/в перед введением циклофосаида = _____ мг Mesna

Дни 1, 2 и 3:

CP (циклофосаид): 800 мг/м²/сутки = _____ мг CP

вводить 1 час параллельно с инфузией, в 100 мл/м² NaCl 0,9% = _____ мл NaCl 0,9%

Mesna *: 750 мг/м²/сутки = _____ мг Mesna

Инфузия: 3000 мл/м² за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1) = _____ МЛ

+ 250 mg Mesna на 1000 мл = _____ МЛ

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

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

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

*Альтернативная схема введения уромитексана (Mesna): болюсные введения в час 0, 4 и 8 в дозе 250 мг/м². Кроме того, возможно применение уромитексана per os.

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

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

Антиэметики (Ондем 5мг/м²) = _____ МГ

Элемент E III S : HD Methotrexat + Leucovorin НИТ-SKK 2000

Пациент: _____ датарождения: _____

Массатела: _____ кг. Длинатела: _____ см. Площадьповерхности: _____ м²

День 1: Vincristin + HD-Methotrexat

Vcr (винкристин) 1,5 мг/м² в/в (максимум 2,0 мг) = _____ МГ

Mtx (метотрексат) 5000 мг/м² в/в
(после защелачивания мочи* до pH ≥ 7,0) = _____ МГ

1/10 дозы Mtx вводить 30 минут = _____ МГ

в 60 мл/м² глюкозы 5% = _____ МЛ

9/10 дозы Mtx вводить 23½ часа = _____ МГ

в 3000 мл/м² глюкозы 5% + NaCl 0,9% = 1:1 = _____ МЛ

+ 60 мл соды 8,4% на 1000 мл = _____ МЛ

+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл = _____ МЛ

Дни 1 и 2: интравентрикулярные введения Mtx (метотрексат) - см. А.2.3

День 2: введения лейковорина по схеме

LCV (лейковорин) 15 мг/м² в/в (10 мг = 20 мл) = _____ МГ

Часы: 42, 48, 54, **15 мг/м² per os (1 таблетка = 15 мг) = _____ МГ**

Концентрация Mtx (так называемый Mtx-Spiegel): часы 24, 36, 42, 48, 54; введение лейковорина - по схеме; при задержке выведения Mtx – дальнейший контроль и продолжение введений лейковорина.

Дни 2 и 3: завершающая инфузия в течение 48 часов или до Mtx-Spiegel < 0,25 $\mu\text{mol/L}$

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

NB: см. рекомендации по проведению терапии!

*Защелачивание мочи

перед введением Mtx, до pH мочи > 7,0:	сода 8,4 % 200 мл/м ² /час в 60 мл/м ² глюкозы 5%	=	мл
при pH мочи < 7,0 и Mtx-Spiegel < 0,4 $\mu\text{mol/L}$:	сода 8,4 % 40 мл/м ² за 30 минут в 40 мл/м ² глюкозы 5%	=	мл
при повторном pH мочи < 7,0	добавить в инфузию 10 мл соды 8,4% на 500 мл раствора	=	мл

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

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

Антиэметики (ондем 5мг/м²) = мг

Концентрация метотрексата и лейковорин

HIT-SKK 2000

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

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

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

Отклонения от нормальных значений содержания метотрексата.

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

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

Лейковорин [mg] = концентрация Mtx [$\mu\text{mol/L}$] × масса тела [kg]
--

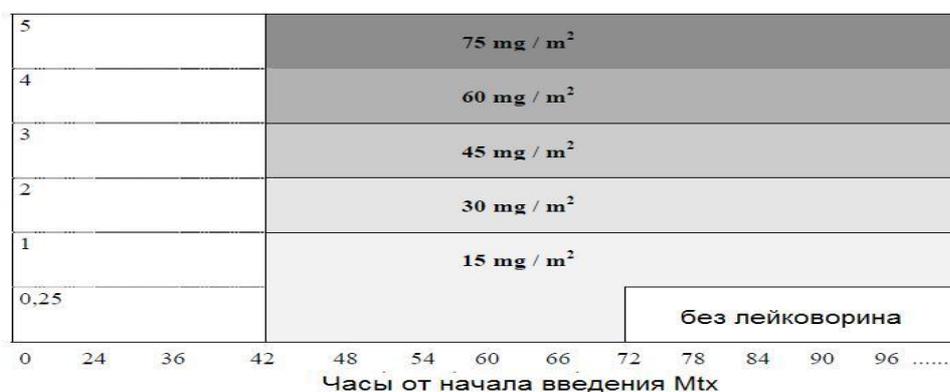
Внимание: в том случае, если необходимая доза LCV составляет $> 20 \text{ mg/kg}$, его следует вводить в течение часа (обусловлено высоким содержанием Ca)

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

Если концентрация метотрексата к 24-му часу находится выше области нормальных значений, то просто нужно повторить это исследование в 36-й час; если же и в этот момент Mtx-Spiegel превышает нормальные значения, введения лейковорина и форсированное защелачивание мочи нужно начинать немедленно. Для определения дозы лейковорина следует руководствоваться приведённой ниже диаграммой.

Диаграмма 1: доза лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата

Mtx ммоль/л



Состояния возникшие при выведении метотрексата почками

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

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

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

При нарушении экскреции метотрексата его концентрацию в сыворотке можно достаточно быстро и эффективно снизить при помощи назначения карбоксипептидазы (CPD-G2). Этот бактериальный фермент быстро гидролизует Mtx до формы неактивного метаболита (DAMPA: 2,4-диамино-N10-

метилптерозиновую кислоту). Необходимо помнить, что CPD-G2 не проникает через гемато-энцефалический барьер.

Элемент IVS : Карбоплатин / Этопозид HIT-SKK 2000

Пациент: _____ дата рождения: _____
 Масса тела: _____ кг. Длина тела: _____ см. Площадь поверхности: _____ м²

Предварительная инфузия: 800 мл/м ² за 8 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	мл
+ 20 мл KCl 7,45% на 1000 мл раствора		=	мл
+ 10 мл MgSO ₄ 20% на 1000 мл раствора		=	мл
+ 100 мл маннита 20% на 1000 мл раствора		=	мл
Carboplatin (карбоплатин)	200 мг/м² в	=	мг
	в 40 мл/м ² NaCl 0,9% , вводить 1 час параллельно с инфузией, старт через 1 час после начала инфузии	=	мл
Etoposid (вепезид)	150 мг/м² в 100 мл NaCl 0,9% через 30' после карбоплатина	=	мг
Завершающая инфузия: 1600 мл/м ² за 16 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	мл
+ 10 мл магнезии 20% на 1000 мл		=	мл
+ 20 мл KCl 7,45% на 1000 мл		=	мл

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

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

При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в	=	мг
Антиэметики (ондем 5 мг/м ²)	=	мг

Модифицированная терапия индукции MET-HIT 2000-BIS4

Только для детей с медуллобластомой M1-M4 младше 4 лет ; терапия должна проводиться только в центрах, обладающих достаточным опытом!

Пациент: _____ дата рождения: _____
 Масса тела: _____ кг. Длина тела: _____ см. Площадь поверхности: _____ м²

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

день 1	день 2	день 3	день 4	день 6	день 15	день 15*	день 16*
Mtx 2 mg интравен	Mtx 2 mg интравентр.	Mtx 2 mg интравентр.	Mtx 2 mg интравент			Mtx 2 mg интравент	Mtx 2 mg интравент

тр.			р.		р.	р.
Cisplatin	Etoposid	Etoposid			Methotrexa	
3,5 mg/kg	4 mg/день	4 mg/день			t	
введение 6 часов	введение 1 час	введение 1 час			5 g/ m ²	
Vincristin	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid		Vcr	Leucovorin	
0,05 mg/kg	65 mg/kg	65 mg/kg		0,05 mg/kg	15 mg/ m ²	
(max. 2 mg)	введение 3 часа	введение 3 часа		g	6 раз	
				(max. 2mg)	каждые 6 часов	
	Mesna болюс	Mesna болюс		стар	4 дня	
	25 mg/kg	25 mg/kg		т	паузы	
	+ 65	+ 65		GCSF	GCSF	
	mg/kg/сутки	mg/kg/сутки		F	(пауза в	
	введение 24 часа	введение 24 часа			дни 14-17,	
					из-за в/в	
					HDMtx в	
					день 15)	

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

Облигатное введение G-CSF:

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

Лейковорин необходимо начинать вводить с 36-го часа от начала введения Mtx: 6 введений каждые 6 часов, дальнейшие введения – по содержанию Mtx в сыворотке (см. диаграмму). Минимальный интервал между блоками составляет 4 недели (день 29 = день 1). При неполном восстановлении клинического состояния или лабораторных данных (опасность печёночной токсичности и вено-окклюзивной болезни) интервал должен составлять не менее 5 недель (день 36 = день 1); необходимо постоянное наблюдение и контроль лабораторных параметров. После I блока необходимо произвести забор стволовых клеток: доза G-CSF с I дня

восстановления лейкоцитопоза увеличивается до 10 µg/kg/стуки, его нужно вводить либо внутривенно длительным введением (в течение 24 часов), либо дважды в день по 5 µg/kg подкожно или внутривенно (раздел 13.8)

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

ВВ! при опасности развития отёка мозга необходимо уменьшить объём инфузии.

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

ДЕНЬ 1:

Инфузия: 1500 мл/м ² за 12 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	МЛ
+ 2 мл KCl 7,45% на 100 мл	=	МЛ
+ 1,2 мл магнезии 20% на 100 мл	=	МЛ
+ 2,5 мл глюконата Ca 10% на 100 мл	=	МЛ
+ 10 мл маннита 20% на 100 мл	=	МЛ

Vcr (винкристин)	0,05 mg/kg в/в струйно (max. 2 mg)	=	МГ
Cisplatin (цисплатин)	3,5 мг/м² в	=	МГ
	в 70 мл/м ² NaCl 0,9% , вводить 6 часов параллельно с инфузией, старт через 6 часов после начала гидратации, перед стартом:	=	МЛ
Маннит 20% раствор	40 мл/м ² струйно	=	МЛ

Mtx (метотрексат) интравентрикулярно 2 мг – см. A2.4

Инфузия: 1500 мл/м ² за 12 часов (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	МЛ
+ 2 мл KCl 7,45% на 100 мл	=	МЛ
+ 1,2 мл магнезии 20% на 100 мл	=	МЛ
+ 2,5 мл глюконата Ca 10% на 100 мл	=	МЛ
+ 10 мл маннита 20% на 100 мл	=	МЛ

ДНИ 2 и 3:

VP-16 (этопозид)	4 мг/кг	=	МГ
	в 10 мл/кг NaCl 0,9% , вводить 1 час	=	МЛ
CP (циклофосфамид)	65 мг/кг	=	МГ
	в 100 мл/м ² NaCl 0,9% , вводить 1 час, параллельно с инфузией, перед стартом:	=	МЛ
MESNA	25 мг/кг в/в болюс, затем		МГ
	65 мг/кг/сутки (добавить в инфузию)		МГ

Mtx (метотрексат) интравентрикулярно 2 мг – см. A2.4

Инфузия: 3000 мл/м ² за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	мл
+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл	=	мл
+ MESNA 22 мг/кг/1000 мл	=	мг

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

ДЕНЬ 4: Mtx (метотрексат) интравентрикулярно 2 мг – см. A2.4

через 24 часа после окончания введения CP (циклофосфамида)

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

9) Показания для консультации специалистов: смотрите пункт 12.

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

<i>Орган/системная ошибка</i>	<i>Параметры поступления в педиатрическое ОРИТ</i>			
Дыхательная система	30% увелич ЧД, SatO ₂ <92% на воздухе, CXR and clinical signs			Показания к НИВЛ
Тяжелый сепсис	Гемодинамические нарушения в соответствии с возрастными нормами (пороговые значения)			
		Diastolic BP	Systolic BP	Heart Rate
	Младенцы	53 mmHg	72 mmHg	180
	Дошкольники	53 mmHg	78 mmHg	160
	Школьники	57 mmHg	83 mmHg	140
	подростки	66 mmHg	90 mmHg	125
Неврология	ШКГ <12 or > 3; судороги			
ОПН	Задержка жидкости, олигурия, электролитные нарушения, ПЗТ			
Печеночная недостаточность	Тяжелая гипокоагуляция, заместит процед, печен энцефлопатия			

11) Индикаторы эффективности лечения:

- Купирование неврологической симптоматики;
- регрессия остаточной опухоли;

- отсутствие рецидива образования;
- стабилизация общего состояния.

12) Дальнейшее ведение:

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СПУСТЯ 6 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ

Все пациенты через 6 недель после окончания терапии должны быть полностью обследованы для подтверждения статуса ремиссии и оценки синдрома резидуальных повреждений. Проведение нижеперечисленных видов обследования возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

1. Неврологический и общий осмотр – для оценки соматического статуса, исключения очаговой, общемозговой симптоматики и сопутствующей патологии, после проведения объема терапии.

2. Краниальная МРТ – для динамической оценки ответа на терапию.

3. Спинальная МРТ – для динамического наблюдения и исключения метастатического поражения спинного мозга.

4. Цитология ликвора: является облигатным, если при первичной диагностике было выявлено наличие клеток опухоли в ликворе, а также у всех пациентов, не получавших спинального облучения.

5. Нейропсихологическое обследование

5.1. окулист: острота зрения, поля зрения, преломляющие среды (осмотр при помощи щелевой лампы), глазное дно

5.2. Аудиограмма

5.3. ЭЭГ (рутинное, трехчасовое видеомониторирование)

5.4. Вызванные потенциалы

6. Нейроэндокринная диагностика.

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

7. Нефрологическая диагностика

➤ Исследование гломерулярной функции: креатинин сыворотки и скорость клубочковой фильтрации;

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

8. Дополнительные исследования:

➤ Общий клинический анализ крови (развернутый) – ввиду длительной цитопении и риска по геморрагическому синдрому после проведенной терапии;

➤ Сыворотка: кальций, магний, трансаминазы, гамма-ГТП, ЛДГ, щелочная фосфатаза;

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

План обследований пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении:

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

13) Сокращения, используемые в протоколе:

АКН – абсолютное количество нейтрофилов

АМБ – анапластическая медуллобластома

Ауто-ТСК – аутотрансплантация стволовых клеток

БСВ – бессобытийная выживаемость

в/в - внутривенно

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса
ВП-шунт – вентрикулоперитонеальный шунт
ВСМП – высокоспециализированная медицинская помощь
ВЧД – внутричерепное давление
ГЛТ – гиперфракционированная лучевая терапия
Гр - грэй
ГУЛТ – гиперфракционированная ускоренная лучевая терапия
ДМБ – десмопластическая медуллобластома
ЕС – Европейское сообщество
ЗЧЯ – задняя черепная ямка
и/вентр – интравентрикулярный
ИГХ – иммуногистохимия
КСЛТ – краниоспинальная лучевая терапия
КСО – краниоспинальное облучение
КТ – компьютерная томография
КТ – компьютерная томография
КФ – клубочковая фильтрация
КЭК – клиренс эндогенного креатинина
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛТ – лучевая терапия
МОО, GTV – макроскопический объем опухоли
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИИ – научно-исследовательский институт
ОД – отрицательная динамика
НКП – надлежащая клиническая практика
ОП – вторичная операция
ОС – остеосканирование
ОЦНС – опухоли центральной нервной системы
п/к - подкожно
ПД – положительная динамика
ПЗ – прогрессия заболевания
ПМ – патоморфологическое исследование биопсийного материала в центральной лаборатории
ПО – полный ответ
ПОМ – планируемый объем мишени
ППТ – площадь поверхности тела
ПРБЭ – прямая радиобиологическая эффективность
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
ПЭТ – позиционно-эмиссионная томография
Р - рандомизация
РБЭ – радиобиологическая эффективность
РИК – расстояние «источник-кожа»
СЗ – стабилизация заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГЧ – хорионический гонадотропин
ЦНС – центральная нервная система
ЦМВ - цитомегаловирус
ЭБВ – Эпштейн-Барр вирус
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЧО – частичный ответ
ЭКГ – электрокардиография
ЭССД – электронная система сбора данных
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
ABSZT (ТГСК) – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток CARBO – карбоплатин
СР – циклофосфамид
DDP – цисплатин
НITSKK2000 – педиатрическая исследовательская группа по опухолям головного мозга.
МЕТНIT 2000–АВ4 – элемент постоперативной химиотерапии, в возрасте 4-18 лет
МЕТНIT 2000–BIS4 – модифицированные элементы постоперативной химиотерапии, при медуллобластоме с метастазами, в возрасте младше 4 лет
M+ – метастазы
M0 – нет метастазов
M1 – метастазы в цереброспинальной жидкости
M2 – краниальные метастазы
M3 – спинальные метастазы
M4 – метастазы вне центральной нервной системы
MTX – метотрексат
MTX – метотрексат
ОП – оперативное вмешательство
PNET(ПНЭО) – первичная нейроэктодермальная опухоль
R+ – остаточная опухоль
R0 – нет остаточной опухоли
VCR – винкристин
VP16 – вепезид (этопозид)
WNT – сигнальный путь WNT

14. Список разработчиков протоколов:

- 1.** Абенов Арман Максutowич – детский врач онколог ФКФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства;
- 2.** Ахметкалиева Айнуp Сагатовна – заведующая отделением онкологии №2 ФКФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства;
- 3.** Оленбай Габит Ильясович – заведующий отделением детской нейрохирургии АО «Национальный научный центр нейрохирургии» г. Астана;
- 4.** Налгиева Фатима Хамзатовна – кандидат медицинских наук, врач радиолог,

«Онкологический центр» акимата г. Астана;

5. Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, клинический фармаколог РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

15. Указание на отсутствие конфликтов: нет.

16. Список рецензентов: Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, директор РГКП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии» г. Алматы.

17. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

18. Список использованной литературы:

- 1) Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B *et al.* QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-376.
- 2) Abdel-Wahab M, Corn B, Wolfson A, Raub W, Gaspar LE, Curran W, Jr., Bustillo P, Rubinton P, Markoe A. Prognostic factors and survival in patients with spinal cord gliomas after radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 344-351
- 3) Abdollahzadeh M, Hoffman HJ, Blazer SI, Becker LE, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT. Benign cerebellar astrocytoma in childhood: experience at the Hospital for Sick Children 1980-1992. *Child Nerv Sys* 1994; 10: 380-383.
- 4) Abdulrauf SJ, Edvardsen K, Ho KL, Yang XY, Rock JP, Rosenblum ML. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low grade astrocytoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 513-520.
- 5) Acar Z, Tanriover N, Kafadar AM, Gazioglu N, Oz B, Kuday C. Chiasmatic low grade glioma presenting with sacral intradural spinal metastases. *Child Nerv Sys* 2000; 16: 309-311.
- 6) Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5245-5251
- 7) Albright AL, Price RA, Guthkelch AN. Diencephalic gliomas of children. *Cancer* 1985; 55: 2789-2793
- 8) Albright AL, Guthkelch AN, Packer RJ, Price RA, Routeke LB. Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 1986; 65: 751-755.
- 9) Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brainstem gliomas: A report from
- 10) the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1993; 33(6): 1026-1030.
- 11) Allen JC. Initial management of children with hypothalamic and thalamic tumors and the modifying role of neurofibromatosis-1. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:154-162.

- 12) Alvord EC Jr, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patients' age, tumor site, and treatment. *J Neurosurg* 1988; 68: 85-98.
- 13) Ammirati M, Mizai S, Samii M. Transient mutism following removal of a cerebellar tumor. *Child Nerv Sys* 1989; 5: 12-14.
- 14) Aquino VM, Fort DW, Kamen BA. Carboplatin for the treatment of children with newly diagnosed optic chiasm gliomas: a phase II study *J Neuro-Oncology* 1999; 41: 255-259.
- 15) Aristizabal S, Caldwell WL, Avila J. The relationship of time-dose fractionation factors to complications in the treatment of pituitary tumors by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 10: 667-673.
- 16) Atkinson AB, Allen IV, Gordon DS, Hadden DR, Maguire CJ, Trimble ER, Lyons AR. Progressive visual failure in acromegaly following external pituitary irradiation. *Clin Endocrinol Oxf* 1979; 10: 469-479.
- 17) Austin EJ, Alvord EC. Recurrences of cerebellar astrocytomas: a violation of Collins' law. *J Neurosurg* 1988; 68: 41-47. RG_09-201-SIOP LGG 2004 Version 3.0_a, 14 September 2010 189/210
- 18) Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Luders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia* 1991; 32: 179-186.
- 19) Bakardijiev AI, Barnes PD, Goumnerova LG, Black PMcL, Scott RM, Pomeroy SL, Billett A, Loeffler JS, Tarbell NJ. Magnetic Resonance Imaging Changes after Stereotactic Radiation Therapy for Childhood Low Grade Astrocytoma Cancer 1996; 78: 864-873.
- 20) Balestrini MR, Zanette M, Micheli R, Fornari M, Solero CL, Broggi G. Hemispheric cerebral tumors in children. Long-term prognosis concerning survival rate and quality of life - considerations on a series of 64 cases operated upon. *Child Nerv Sys* 1990; 6: 143-147.
- 21) Bamberg M., Hess CF., Kortmann RD. Zentralnervensystem. In: Scherer E., Sack H. (eds.) *Strahlentherapie / Radiologische Onkologie* 4. Heidelberg: Springer Verlag, 1998: 763-808.
- 22) Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer RJ, Zimmerman RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman JH. Brain stem gliomas: A classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 1991; 16: 73-83.
- 23) Bouffet E., Amat D., Devaux Y., Desuzinges C. Chemotherapy for spinal cord astrocytoma. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 560-562.
- 24) Bouffet E., Pierre-Kahn A., Marchal JC., Jouvett A., Kalifa C., Choux M., Dhellemmes P., Guérin J., Tremoulet M., Mottolèse C. Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. *Cancer* 1998; 83: 2391-2399.
- 25) Bowers DC., Georgiades C., Aronson LJ., Carson BS., Weingart JD., Wharam MD., Melhem ER., Burger PC., Cohen KJ. Tectal gliomas: natural history of an indolent lesion in pediatric patients. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 24-29.
- 26) Calvert AH., Newell DR., Gumbrell LA., O'Reilly S., Burnell M., Boxall FE et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function.

J Clin Oncol 1989; 7: 1748-1756.

- 27) Campbell JW., Pollack IF. Cerebellar astrocytomas in children. J Neurooncology 1996; 28: 223-231.
- 28) 231.
- 29) Cappelli C., Grill J., Raquin M., Pierre-Kahn A., Lellouch-Tubiana A., Terrier-Lacombe MJ., Habrand JL., Couanet D., Brauner R., Rodriguez D., Hartmann O., Kalifa C. Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumors before the chemotherapy era. Arch Dis Child 1998; 79: 334-338.
- 30) Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: Implications for treatment. Epilepsia 1990; 31: S37-S44.
- 31) Castello MA., Schiavetti A., Varrasso G., Clerico A., Capelli C. Chemotherapy in low grade astrocytoma management. Child Nerv Sys 1998; 14: 6-9.
- 32) Castello MA., Schiavetti A., Padula A., Varrasso G., Properzi E., Trasimeni G., Operamolla P.,
- 33) Chamberlain MC. Recurrent cerebellar gliomas: salvage therapy with oral etoposide. J child Neurol 1997; 12: 200-204. RG_09-201-SIOP LGG 2004 Version 3.0_a, 14 September 2010 191/210
- 34) Constantini S., Miller D., Allen J., Rorke L., Freed D., Epstein F. Pediatric intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up. Child Nerv Sys 1998; 14: 484 (Meeting abstract).
- 35) Constantini S., Miller DC., Allen JC., Rorke LB., Freed D., Epstein FJ. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. J Neurosurg 2000; 93: 183-193.
- 36) Cummings TJ., Provenzale JM., Hunter SB., Friedman AH., Klintworth GK., Bigner SH., McLendon RE. Gliomas of the optic nerve: histological, immunohistochemical (MIB-1 and p53), and MRI analysis. Acta Neuropathol (Berl) 2000; 99: 563-570.
- 37) Czech T., Slave I., Aichholzer M., Haberler C., Dietrich W., Dieckmann K., Koos W., Budka H. Proliferative activity as measured by MIB-1 labeling index and long-term outcome of visual pathway astrocytomas in children. J Neurooncol 1999; 42: 143-150.
- 38) Danoff BF., Kramer S., Thompson N. The radiotherapeutic management of optic gliomas of children. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 45-50.
- 39) Debus J., Kocagoncu KO., Hoss A., Wenz F., Wannemacher M. Fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for optic glioma (see comments). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 243-248.
- 40) Doireau V., Grill J., Zerah M., Lellouch-Tubiana A., Couanet D., Chastagner P., Marchal JC., Grignon Y., Chouffai Z., Kalifa C. Chemotherapy for unresectable and recurrent intramedullary glial tumors in children. Brain tumors subcommittee of the french society of pediatric oncology (SFOP). Br. J Cancer 1999; 81: 835-840.
- 41) Dosoretz DE., Blitzer PH., Wang CC., Linggood RM. Management of glioma of the optic nerve and/or chiasm: an analysis of 20 cases. Cancer 1980; 45: 1467-1471.
- 42) Due-Tonnessen BJ et al.: Long term outcome after resection of benign cerebellar astrocytomas in children and young adults (0-19 years). Report of 110 consecutive

cases. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37: 71-80.

43) Dunbar SF., Tarbell NJ., Kooy HM., Alexander E-3., Black PM., Barnes PD., Goumnerova L., Scott M., Pomeroy SL., La Vally B., Sallan SE., Loeffler JS. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors: preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 531-539.

44) Farwell J.R., Dohrmann GJ., Flannery JT. Central nervous system tumors in Children. *Cancer* 1977; 40: 3123-3132.

45) Feeny D, Furlong W, Boyle M, Torrance GW. Multi-attribute health status classification systems: Health Utilities Index. *Pharmacoeconomics* 1995;7:490-502.

46) Fisher BJ., Bauman GS., Leighton CE., Stitt L., Cairncross JG., Macdonald DR. low grade gliomas in children: tumor volume response to radiation. *J Neurosurg* 1998; 88: 969-974. RG_09-201-SIOP LGG 2004 Version 3.0_a, 14 September 2010 193/210

47) Fisher BJ, Leighton CC, Vujovic O, Macdonald DR, Stitt L. Results of a policy of surveillance alone after surgical management of pediatric low grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 704-710

48) Fletcher WA., Imes RK., Hoyt WF. Chiasmatic gliomas: appearance and long-term changes

49) Fouladi M., Jones-Wallace D., Langston JW., Mulhern R., Gajjar A., Sanford RA., Merchant E., Jenkins JJ., Kun LE., Heideman L. Long-term survival and functional outcome of children with hypothalamic/chiasmatic (H/C) tumors. Proceedings of ASCO, Orlando, Florida, May 18-21, 2002; Abstract 1575, page 394.

50) Franzini A., Allegranza A., Melcarne A., Giorgi C., Ferrarisci S., Broggi G. Serial stereotactic biopsy of brain stem expanding lesions. Consideration on 45 consecutive cases. *Acta Neurochir [Suppl] (Vienna)* 1988; 42: 170-176.

51) Ganz JC., Smievoll AI., Thorsen F. Radiosurgical treatment of gliomas of the diencephalon. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 62: 62-66.

52) Garcia DM, Fulling KH, Marks JE. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer* 1985; 55: 919-927

53) Garcia DM., Latifi HR., Simpson JR., Picker S. Astrocytomas of the cerebellum in children. *J Neurosurg* 1989; 71: 661-664.

54) Garcia DM., Marks JE., Latifi HR., Kliefoth AB. Childhood cerebellar astrocytomas: is there a role for postoperative irradiation? *Int J Radiation Oncology Biol. Phys* 1990; 18: 815-818. RG_09-201-SIOP LGG 2004 Version 3.0_a, 14 September 2010 194/210

55) Gnekow AK., Kaatsch P., Kortman R., Wiestler OD. HIT-LGG: effectiveness of carboplatin-vincristine in progressive low grade gliomas of childhood - an interim report. *Klin Padiatr* 2000; 212: 177-184.

56) Gol, A. Cerebral astrocytomas in childhood: A clinical study. *J Neurosurg* 1962; 19: 577-582. Goldberg A., Altaras MM., Mekori YA., Beyth Y., Confino-Cohen R: Anaphylaxis to cisplatin:

57) diagnosis and value of pretreatment in prevention of recurrent allergic reactions. *Annals of Allergy* 1994; 78 (3); 271-2.

58) Goodman R. The Strengths And Difficulties Questionnaire: a research note. *J*

Child Psychol Psychiatr 1994;38:581-586.

59) Gould RJ, Hilal SK, Chutorian AM. Efficacy of radiotherapy in optic gliomas. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 29-32

60) Grill J., Couanet D., Capelli C., Habrand JL., Rodriguez D., Sainte-Rose C., Kalifa C. Radiation induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999; 45: 393-396. RG_09-201-SIOP LGG 2004 Version 3.0_a, 14 September 2010 195/210 Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, Vezina LG, Jakacki R, Geyer R, Olson JM, Phillips P, Needle m, Broxson EH jr, Reaman G, Finlay J. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer* 1998, 83: 166-72.

61) Heideman RL., Douglass EC., Langston JA., Krischer JP., Burger PC., Kovnar EH., Kun LE., Friedman HS., Kadota R. A phase II study of every other day high-dose ifosfamide in pediatric brain tumors: a Pediatric Oncology Group study. *J Neurooncol* 1995; 25: 77-84.

62) Hirsch J-F., Rose CS., Pierre-Kahn A., Pfister A., Hoppe-Hirsch E. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 1989; 70: 568-572.

63) Hoffman HJ., Soloniuk DS., Humphreys RP., Drake JM., Becker LE., de Lima BO., Piatt, JH Jr. Management and outcome of low grade astrocytomas of the midline in children: A retrospective review. *Neurosurgery* 1993; 33: 964-971.

64) Holdener EE et al: *Cancer Res* 96: 188-196, 1994.

65) Horwich A., Bloom HJ. Optic gliomas: radiation therapy and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1067-1079.

66) Hoshi, M., Yoshida K., Shimazaki K., Sasaki H., Otani M., Kawase T. Correlation between MIB 1-staining indices and recurrence in low grade astrocytomas. *Brain Tumor Pathol* 1997; 14: 47-51.

67) Hoyt WF, Baghdassarian SA. Optic glioma of childhood. Natural history and rationale for conservative management. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 793-798.

68) Hug EB, Muenter MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, Loredon LN, Grove RI, Slater JD. Conformal proton radiation therapy for pediatric low grade astrocytoma. *Strahlentherapie und Onkologie* 2002, 178: 10-7.

69) Huson SM. Neurofibromatosis 1: a clinical and genetic overview. In: Huson SM., Hughes RAC. (eds.) *The Neurofibromatoses*. London: Chapman Hall Medical, 1994: 160-203.

70) Huson SM., Upadhyaya M. Neurofibromatosis 1: clinical management and genetic counselling. In: Huson SM., Hughes RAC. (eds.) *The Neurofibromatoses*. London: Chapman Hall Medical, 1994: 355-381.

71) Ishii N., Tada M., Hamou MF., Janzer RC., Meagher-Villemure K., Wiestler OD., Tribolet N., Van Meir EG. Cells with TP53 mutations in low grade astrocytic tumors evolve clonally to malignancy and are an unfavorable prognostic factor. *Oncogene* 1999; 18: 5870-5878.

Приложение 1
к типовой структуре
клинического протокола
диагностики и лечения

**Иссечение поврежденной ткани головного мозга.
Иссечение поврежденной ткани головного мозга с применением
интраоперационного нейромониторинга.**

**I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ**

1. Цель проведения:

- улучшение качества жизни пациента,
- замедлить ухудшение его состояния,
- создать более благоприятные условия для проведения лучевой терапии и / или химиотерапии.

2. Показания проведения процедуры/вмешательства:

- быстро растущий и уже достигший большого размера опухоль;

- легко достигаемая и удаляемая опухоль;
- стабильное состояние и возраст пациента, допускающие хирургическое вмешательство.
- у детей с гидроцефалией параллельно проводится вентрикулоперитонеальное шунтирование

Противопоказания:

- если опухоль связана с ромбовидной ямкой или заполняет её, а также если основная масса опухоли лежит в области угла моста мозжечка и её удаление способно обусловить тяжёлый неврологический дефицит – в основном за счёт повреждения IX, X, VII и VIII нервов. Наиболее тяжёлыми последствиями операции являются нарушения дыхательных движений и глотания.
- при появлении клинических или нейрорадиологических признаков ограничения тока ликвора (известные факторы риска – диффузные или широко распространенные метастазы, высокое давление ЦСЖ, высокое содержание белка в ликворе, клинические признаки гидроцефалии) имплантацию резервуара производить не следует.

4. Перечень основных диагностических мероприятий:

- Неврологическое обследование
- Офтальмологическое исследование (острота и поля зрения, глазное дно);
- МРТ головного мозга (если МРТ недоступно или невыполнимо, то провести КТ с контрастированием), также послеоперационная краниальная МРТ в ранние сроки (через 24 – 48, максимум 72 часа) после операции;
- МРТ спинного мозга (непосредственно перед операцией);
- Общая предоперационная подготовка (осмотр, рентгенография легких, ЭКГ, коагулограмма, ОАК, клинические анализы крови, СОЭ, БХАК – лактатдегидрогеназа).

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Тест на беременность;
- Сцинтиграфия костей скелета – при болях и внешних изменениях костей и суставов;
- Миелограмма при цитопении;
- Сонография черепа при открытом родничке
- УЗИ периферических лимфатических узлов при их диаметре больше 2,0см или прогрессирующем увеличении
- Нейрофизиологическое исследование: ЭЭГ (рутинное, трехчасовое видеомониторинг)
- Аудиограмма по показаниям, при снижении слуха.
- Нейропсихологическое тестирование и качество жизни. Поскольку нейрокогнитивные поздние осложнения и качество жизни пациентов играют особенно важную роль, проводятся специальные сопроводительные исследования, посвященные этому комплексу проблем.
- Нейроэндокринная диагностика. Поскольку нейро-эндокринный дефицит и заместительная гормональная терапия играют огромную роль в дальнейшем

развитии выживших пациентов, этой проблеме также посвящены специальные сопроводительные исследования.

- **Цитология ликвора.** Только в случае обнаружения клеток опухоли в ликворе, полученном при люмбальной пункции, необходимо исследование ликвора непосредственно перед началом послеоперационной терапии – как правило, на 14-й послеоперационный день. Необходимо направлять неокрашенные, высохшие на воздухе препараты ликвора на иммуноцитологическое исследование.

5. *Методика проведения процедуры/вмешательства:* (согласно протоколу нейрохирургов)

6. *Индикаторы эффективности:*

- Радикальность операции;
- Полная регрессия опухоли;
- Возможность проведения лучевой или химиотерапии;
- Восстановление пассажа ликвора;
- Возможность интравентрикулярного введения цитостатиков.

Приложение 2
к типовой структуре
клинического протокола
диагностики и лечения

1. Паллиативная помощь при медуллобластоме.

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

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

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

3. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:

Паллиативная помощь (ПП) может оказываться на дому или в палате

паллиативной помощи в хосписе/стационаре/доме ребенка/интернате.

Программы 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).

ПП делится на 2 группы: ПП на дому и ПП в стационаре. У детей предпочтительным считается оказание ПП на дому.

4. Тактика оказания паллиативной помощи: см. пункт 6 алгоритмы.

5. 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.

6. Медикаментозное лечение:

- **Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска:**

- **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 0,1мг/кг 2-3р/день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60кг по 5мг*3р/день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60кг по 10мг*3р/день).

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

1. Энтеральное питание у «паллиативных больных».

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

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.

2. 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 приемлимые 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, местно - метронидазол, мед и сахар; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; при болях постоянного характера – регулярный прием анальгетиков (смотри пункт 4).

Алгоритм ведения при пролежнях и распадающихся опухолях:

Шаг №1. Профилактика пролежней и протертостей.

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.

Шаг №5. При больших изъязвленных полостях – анальгетики 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, радиотерапии, химиотерапии); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в, другие системные антибиотики.

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

3. Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе (по возможности); 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, «почасам» - 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):

- Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты (диазепам, клонидин, баклофен) при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией

Шаг №1. Ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Шаг №2. Слабые наркотические анальгетики (кодеин или трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Шаг №3. Сильные наркотические анальгетики (морфин или гидроморфин или фентанил или метадон) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходимо снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес по 10мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте

3-12мес и 1-12 лет по 10-15мг/кг каждые 4-6часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

или

Ибупрофен внутрь по 5-10мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

Кодеин внутрь и ректально детям в возрасте до 1 мес по 0,5-1мг/кг каждые 4-6 часов, детям в возрасте 1мес-12лет по 0,5-1мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240мг), детям в возрасте 12-18лет по 30-60мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240мг).

или

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

Сильные наркотические анальгетики

Морфин (общие сведения):

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте 1-12мес по 0,08-0,2мг/кг каждые 4 часа; детям в возрасте старше 12мес по 0,2-0,4мг/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 эквивалентных 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.

Стартовые дозы:

- Внутрь или ректально детям в возрасте 1-3 мес по 50мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 3-6мес по 100мкг каждые 4 часа, детям в возрасте 6мес-12лет по 200мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 12-18 лет по 5-10мг каждые 4 часа;
- Подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) детям в возрасте до 1мес по 25мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 1-6мес по 100мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 6мес-12лет по 100мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5мг), детям в возрасте 12-18лет по 2,5-5мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки).
- Продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: детям в возрасте до 1 мес по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте 1-6мес по 10мкг/кг в час, детям в возрасте 6мес-18лет по 20мкг/кг в час (максимум 20мг за 24 часа).

Увеличение разовой и суточной дозы:

- Вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы, при неэффективности использовать вариант №2
- 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 (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:

- отменять прием препарат постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

ИЛИ

Фентанил

Дозу фентанила можно увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

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

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

- «размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;
- После наклеивания пластыря необходим около 12-24ч, чтобы достичь

обезболивания;

- После первого наклеивания пластыря в течении 12-24ч продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

ИЛИ

Метадон

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте 1-12лет по 100-200мкг/кг каждые 4 часа первые 3 дозы, затем каждые 6-12 часов (максимальная стартовая доза 5мг), увеличивать до достижения обезболивания, через 2-3 дня после того, как достигнуто хорошее обезболивание – снизить дозу на 50%, далее при необходимости повышение дозы может идти 1 раз в 5-7дней на 50% (подбор дозы должен проводиться в условиях стационара и мониторинга дыхания и ЧСС в течении не менее 12 дней). Перевод на метадон с морфина проводится в условиях стационара при обязательном мониторинге и ЧСС не менее 12 дней.

Адьювантные анальгетики

Амитриптилин внутрь детям в возрасте от 2 до 12лет 0,2-0,5мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1мг/кг*2р/день); детям в возрасте 12-18 лет 10-25мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75мг максимум).

Или

Карбамазепин внутрь 5-20мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов.

Или

Габапентин внутрь, детям в возрасте 2-12 лет: день 1 по 10мг/кг однократно, день 2 по 10мг/кг*2р/день, день 3 по 10мг/кг*3р/день, поддерживающая доза по 10-20мг/кг*3р/день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300мг*1р/д, день 2 по 300мг*2р/день, день 3 по 300мг*3р/день, максимальная доза по 800мг*3р/день. Отменять медленно в течение 7-14 дней, нельзя использовать у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

Или

Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) детям в возрасте 1-6лет по 1мг в сутки за 2-3 приема; детям в возрасте 6-14лет по 2-10мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.

Или

Гиосцина бутилбромид (бускопан) детям в возрасте от 1мес до 2 лет – 0,5мг/кг перорально каждые 8 часов; детям в возрасте 2-5лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12лет по 10мг перорально каждые 8 часов.

Или

Преднизолон по 1-2мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.

Или

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

Или

Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1мес-12лет стартовая доза 150мкг/кг каждые 6-8часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес – стартовая доза 40мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100мкг/кг в час).

При боли в терминальной стадии болезни:

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

4. 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 12-18 лет - 16мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2. Обезболивание см.пункт№3

5. Паллиативная помощь при судорогах

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Правильная укладка ребенка, наблюдение за ним в течении 5 мин.

Шаг №2. Если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5мг/кг, мидозолам трансбуккально в дозе 0,5мг/кг.

Шаг №3. Если в течении 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4. Если в течении 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), или мидозолам/дциазепам п/к в дозе 0,5мг/кг, или инфузия мидозолама 0,25-3мг/кг/сутки п/к или внутривенно, начать с малой дозы и увеличивать каждые 4-6 часов по необходимости.

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

6. Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Мидозолам в/в или п/к детям в возрасте от 1мес до 18 лет 100мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес до 18лет 200-500мкг/кг (максимум 10мг); средняя доза для детей старше 10лет 10мг (препарат может разводиться на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% глюкозе, инъекционная форма – использоваться для трансбуккального и ректального введения) или диазепам в/в, подкожно, трансбуккально или ректально 0,3-

0,5мг/кг (разовая доза).

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

7. 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 тировать, максимально суточная доза 500мг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес по 100мг/кг 3-4 р/сутки (только внутрь или в/в); детям в возрасте 1мес-1 год (масса тела до 10кг) по 100мг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2р/сутки; детям в возрасте 1-3 года (вес 10-14 кг) по 1мг 2-3 р/сутки; детям в возрасте 3-5 лет (масса тела 15-19кг) по 2мг 2-3р/сутки; детям в возрасте 5-9лет (масса тела 20-29кг) по 2,5мг*3р/день; детям в возрасте 9-15 лет (масса тела 30-60кг) по 5мг*3р/день; детям 15-18 лет (вес больше 60кг) по 10мг*3р/день.

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

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

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

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

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

8. Паллиативная помощь при кровотечениях

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные поллотенца и салфетки; при десневых 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 **эпинефрина** 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;

Системное гемостатическое лечение: **Е-аминокапроновая кислота** детям стартовая доза 100мг/кг в 1-ый час, затем 33мг/кг/час; максимальная суточная доза 18г/м², в среднем для детей в возрасте до 1 года 3г/сутки; в 2-6 лет 3-6г/сутки, в 7-10 лет 6-9г; при острых кровопотерях: детям до 1 года 6г, 2-4 лет 6-9г, 5-8лет 9-12г, 9-10лет 18г, длительность лечения 3-14 дней.

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

Мидазолам в возрасте 1мес-18лет по 200-500мкг/кг (максимум 10мг).

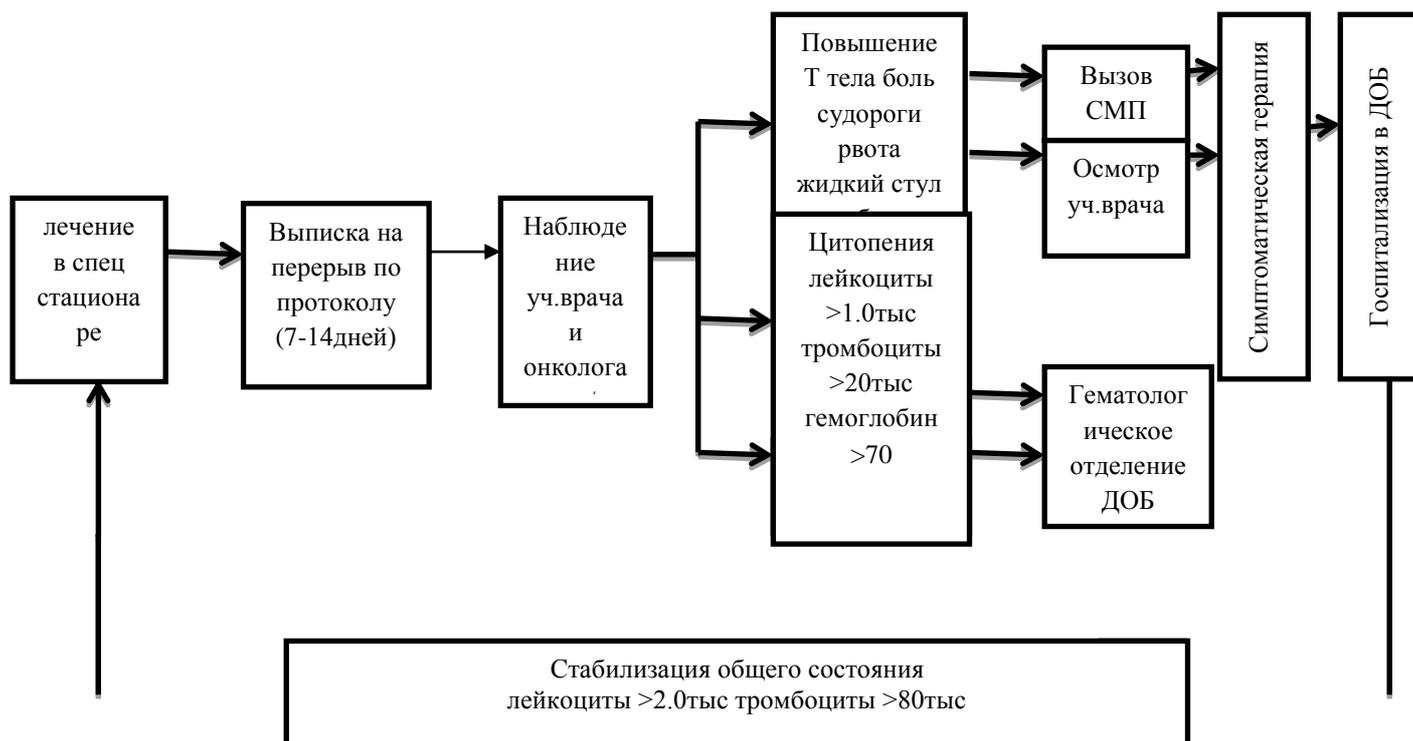
Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска: нет.

6. 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.

7. Индикаторы эффективности – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.

Приложение №3

Мониторинг пациентов, в перерывах между блоками по месту жительства



**Мониторинг пациентов после окончания терапии, находящиеся на «Д»
учете по месту жительства**

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