

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 ГЕРМИНОГЕННОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	3
Определение ХБП	3
Классификация	5
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	7
Показания для госпитализации	13
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	13
Диагностика и лечение на стационарном уровне - хирургическое лечение	13
Медицинская реабилитация	34
Паллиативная помощь	34
Сокращения, используемые в протоколе	34
Список разработчиков протокола	35
Конфликта интересов	35
Список рецензентов	35
Список использованной литературы	35

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C 38.1	Злокачественное новообразование переднего средостения	34.3	Иссечение или деструкция пораженного участка или ткани средостения
C 48.0	Злокачественное новообразование забрюшинного пространства	54 54.10	Другие операции на брюшной полости Лапаротомия
C 49.0	Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи	16.5	Экзентерация содержимого глазницы
C 49.5	Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей таза		Удаление опухоли крестцово-копчиковой области с резекцией копчиковых позвонков
C 56.9	Злокачественные новообразования яичника	65.2 68.29 68.4 68.8	Локальное иссечение или деструкция пораженного участка или ткани яичника Другое иссечение или деструкция пораженного участка матки Полная абдоминальная гистерэктомия Тазовая экзентерация
C 62	Злокачественные новообразования яичка	62.3	Односторонняя орхиэктомия
C 75.3	Злокачественное новообразование шишковидной железы	07.17 07.53 07.54 01.59	Биопсия шишковидного тела. Частичное иссечение шишковидного тела. Полное иссечение шишковидного тела. Прочие виды иссечения или деструкции поврежденного участка или ткани головного мозга.

2. Дата пересмотра протокола: 2016 год.

3. Пользователи протокола: детские онкологи, ВОП, педиатры, детские хирурги, радиологи, врачи скорой медицинской помощи.

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

6. Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	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.
С	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.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

Герминогенные опухоли – типичные новообразования детского возраста. Источник этих опухолей – первичная половая клетка. Половая клетка в процессе эмбриогенеза не правильно развивается или мигрирует, т.е. эти опухоли – пороки развития первичной половой клетки. Примордиальные герминогенные клетки начинают пролиферировать по мере миграции из желточного мешка в эмбрион. Правильная миграция примордиальных герминогенных клеток является критически важным условием выживания герминогенных клеток и формирования половых желез, в то время как неудачная миграция может стать причиной появления эктопических герминогенных клеток. Персистирование в организме таких эктопических герминогенных клеток может быть одним из возможных механизмов появления внегонадных герминогенных опухолей. Опухоли чрезвычайно разнообразны по своему морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными.

На схеме ниже представлено развитие половой клетки, которая в норме дает начало развития недифференцированным (мультипотентным) клеткам, формирующим в последующем эмбрион, и собственно половые клетки. При нарушении любого периода дифференцировки клеток возможно развитие герминогенной опухоли (рис. 1)



Рис.1 Развитие половой клетки и формирование опухолевых клеток

Герминогенные опухоли в зависимости от локализации процесса разделяются на интракраниальные и экстракраниальные опухоли.

Экстракраниальные герминогенные опухоли в свою очередь делаются на гонадные и внегонадные опухоли.

Герминогенные опухоли составляют до 7% всех опухолей у детей и подростков до 20 лет: 2-4% у детей до 15 лет и около 14% у подростков от 15 до 19 лет. Вероятность заболеть у мальчиков-подростков до 20 лет выше, чем у девочек (12 против 11,1 на миллион). Заболеваемость у детей герминогенными опухолями внегонадной локализации выше, чем у подростков, у которых преобладают опухоли гонадной локализации. Имеется два пика заболеваемости герминогенными опухолями: первый - до 2-х лет опухоли крестцово-копчиковой области (74% составляют девочки) и второй - 8-12 лет для девочек и 11-14 лет для мальчиков при поражении гонад.

Первичные герминогенные опухоли ЦНС (интракраниальные) – редкая нозологическая форма, составляют около 1-2% от всех опухолей человека и 1-2 чел на 1,000,000 популяцию. Выделяют «чистую» герминому (морфологически сходную с семиномой яичка), герминому с синцитиотрофобластическим компонентом и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли (хориокарцинома, опухоль желточного мешка, эмбриональная карцинома, тератома зрелая, тератома незрелая, злокачественная тератома смешанные опухоли). Все эти опухоли злокачественные, склонны к метастазированию в пределах ЦНС, но имеют неодинаковую биологическую агрессивность и требуют разных подходов к лечению. В данном исследовании речь идет о так называемой «чистой» герминоме ЦНС, или о первичной герминоме ЦНС.

Первичная герминома ЦНС может иметь различную локализацию в головном мозге, но чаще поражает пинеальную область, хиазмально-селлярную область, передние рога боковых желудочков, реже – зрительные бугры, кавернозный синус, ствол мозга, спинной мозг. Наблюдается также одновременное поражение одной

или нескольких указанных локализаций (отчасти засчет метастазирования, отчасти за счет мультифокального роста). Чаще заболевают молодые люди мужского пола (медиана возраста – 15 лет, соотношение м/ж 8:1. Эти опухоли не продуцируют характерных для других герминогенных опухолей гормональных веществ, поэтому содержание в сыворотке крови хорионического гонадотропина и альфа-фетопротеина при чистой герминоме ЦНС остается в пределах нормы (при включении в исследования допускают до 5 норм превышения по хорионическому гонадотропину и до 2-х норм по альфа-фетопротеину).

8. КЛАССИФИКАЦИЯ:

Гистологическая классификация экстракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей (WHO, 2004).

1. Герминома (называют семиномой при локализации в яичке, дисгерминомой - в яичнике и герминомой - при других локализациях).

2. Тератома:

- Зрелая тератома
- Незрелая тератома:
- Тератома 1-й степени незрелости
- Тератома 2-й степени незрелости
- Тератома 3-й степени незрелости

3. Эмбриональная карцинома

4. Опухоль желточного мешка

5. Хориокарцинома

6. Гонадобластома

7. Смешанные герминогенные опухоли

Гистологическая классификация интракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей (WHO, 2007).

1. Герминома 9064/3

2. Тератома:

• Тератома 9080/1

• Зрелая тератома 9080/0

• Незрелая тератома 9080/3:

➤ Тератома 1-й степени незрелости

➤ Тератома 2-й степени незрелости

➤ Тератома 3-й степени незрелости

• Тератома со злокачественной трансформацией 9084/3

3. Эмбриональная карцинома 9070/3

4. Опухоль желточного мешка 9071/3

5. Хориокарцинома 9100/3

Классификация герминогенноклеточных опухолей яичника по TNM – и FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)

TNM	FIGO	
TX		первичная опухоль не может быть оценена
T0		нет данных о первичной опухоли
T1	I	опухоль ограничена яичником (яичниками)
T1a	IA	односторонняя опухоль, ограниченная яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна
T1b	IB	двусторонняя опухоль, ограничена яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна
T1c	IC	одно- или двусторонняя опухоль, злокачественные клетки в асцитической жидкости, интраоперационный разрыв опухоли или микроскопически неполное удаление
T2	II	поражение одного или обоих яичников с распространением в малый таз
T2a	IIA	распространение в матку и/или в трубы, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости
T2b	IIB	распространение в другие структуры малого таза, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости
T2c	IIC	IIA или IIB и злокачественные клетки в асцитической жидкости
T3 и/или N1	III	поражение одного или обоих яичников с микроскопически подтвержденными перитонеальными метастазами за пределами малого таза и/или метастатическим злокачественным поражением регионарных лимфоузлов
T3a	IIIA	микроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза
T3b	IIIB	макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза ≤ 2 см в диаметре
T3c	IIIC	макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза >2 см в диаметре или метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов
M1	IV	отдаленные метастазы

Стадирование опухоли яичка по LUGANO

LUGANO		
O		
I		Локализованная опухоль
	IA	опухоль ограничена яичком
	IB	инфильтрация семенного канатика или опухоль в неопущенном яичке
	IC	инфильтрация мошонки или ранее проведена операция или опухоль была удалена или биопсирована транскротальным доступом
II		Распространение метастазов в поддиафрагмальные лимфоузлы
	IIA	все узлы ≤ 2 см
	IIB	по крайней мере один узел размерами $2- \leq 5$ см
	IIC	по крайней мере один узел размерами >5 см
	IID	пальпируемая абдоминальная опухоль или неподвижные паховые лимфоузлы

III		Распространение метастазов в наддиафрагмальные лимфоузлы или отдаленные метастазы
	IIIA	медиастинальные и/или надключичные лимфоузлы, но при отсутствии отдаленных гематогенных метастазов
	IIIB	отдаленные метастазы только в легкие: «minimal»: < 5 метастазов в каждом легком, все размерами ≤ 2 см «advanced»: > 5 метастазов в каждом легком или > 2 см наличие плеврального выпота
	IIIC	гематогенное распространение за пределы легких
	IIID	определение персистирующих опухолевых маркеров после комплексной терапии, но без очевидно обнаруживаемой опухоли

ЭКСТРАГОНАДНЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ: TNM (до лечения, после операции)

TX	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных о первичной опухоли
T1	опухоль ограничена органом
T1a	опухоль диаметром ≤ 5 см
T1b	опухоль диаметром >5 см
T2	инфильтрация соседних органов
T2a	≤ 5 см
T2b	>5 см
N	регионарные лимфоузлы
NX	недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов
N0	нет признаков поражения регионарных лимфоузлов
N1	региональные лимфоузлы поражены
M	отдаленные метастазы:
MX	недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	нет отдаленных метастазов
M1	отдаленные метастазы

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ** [A,1]:

Жалобы и анамнез:

Жалобы могут варьировать в зависимости от локализации опухоли:

- При локализации опухоли в области шеи характерны стридорозное дыхание, удушье и цианоз вследствие сдавления или смещения трахеи. Возможна дисфагия
- При локализации опухоли в области средостения могут беспокоить кашель, одышка, варикозное расширение вен грудной клетки, вынужденное положение,

выбухание вен шеи, увеличение лимфоузлов шейно-надключичной области, симптомы интоксикации и т.д.

- При локализации опухоли в ягодично-крестцовой области и в малом тазу – нарушение функции органов малого таза, наличие заметного на глаз образования в данной области, симптомы интоксикации.

- При локализации опухоли в брюшной полости и забрюшинном пространстве – увеличение и асимметрия живота, боли в животе, варикозное расширение вен передней брюшной стенки, запоры или проявления дизурии

- При локализации опухоли в яичниках – увеличение, асимметрия живота, выделения из половых путей, симптомы интоксикации

- При локализации опухоли в яичках – наличие образования плотной консистенции в мошонке, асимметрия мошонки.

- Расположение в пинеальной области обуславливает частое проявление болезни через гипертензионно-гидроцефальную симптоматику из-за окклюзии Сильвиева водопровода, а также среднетазовую симптоматику с преимущественным поражением глазодвигательных функций за счет инфильтрации претекальной зоны. При расположении опухоли в хиазмально-селлярной области чаще всего заболевание манифестирует несхарным диабетом (составляет более 2/3 причин несхарного диабета) и другими гипопитуитарными проявлениями, а также хиазмальным синдромом. Сочетание нормального уровня АФП и ХГЧ сыворотки плазмы, несхарного диабета и наличия очагов в пинеальной и хиазмально-селлярной области – достаточно частая триада проявления первичной герминомы ЦНС. Характерным является также наличие признаков инфильтрации задних отделов зрительных бугров, а также метастазирования в передние рога боковых желудочков.

Необходимо уточнить длительность жалоб, объем проведенного лечения по месту жительства, проведенные лабораторно-инструментальные исследования.

Дополнительно нужно уточнить наследственный и аллергоанамнез.

Физикальные обследования:

Общий осмотр пациента, выявление наличия опухолевых образований при осмотре-пальпации, аускультация органов дыхания и сердечно-сосудистой системы; при увеличении размеров живота измерять окружность живота, ректальный осмотр,

Лабораторные исследования:

- ОАК (развернутый) – анемия, ускоренное СОЭ;
- Биохимический анализ крови - повышение уровней ЛДГ, ЩФ;

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для исключения опухоли и определения распространенности процесса
- УЗИ органов малого таза – для исключения опухоли малого таза и при нарушении акта дефекации и мочеиспускания
- УЗИ мошонки – для исключения опухоли яичка
- УЗИ периферических лимфоузлов – для исключения лимфогенного метастазирования
- Рентгенография органов грудной клетки – для исключения опухоли средостения и вторичных очагов в легких

- КТ органов грудной клетки без и с контрастированием – для исключения опухоли средостения и вторичных очагов в легких
- МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства без и с контрастированием – для исключения опухоли и определения распространенности процесса
- МРТ головного мозга без и с контрастированием – для выявления опухоли шишковидной железы, распространенности процесса
- Эхокардиография, аудиограмма, УЗИ и исследование функций почек проводятся у пациентов, которым предусматривается введение кардио-, ото- и нефротоксичных препаратов.

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований: Дифференциальная диагностика экстракраниальных герминогенных опухолей

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
спинномозговая грыжа	врожденная аномалия, при которой не сомкнувшиеся позвонки образуют щель, пропускающую часть спинного мозга и его оболочек под кожный покров. Наиболее часто	- трансиллюминация - для оценки содержимого грыжевого мешка; - Контрастная миелография – оценка степени повреждения спинного мозга при помощи	Наличие не сомкнувшихся позвонков и сообщающееся образование со спинным мозгом исключают диагноз тератомы (крестцово-копчиковой области, шеи и т.д.)

	<p>подобная патология возникает в области нижнего отдела позвоночного столба, но может образоваться и в других его частях. Клинически спинномозговая грыжа похожа с тератомами крестцово-копчиковой локализации, области шеи и т.д.</p>	<p>вводимого контрастного вещества внутривенно, которое накапливается в грыжевой области; - МРТ и КТ позвоночного столба - для послойного изучения спинного мозга.</p>	
Нейробластома	<p>При локализации опухоли в средостении и забрюшинном пространстве необходимо дифференцировать от герминогенных опухолей. Нейробластома, исходит из симпатической нервной системы, может возникать в любой анатомической области, где располагается симпатическая нервная система.</p>	<p>- производные катехоламинов в экскреции мочи (ГВК, ВМК) - НСЭ в крови - УЗИ КТ/МРТ</p>	<p>Повышение уровня онкомаркеров, наличие кальцинатов в образовании дают возможность исключить герминогенные опухоли забрюшинного пространства. При нейробластоме поражается заднее, а при герминогенной опухоли средостения поражается переднее средостение.</p>
Тимомегалия, тимома	<p>Увеличение вилочковой железы. Вилочковая железа находится в переднем верхнем отделе грудины, поэтому при локализации герминогенных опухолей в переднем</p>	<p>Рентгенография органов грудной клетки, при необходимости КТ исследование. УЗИ вилочковой железы. Иммунограмма с определением уровня</p>	<p>Определив объем и массу органа по УЗИ, кардио-тимико-торакальный индекс и вазокардиальный индекс можно исключить герминогенные опухоли</p>

	средостении необходимо проводить диф.диагностику.	иммуноглобулинов А, М, G	средостения
Острый живот	Герминогенные опухоли яичников при больших размерах, разрыве опухоли могут давать картину острого живота	Развернутый анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	Отсутствие образования исключает диагноз герминогенной опухоли.

Дифференциальная диагностика опухолей ЦНС

<i>Признаки заболевания</i>	<i>Опухоли ЦНС</i>	<i>Пищевая токсикоинфекция</i>	<i>Менингит</i>
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	объёмное образования в проекции шишковидной железы	-	-

4) Тактика лечения: смотрите пункт 12.

На уровне ПМСП рекомендуется проводить анальгетическую, дезинтоксикационную и при необходимости антибактериальную терапию.

- **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.

- **медикаментозное лечение** – (в зависимости от степени тяжести заболевания): анальгезирующая, жаропонижающая, дезинтоксикационная, симптоматическая (см.ниже).

Перечень основных лекарственных средств: смотрите пункт 12.

Перечень дополнительных лекарственных средств: смотрите пункт 12.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях согласно руководству ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

Другие виды лечения: не предусмотрено.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация регионального онколога – для уточнения возможного онкологического диагноза и направления в специализированный центр;
- консультация невролога - при наличии неврологической симптоматики для коррекции терапии;
- консультация нейрохирурга – при выявлении опухоли в проекции шишковидной железы.

б) Профилактические мероприятия: специфических мероприятий по первичной профилактике заболевания нет. Основные направления:

- онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети;
- санитарно-просветительская работа с населением;
- профилактика послеоперационных, цитотоксических осложнений, симптомов ВЧД – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.);
- консультация узких специалистов по показаниям.

7) Мониторинг состояния пациента:** (карта наблюдения за пациентом, индивидуальная карта наблюдения пациента, индивидуальный план действий);

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со злокачественными новообразованиями и с подозрением на них и при необходимости, своевременное направление больного в онкологический стационар;
- лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями;
- диспансерное наблюдение за больными со злокачественными новообразованиями;
- консультации и патронаж на дому больных с онкопатологией (по показаниям);
- контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных, санитарно-просветительной работы среди населения;
- заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- своевременное направление пациента в специализированное онкопедиатрическое учреждение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**:

10.1 Показания для плановой госпитализации: наличие клинических проявлений заболевания, верификация диагноза, направительная выписка с предварительными данными исследования.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: не имеется.

При ухудшении общего состояния в межблочном периоде (развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), паллиативные пациенты, требующие стационарной коррекции состояния, необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства, для проведения симптоматической терапии.

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

1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, измерение температуры тела, артериального давления, ЭКГ, определение уровня сахара.

2) Медикаментозное лечение: обезболивающая, жаропонижающая, дезинтоксикационная терапия (медикаменты смотри пункт №13).

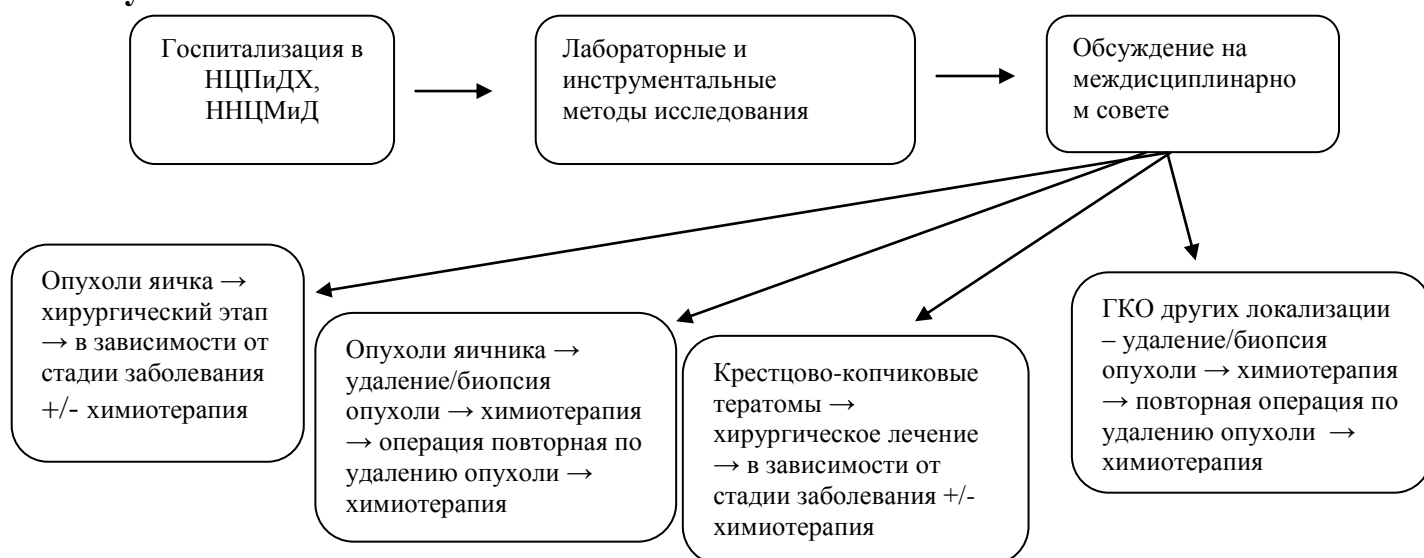
При необходимости госпитализация в ОДБ по месту жительства.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**:

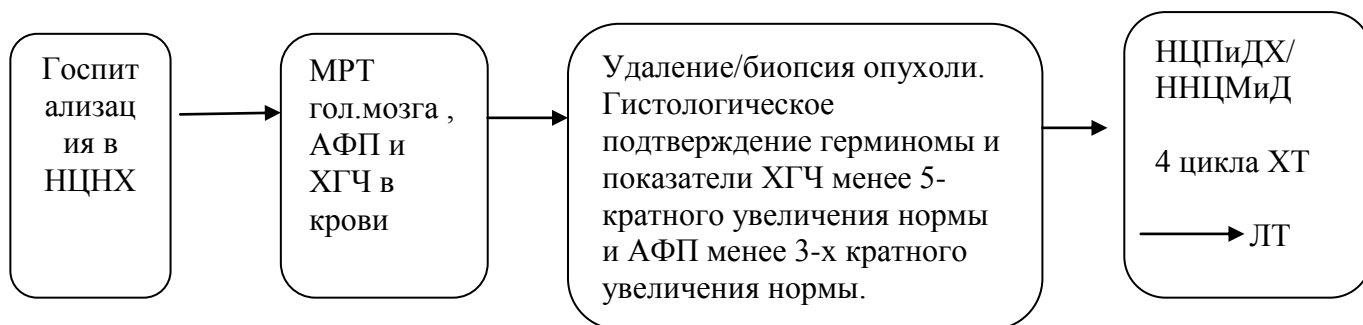
12.1. Диагностические критерии на стационарном уровне:**

Жалобы и анамнез, физикальное обследование, лабораторные исследования, инструментальные исследования - см. пункт №9.

12.2. Диагностический алгоритм при экстракраниальной герминогенной опухоли:



Диагностический алгоритм при интракраниальной герминогенной опухоли:



12.3. Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАК (развернутый): анемия, ускоренное СОЭ.
- БАК: печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза, СРБ, ЛДГ, ЩФ -для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа;
- Определение уровня онкомаркеров: АФП, β -ХГЧ в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, метаболиты катехоламинов (гомованильная, ванилилминдальная кислота) в моче, нейронспецифическая энолаза в крови для проведения дифференциальной диагностики с другими опухолями детского возраста;
- УЗИ ОБП+ОМТ – для выявления забрюшинного компонента или компонента опухоли в малом тазу, вовлечение в процесс внутрибрюшных лимфоузлов, для исключения поражения паренхиматозных органов в процесс и для оценки состояния внутрибрюшных органов для начала терапии;
- УЗИ периферических лимфоузлов – для исключения отдаленных лимфогенных метастазов.
- КТ ОГК без и с контрастным усилением – для исключения торакального компонента опухоли, для оценки состояния внутригрудных лимфоузлов и для исключения метастазов в легких;
- КТ ОБП и МТ без и с контрастным усилением – инициально для первичной диагностики опухоли и перед оперативным лечением;
- МРТ органов брюшной полости и малого таза без и с контрастным усилением – для инициальной диагностики опухоли;
- Пункция костного мозга из 4-х точек – диагностика поражения костного мозга для стадирования;
- ЭКГ – оценка состояния сердца перед началом системной химиотерапии, оперативного лечения;
- Клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукции дозы;
- Гистологическое исследование опухоли – для определения гистологического варианта опухоли, степени регрессии и дифференцировки и для определения терапевтически индуцированного патоморфоза;
- Определение группы крови и резус-фактора – учитывая возможное переливание согласно приказу №417 от 29 мая 2015 года;

- Общий анализ мочи– контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов.

12.4. Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- РЭГ, ЭЭГ – при судорожном синдроме в анамнезе
 - Нейросонография –перед планированием и на фоне химиотерапии детям до 1 года;
 - ЭхоКГ – при изменениях на ЭКГ, болях за грудиной, при полисерозитах для оценки функции сердечной деятельности;
 - Осмотр реаниматолог-анестезиолога – для обеспечения доступа в центральные вены и необходимости интенсивной терапии, перед оперативным лечением;
 - Осмотр невропатолога (неврологический статус) – при судорожном синдроме в анамнезе, наличии неврологической симптоматики, для подбора адекватной анальгезии;
 - Осмотр эндокринолога – при наличии эндокринных осложнений;
 - Электромиография – при параплегии, развитии периферической нейропатии на фоне системной химиотерапии;
 - Коагулограмма1 (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику) – для выявления дискоагуляции, учитывая токсичность спец.терапии, перед оперативным вмешательством;
 - Коагулограмма2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – при подозрении на дискоагуляцию;
 - Иммунограмма – риск развития септических осложнения на фоне аплазии кроветворения;
 - УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
 - Аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
 - ПЭТ-КТ – для оценки распространенности процесса и эффективности терапии;
 - Рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
 - Бактериологические исследования из различных локусов с определением чувствительности к антибиотикам (кровь, моча, кал, зев, нос, экссудаты, из раны, с катетера) при инфекционных осложнениях;
 - ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений;
 - Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
 - Бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- При необходимости по показаниям помимо указанных обследований по протоколу могут потребоваться другие методы исследования.

12.5 Тактика лечения **[А,1]:

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низкобактериальная пища;
- усиленное питание – стол №11, 15, 16, 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;
- при агранулоцитозе туалет полости рта порононовыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером;
- правильная обработка рук;
- достаточное количество перчаток, масок, шприцев;
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- личная гигиена.

Медикаментозное лечение экстракраниальной герминогенной опухоли.

Лечение зависит от стадии заболевания и группы риска.

Лечение опухоли яичка.

Опухоли яичек стратифицируются на 3 группы риска

➤ **Группа низкого риска:** относят пациентов со стадией IA по Lugano с опухолью желточного мешка, у которых в качестве лечебной тактика должна быть применена стратегия «наблюдай и жди».

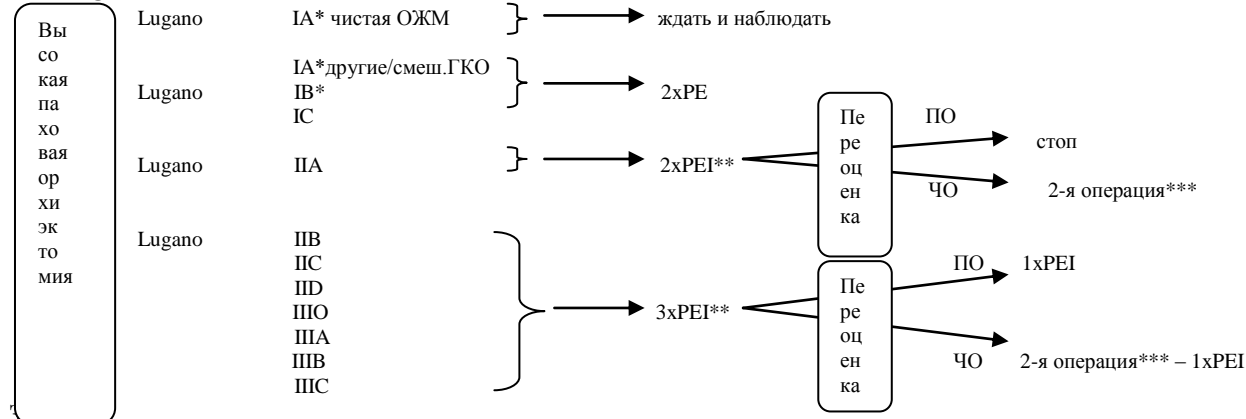
➤ **Группа стандартного риска:** относят пациентов со стадией IA по Lugano со злокачественной опухолью других гистологических групп, которые должны получить 2 курса химиотерапии по схеме PE. Также, к этой группе, относят пациентов со стадией IA по Lugano, у которых по данным морфологического заключения доказана инвазия сосудов. Пациенты со стадиями IB-IIA по Lugano должны получить 2 курса химиотерапии по схеме PE или PEI в зависимости от объема резекции (R_0 or $R_{1,2}$).

➤ **Группа высокого риска:** мальчикам со стадией IIB-IIIС выполняются 4 курса химиотерапии по схеме PEI. После 3 курса химиотерапии желательно провести хирургическое удаление остаточной опухоли.

Схема лечения герминогенной опухоли яичек:

герминома, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома или смешанные формы +/- тератома и /или АФП>25нг/мл у детей>2лет и/или β ХГЧ>50IU/l

ЯИЧКО



- * пациенты с инвазией сосудов (лимфатические и кровяные сосуды) лечатся согласно группе высокого риска (с Ифо)
- ** в случае с замедленным ответом связаться с координационным центром
- опухоль огромная стабильная/растущая и с нормальным ответом маркеров → ранняя операция
- опухоль огромная стабильная/растущая и с замедленным ответом маркеров/отсутствие ответа/ прогрессия = менять лечение на ветвь негонадные ГКО, плохой риск
- *** пациенты с резекцией R1, R2 и/или живые опухолевые клетки после 2-й операции = усилить терапию (HD-PEI или гипер-PEI)

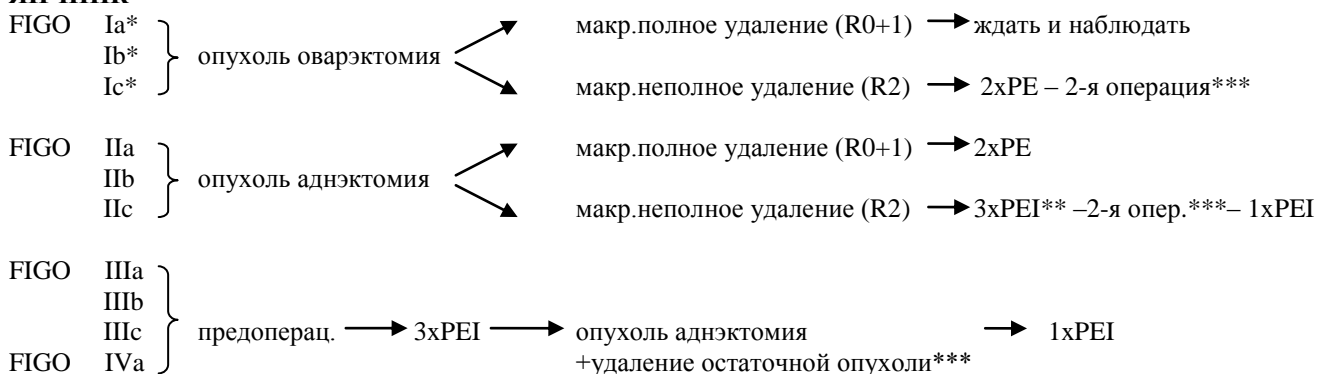
Лечение опухоли яичника.

- **Низкий риск:** у всех пациентов с ГКО яичников имеющих локализованную стадию в качестве лечебной тактика применяется стратегия «наблюдай и жди» (FIGOIR₀ or R₁: w&w).
- **Стандартный риск:** Все пациенты с FIGOIR₂ и FIGOIII₀ должны получить 2 курса химиотерапии по схеме PE. Пациенты с FIGOI и инвазией сосудов, должны также получить 2 курса химиотерапии по схеме PE.
- **Высокий риск:** Все пациенты с FIGOIII₂ и FIGOIII/IV должны получить 4 курса химиотерапии по схеме PEI. При диссеминированном заболевании и большой по объему опухолевой массы рекомендуется проведение неадьювантной химиотерапии с последующей резекцией опухоли или повторной операции после 3-го курса PEI.

Схема лечения герминогенной опухоли яичника:

герминома, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома или смешанные формы +/- тератома и /или АФП>25нг/мл у детей>2лет и/или βХГЧ>50IU/l

яичник^o



Заметка

- ^o в случае гепатойдной или эндометриойдной дифференциации опухоли желточного мешка терапия проводится согласно группе высокого риска (для стадии III/IV терапия по ветви негонадные ГКО, плохой риск)
- * пациенты с FIGO I и инвазией сосудов (лимфатические и кровяные сосуды) лечатся как FIGO II, с учетом риска рецидива
- ** в случае с замедленным ответом связаться с координационным центром
- опухоль огромная стабильная/растущая и с нормальным ответом маркеров → ранняя операция
- опухоль огромная стабильная/растущая и с замедленным ответом маркеров/отсутствие ответа/ прогрессия = менять лечение на ветвь негонадные ГКО, плохой риск
- *** пациенты с резекцией R1, R2 и/или живые опухолевые клетки после 2-й операции = усилить терапию (HD-PEI или гипер-PEI)

Лечение экстрагонадных ГКО.

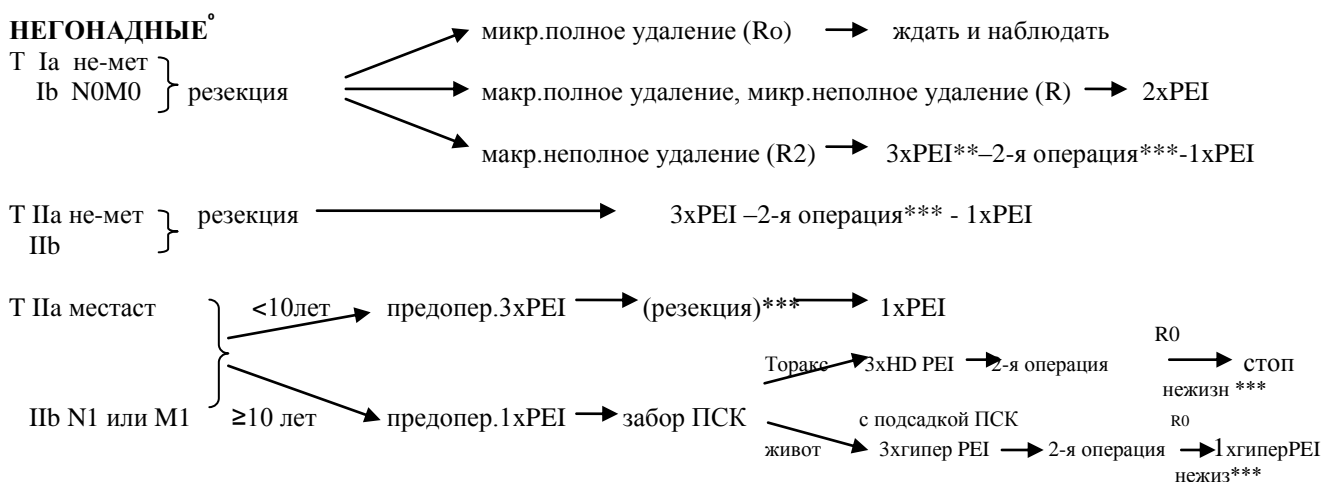
Эта группа пациентов с изначально плохим прогнозом

- **Низкий риск:** для пациентов с T₁M₀N₀ R₀ должна быть выбрана тактика «наблюдай и жди»
- **Стандартный риск:** пациентам с T_{1,2} N₀ M₀ R₁ необходимо провести 2 курса химиотерапии по схеме PEI.

➤ **Высокий риск:** пациентам со стадиями T₁ N₀ M₀ R₂, T₂ N₀ M₀, T₂ N₁ M₁ и возрастом менее 10 лет, необходимо провести 4 курса химиотерапии по схеме PEI. Группа неблагоприятного риска: пациенты со стадией T₂ N₁ M₁ и старше 10 лет. age > 10: После индукционной химиотерапии с проведением 1 курса PEI, терапия интенсифицируется с проведением блока химиотерапии HD-PEI с поддержкой ауто-ТГСК.

Схема лечения экстрагонадной герминогенной опухоли:

герминома, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома или смешанные формы +/- тератома и /или АФП > 25 нг/мл у детей > 2 лет и/или βХГЧ > 50 IU/l



Заметка

° в случае опухоли жизненноважных органов (сердце, перикард, матка, влагалища, головки полового члена и др) и экстра больше опухоли (копчика, средостения) как правило неoadьювантная химиотерапия (для избежание калечащих операции, достижения полной резекции)

** в случае с замедленным ответом связаться с координационным центром

- опухоль огромная стабильная/растущая и с нормальным ответом маркеров → ранняя операция

- опухоль огромная стабильная/растущая и с замедленным ответом маркеров/отсутствие ответа/ прогрессия = менять лечение на ветвь негонадные ГКО, плохой риск

*** пациенты с резекцией R₁, R₂ и/или живые опухолевые клетки после 2-й операции = усилить терапию после консультац

Химиотерапия.

Схема PE

Цисплатин 20 мг/м² в 1-5 дни

Этопозид 100 мг/м² в 1-3 дни

Схема PEI

Цисплатин 20 мг/м² в 1-5 дни

Этопозид 100 мг/м² в 1-3 дни

Ифосфамид 1500 мг/м² в 1-5 дни

Интервал между курсами полихимиотерапии должен составлять 21 день, считая от начала предыдущего курса. Критерии начала химиотерапии: лейкоциты более 1,5x10⁹/л, тромбоциты более 50 x10⁹/л.

Этопозид в дозе 100 мг/м² в/в вводится первым в течение часовой инфузии. Далее вводится цисплатин в дозе 20 мг/м² в/в в течение часовой инфузии. Маннитол в дозе 40 мг/м² вводится в/в капельно за 3 часа, за 30 минут до введения цисплатина, и через 30 минут, 3 часа и 6 часов после окончания (от начала) введения цисплатина. Обязателен прием магнезии в дозе 180 мг/м² в день, в течение курса полихимиотерапии, а также в перерывах между курсами.

Ифосфамид в дозе 1500 мг/м² вводится после цисплатина в виде 22-х часовой инфузии. Параллельно с ифосфамидом вводится месна (урометаксан) в дозе 1500 мг/м², при этом 20% дозы месны вводится болюсно в момент начала инфузии ифосфамида, а 80% дозы месны назначается параллельной инфузией. Месна вводится с 1-го по 7-й день, на 2 дня дольше.

На протяжении всего курса химиотерапии проводится инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м².

Минимальные требования для начала химиотерапии

Нейтрофилы $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$

или Лейкоциты $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$

Тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$

Клиренс креатинина ≥ 70 мл/мин/1,73 м².

Моча – нет гематурии

Модификация лечения в случае развития токсичности.

Условия для модификации доз химиопрепаратов для курса РЕ

	Степень токсичности	Действие
Миелосупрессия	На 1-й день цикла нейтрофилы $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$.	Отмена химиотерапии, повторить анализы через 3-4 дня. При соответствии результатов анализов минимальным требованиям, начать химиотерапию в полном объеме, за исключением случаев, когда вводимые дозы химиопрепаратов были уже редуцированы. Если показатели крови не восстановились через 7 дней можно использовать Г-КСФ. Редуцировать дозу цисплатина на 25%
Фебрильная нейтропения с доказанным или недоказанным возбудителем.	При 4 степени, обсуждается при 3-й степени	Отмена химиотерапии, повторить анализы через 3-4 дня. При соответствии результатов анализов минимальным требованиям, начать химиотерапию в полном объеме, за исключением случаев, когда вводимые дозы химиопрепаратов были уже редуцированы. Если показатели крови не восстановились через 7 дней можно использовать Г-КСФ. Редуцировать дозу цисплатина на 25%
Слух	2 степень	Замена цисплатина на карбоплатин если потеря слуха достигает 2 кГц и ниже.
Почечная токсичность	Сывороточный креатинин в 1,5 раза	Отмена химиотерапии на 1 неделю. Если функция почек не улучшилась,

	больше нормального уровня или клиренс креатинина ниже 70мл/мин/1,73 м ² .	следует пропустить введение цисплатина заменив его на карбоплатин. Отменить цисплатин, если перед последующими курсами клиренс креатинина оказывается ниже 70мл/мин/кв.м.
Нейропатия	1-я степень ≥2 степени	Снижение дозы цисплатина на 25% для всех последующих курсов химиотерапии Отмена цисплатина для всех последующих курсов

Условия для модификации доз химиопрепаратов для курса PEI.

	Степень токсичности	Действие
Миелосупрессия	На 1-й день цикла нейтрофилы < 0,75x10 ⁹ /л, лейкоциты < 2,0 x10 ⁹ /л, тромбоциты < 75 x10 ⁹ /л.	Отмена химиотерапии, повторить анализы через 3-4 дня. При соответствии результатов анализов минимальным требованиям, начать химиотерапию в полном объеме, за исключением случаев, когда вводимые дозы химиопрепаратов были уже редуцированы. Если показатели крови не восстановились через 7 дней можно использовать Г-КСФ. Редукция доз цисплатина на 20% путем отмены его введения на последний день курса химиотерапии.
Фебрильная нейтропения после предшествующего курса PEI	При 4 степени, обсуждается при 3-й степени	Редукция дозы ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день курса химиотерапии. При возникновении повторной нейтропии, редуцировать дозу этопозиды на 20%, путем отмены его введения на последний день курса химиотерапии
Мукозит Боли в животе Диарея Тифлит	4-я степень, после предыдущего курса химиотерапии. Повторное проявление мукозита 3-й степени	Снижение дозы этопозиды на 50%
Слух	2 степень	Замена цисплатина на карбоплатин если

		потеря слуха достигает 2 кГц и ниже.
Почечная токсичность – гломерулярная (клубочковая).	Сывороточный креатинин в 1,5 раза больше нормального уровня или клиренс креатинина ниже 70мл/мин/1,73 м ²	Отмена химиотерапии на 1 неделю. Если функция почек не улучшилась, следует отменить введение ифосфамида, повторно измерить клиренс креатинина и рассмотреть вопрос о введении циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни.
Почечная токсичность – тубулярная (канальцевая) (основывается на измерении клиренса креатинина, бикорбанатов сыворотки, необходимости)	1-я степень 2-я степень 3-4-я степень	Химиотерапия не изменяется Снижение дозы ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день. Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введении циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни
Геморрагии, гематурия, исключая случаи вагинального кровотечения и микроскопически выявленной гематурии (возможна, когда доступна микроскопия)	Позитивные до введения ифосфамида Микроскопическая гематурия во время введения ифосфамида ≥2 степени	Исключить другие случаи; Увеличить дозу месны в два раза + /- увеличить объем инфузионной терапии. Болюсно ввести месну в дозе 600 мг/кв.м., затем, продолжить инфузию с увеличенной дозой месны в 2 раза. Если гематурия продолжается – введение ифосфамида отменить. Отмена введения ифосфамида, продолжить введение месны в дозе увеличенной в 2 раза, гидратация в течение 24 часов после отмены ифосфамида, рассмотреть (обсудить) возможность выполнения цистоскопии. Запрет на введение аминокaproновой кислоты.
Неврологическая токсичность – апатия или депрессия	2-я степень	Нет изменений несмотря на терапию. Снижение дозы ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день. Если изменения остаются – снизить дозы ифосфамида еще дополнительно на 20% в

	3-я степень 4-я степень	последующих курсах химиотерапии. Отмена ифосфамида в текущем курсе химиотерапии. Снизить дозу ифосфамида на 20%, путем отмены его введения на последний день. Если изменения остаются – снизить дозы ифосфамида еще дополнительно на 20% в последующих курсах химиотерапии. Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введение циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни
Неврологическая токсичность – судороги	2-я степень 3-я степень 4-я степень	Рассмотреть назначение антиконвульсантов (бензодиазепинов) и/или остановить введение ифосфамида на весь текущий курс химиотерапии. Остановить введение ифосфамида на весь текущий курс химиотерапии. Рассмотреть вопрос о назначение ифосфамида в последующих курсах в тех же дозах, но под прикрытием (с профилактическим) антиконвульсантов. Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введение циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни
Неврологическая токсичность – периферическая нейропатия	≥2 степени	Отмена ифосфамида. Рассмотреть вопрос о введение циклофосфамида и месны, в эквивалентных дозах равных 300 мг/кв.м. с 1 по 5 дни

У пациентов с индексом Карновского или Лански менее 50%, доза ифосфамида должна быть редуцирована до 1000 мг/м² в 1-5 дни.

Аудиометрия, если возможно, проводится перед началом каждого курса полихимиотерапии. Если слух снижен при более чем 50 к 2000 Герц, введение цисплатина отменяется. В этом случае назначается карбоплатин в дозе 600 мг/м².

Лечение интракраниальных герминогенных опухолей.

Лечение герминомы (гистологическое подтверждение герминомы и показатели ХГЧ менее 5-кратного увеличения нормы и АФП менее 3-х кратного увеличения нормы) состоит из химиотерапии и лучевой терапии.

Химиотерапия – 4 цикла. Режим химиотерапии: цисплатин 25 мг/м², этопозид 80 мг/м² – дни 1-4. Противорвотная терапия: ондансетрон 8мг в/в перед ввеением

цисплатина - дни 1-4. Длительность цикла составит 21 день. Всего планируется проведение 4-х циклов лечения

Дозировка и назначение исследуемого препарата

Циклы 1-4:

- Цисплатин назначается в дозе 25 мг/м^2 на 400 мл физиологического раствора (или раствора 5% глюкозы) в виде в/венной инфузии препарата в течение 1 часа в 1-4 дни каждого курса (цикла) химиотерапии
- Этопозид назначается в дозе 80 мг/м^2 на 400 мл физиологического раствора (или раствора 5% глюкозы) в виде в/венной инфузии препарата в течение 40 минут в 1-4 дни каждого курса (цикла) химиотерапии
- Противорвотное прикрытие – ондансетрон 8 мг на 400 мл физиологического раствора (или раствора 5% глюкозы) в течение 40 минут в 1-4 дни каждого цикла.

Примерный порядок введения препаратов: этопозид, затем ондансетрон, затем цисплатин.

Примечание: такой способ введения препаратов рекомендован с целью имитации водной нагрузки, используемой при более высоких разовых дозах введения цисплатина.

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

Рекомендуемое лечение для герминогенных опухолей зародышевых клеток состоит из 4 курсов химиотерапии с последующей локальной лучевой терапией для локализованных опухолей и краниоспинальной лучевой терапией при наличии метастазов.

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

Курсы 1 и 3

Карбоплатин	600 мг/м^2	в/в	1 день
Этопозид	$150 \text{ мг/м}^2/\text{день}$	в/в	1-3 день

Курсы 2 и 4

Ифосфамид	1800 мг/м^2	в/в с Месной	21-25 день
Этопозид	$150 \text{ мг/м}^2/\text{день}$	в/в	21-23 день

Снижение доз препарата / задержка цикла

В течение исследования будет определяться степень токсичности используемого режима химиотерапии и в соответствии с этим, если потребуется, уменьшаться доза для каждого следующего введения. При сочетании различных видов токсичности (гематологическая и негематологическая) снижение дозы препарата будет осуществляться в соответствии с наихудшей степенью. Минимальная доза Цисплатина – 15 мг/м^2 . Пациенты, которым требуется снижение дозы Цисплатина ниже минимальной, будут исключены из исследования. Если очередной цикл ХТ не

начинается на 3^{ий} день после даты, определенной графиком исследования, курс считается задержанным. При задержке курса более 2 недель терапия прекращается.

Гематологическая токсичность

Гематологическая токсичность, развившаяся на фоне лечения, предусматривает снижение дозы препарата по схеме, представленной в

Табл. 1 и Табл. 2. Введение проводится только после восстановления числа тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{Л}$. (степень токсичности «0» по критериям NCI) и числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{Л}$. (степень токсичности «0» и «1» по критериям NCI). При развитии гематологической токсичности на 15 день индукционного цикла, требующей задержки введения, третье введение препарата отменяется, а очередной цикл ХТ начинается в соответствии с Графиком исследования с 7^{ой} недели лечения. При сохраняющейся гематологической токсичности в течении 2 недель от планируемого введения препарата терапия прекращается

Табл. 1. Схема уменьшения дозы химиопрепаратов при гематологической токсичности (тромбоциты)

Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{Л}$)	Степень токсичности по NCI	Доза химиопрепаратов (%)
Тр $\geq 100,0$	0	100
$75 \leq \text{Тр} < 100,0$	1	Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 100% доза, если степень токсичности становится 0
$50,0 \leq \text{Тр} < 75,0$	2	Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 80% доза, если степень токсичности становится 0
$10,0 \leq \text{Тр} < 50,0$	3	Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 60% доза, если степень токсичности становится 0
Тр $< 10,0$	4	

Табл. 2. Схема уменьшения дозы препарата при гематологической токсичности (нейтрофилы)

Число нейтрофилов ($\times 10^9/\text{Л}$)	Степень токсичности по NCI	Доза препарата (%)
Н $\geq 2,0$	0	100
$1,5 \leq \text{Н} < 2,0$	1	100
$1,0 \leq \text{Н} < 1,5$	2	Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 100 %, если степень токсичности становится ≤ 1
$0,5 \leq \text{Н} < 1,0$	3	Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 80%, если степень токсичности становится ≤ 1
Н $< 0,5$	4	Введение откладывается на 1 нед. Далее вводится 60 %, если степень токсичности

	становится ≤ 1
--	---------------------

Негематологическая токсичность

При развитии любого вида негематологической токсичности 3, 4 степени (кроме алопеции и тошноты/рвоты 3 степени) обратимого характера, очередное введение будет осуществляться только после снижения токсичности до 2 степени и ниже.

Введение химиопрепаратов будет прекращено в случае развития любого вида негематологической токсичности 3, 4 степени (кроме алопеции и тошноты/рвоты 3 степени), сохраняющейся >2 недель или рецидивирующей после двукратных попыток снижения дозы (

Табл. 3)

Табл. 3. Схема уменьшения дозы препарата при негематологической токсичности

Степень токсичности по NCI	Доза химиопрепаратов (%)
От 0 до 1 и тошнота/рвота 2 степени	100
2 (кроме тошноты/рвоты 2 степени) и тошнота/рвота 3 степени	80
3, 4 (кроме тошноты/рвоты 3 степени и алопеции)	Введение откладывается на 1 неделю. Далее вводится 60% дозы, если степень токсичности становится ≤ 2
Степень 3 или 4 (кроме тошноты/рвоты 3 степени и алопеции) сохраняющаяся >2 недель или рецидивирующая после двукратных попыток снижения дозы	Исключение из исследования

Перечень дополнительных лекарственных средств: противорвотные, диуретические, антибактериальные, антимикотические, противовирусные, анальгезирующие, гемостатические, противосудорожные и другие препараты.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Обязательна постановка центрального венозного катетера.

Профилактика инфекционных осложнений. Рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков в течение всего периода лечения во избежание пневмоцистной инфекции. Для деконтаминации кишечника должны применяться пероральные антимикотики. Пневмоцистная пневмония: профилактика проводится препаратом бисептол. Рекомендуемая доза по котримазолу 5 мг/кг 3 раза в неделю. Профилактика проводится на фоне проведения индуктивной химиотерапии у детей младше 2 лет по вышеописанной схеме. На фоне мукозита более 2 степени профилактика прекращается и возобновляется при подъеме лейкоцитов более $2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Вирусная инфекция: при наличии у больного рецидивирующей инфекции Herpes simplex или Varicella-zoster virus рекомендовано назначение ацикловира в дозе 250 мг per os 4 раза в день. При наличии выраженного мукозита рекомендовано введение препарата в/венно.

В качестве профилактики мукозита проводится кишечная деконтаминация с использованием внутрь противогрибковых препаратов (нистатин, флуконазол, низорал) и препаратов, действующих на флору кишечника (фторхинолоны, полимиксин). Деконтаминация начинается одновременно с началом курса химиотерапии и продолжается до момента выхода больного из аплазии кроветворения.

Для полоскания полости рта применяют растворы антисептиков. Растворы могут быть как официальными (гексорал, тантум-верде, хлорфиллипт), так и готовиться на основе растворов фурацилина, хлоргексидина с добавлением амфотерицина В и нистатина.

При подозрении на вирусное поражение слизистых оболочек или при развитии мукозита > 3 степени продолжительностью > 7 дней рекомендуется назначение противовирусных препаратов в лечебных дозах.

Инфекционные осложнения

В подавляющем большинстве случаев речь идет о лихорадке без выявленного первичного очага. Подъем температуры выше 38,5 С на фоне лейкопении требует назначения внутривенных антибиотиков широкого спектра с предварительным забором крови, мочи и из всех подозрительных на наличие инфекции мест (слизистая полости рта и носа, мокрота, кал, асцитическая жидкость и т.д.) для бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам. Избегать применения аминогликозидов во время проведения ХТ цисплатином. Если через 5 дней положительного эффекта не отмечено, должно обсуждаться в/в применение антимикотиков. Обязательно проведение рентгенографии органов грудной клетки, КТ легких в 2-х проекциях и УЗИ брюшной полости с целью поиска очагов инфекции.

Трансфузии препаратов крови. Тактика заместительной терапии (согласно приказа №666 МЗ РК от 06.03.2011г)

Трансфузия тромбомассы. Тактика трансфузии тромбомассы должна быть различна при:

- неосложненной тромбоцитопении,
- тромбоцитопении при наличии различных осложнений - инфекции, язвенные поражения ЖКТ, открытые раны,
- тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций: катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий. Для проведения костно-мозговых пункций (подвздошные кости) ограничений нет.

Трансфузия тромбомассы при тромбоцитопении при отсутствии осложнений программного лечения проводится только при наличии геморрагического синдрома или тромбоцитах < 10 000/мкл. Количество переливаемой тромбомассы - 1 доза на 10 кг веса (1 доза - 0,5 - 0,7 x 10¹¹ тромбоцитов). В случае бактериального сепсиса в период аплазии кроветворения показано переливать препараты тромбоцитов при их снижении в крови ниже 30 тыс/мкл. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается также если тромбоцитов менее 30 тыс/мкл (по установкам стационара). При массивном геморрагическом синдроме, дефиците факторов свертывания можно рассмотреть возможность введения факторов крови.

Трансфузия эритроцитарной массы

Гемоглобин необходимо поддерживать на уровне > 80 г/л. При риске массивных кровотечений (эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения) необходимо поддерживать Нв > 100 г/л. При наличии дыхательной недостаточности уровень гемоглобина должен превышать 110 г/л. Доза переливаемой эритроцитарной массы – 10-20 мл/кг. Можно рассмотреть возможность использования эритропоэтина.

Трансфузия альбумина

При наличии отеочного синдрома и гипопропротеинемии.

Трансфузия СЗП

Проводится при развитии ДВС-синдрома.

Гемопоэтические факторы роста. Г-КСФ (колониестимулирующие факторы) не назначается больным после окончания курса химиотерапии. Назначение Г-КСФ оправдано, если имеется угрожающая жизни инфекция, плохо поддающаяся лечению антибиотиками широкого спектра и/или противогрибковыми препаратами.

Гидратационная терапия

Объем инфузионной терапии во время проведения химиотерапии должен составлять 2000 -3000 мл/м²/сутки за счет назначения: 0,9% раствора NaCl (1000мл/м²/сутки) и 5% раствора глюкозы (1000 мл/м²/сутки). Инфузионная терапия объемом 1000 мл/м²/сутки начинается за 12 часов до момента первого введения химиопрепаратов и продолжается в том же объеме в течение всех дней введения и 2-3 дня после последнего введения химиопрепаратов. При выраженных симптомах интоксикации объем инфузионной терапии увеличивается до 3000мл/м²/сутки, а также в течение 2-3 дней после последнего введения химиопрепаратов.

У пациентов до 1года с весом менее 10 кг объем инфузии во время проведения химиотерапии должен составлять 100 мл/ кг/сутки под четким контролем суточного диуреза. В суточную инфузию обязательно добавление растворов калия из расчета 2-3 ммоль/кг веса больного (1 ммоль K⁺= 2 мл 4 % раствора KCl). Для поддержания адекватного диуреза при введении больших объемов жидкости применение петлевых диуретиков (фуросемид) может быть рекомендовано под контролем ионного состава крови с периодической коррекцией калия. Обязательным является добавление магнезии в течение лечения цисплатиной (180 мг/м²).

Антиэметическая терапия

Начинается за 30-60 мин до первого введения химиопрепарата и продолжается на протяжении всего курса ПХТ. Антиэметическую терапию рекомендовано проводить препаратами блокаторами 5HT₃рецепторов серотонина (зофран, китрил, навобан) в рекомендованных дозировках. Их можно сочетать с глюкокортикоидами (дексаметазон) для усиления противорвотного эффекта.

Парентеральное питание

Парентеральное питание назначается больным, которые не способны питаться через рот и/или прогрессивно теряют в весе (потеря веса более 10% от оптимального). Полное парентеральное питание назначается с включением концентрированных растворов глюкозы, аминокислот. Жировые эмульсии подключаются при полном парентеральном питании продолжительностью более 2 недель. Рекомендовано назначение фолиевой кислоты, витаминов В1 и В6. Витамин К назначается при длительности полного парентерального питания более 21 дня.

Важным компонентом сопроводительной терапии является поддержание альбумина крови в пределах границ нормы, особенно у больных, находящихся в лейкопении и на фоне инфекционного синдрома.

Адекватная анальгезия: согласно приложения 3 к настоящему КП;

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства, согласно приложения 1 к настоящему КП;

Лучевая терапия.

Лучевая терапия является неотъемлемой частью лечения интракраниальных герминогенных опухолей. Проводится 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.

Лучевая терапия герминомы начинается с 85-го дня от 1 дня первого цикла (точнее – с 22 дня от первого дня 4-го цикла). Объем облучения – желудочковая система, с захватом всех опухолевых очагов. Разовая доза – 2 Гр. Суммарная очаговая доза – 24 Гр. Облучение ежедневно, однократно, 5 дней в неделю, в течение 2,5 недель. Лучевая терапия при секретирующей герминогенной опухоли в объеме СОД -40Гр, 1,8Гр/день в течение 4,5 недель.

Лучевая терапия при экстракраниальных герминогенных опухолях практически не применяется, за исключением дисгерминомы яичников. В случаях нерадикальной операции или при лечении метастазов следует проводить лучевую терапию на очаг поражения в СОД 30—45 Гр. Дисгерминома высокочувствительна к лучевому лечению, что позволяет получить хорошие результаты даже при распространенном опухолевом процессе. Результаты лечения полностью определяются своевременностью начала лечения и радикальностью оперативного вмешательства.

Другие виды лечения:

- при агранулоцитозе туалет полости рта порононовыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером. Должны использоваться только центральные катетеры из тефлона производства известных западных фирм (например, Braun «Certofix»). Применение отечественных катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Смена катетера по леске запрещается;
- правильная обработка рук;
- достаточное количество перчаток, масок, шприцев;
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- личная гигиена.

Альтернативные схемы химиотерапии:

Схемы неoadьювантной химиотерапии при неоперабельности опухоли

Химиотерапия назначается с 21-ми интервалами, если нейтрофилы больше $1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Схема 1 (PBV) через каждые 3 недели, 2-4 цикла:

цисплатин	20 мг/м ²	в/в 30мин	1-5 дни
винбластин	0,2 мг/кг	в/в струйно	1-2 дни.
блеомицин	15-30 Ед/м ²	в/в струйно	2, 9 и 16 дни

Схема 2 (PEV) через каждые 3 недели, 2-4 цикла:

цисплатин	100 мг/м ²	в/в за 1 час	1 день
этопозид	100 мг/м ²	в/в за 1 час	1-3 дни.
блеомицин	15 Ед/м ²	в/в струйно	2 день

Схема 3 (CEV) через каждые 3 недели, 2-4 цикла:

карбоплатин	600 мг/м ²	в/в за 1 час	1 день
этопозид	120 мг/м ²	в/в за 1 час	1-3 дни.
блеомицин	15 Ед/м ²	в/в струйно	2, 9, 16 дни

Дозы для детей <12 месяцев. Дозы этопозид, блеомицина и карбоплатина должны быть скорректированы в соответствии со следующими правилами:
Стартовые дозы:

- для детей <6 месяцев - 50% расчетной дозы на площадь поверхности тела;
- для детей 6 месяцев-1 год - 75% расчетной дозы на площадь поверхности тела;
- в возрасте до 1 года доза может быть увеличена (максимум до 100%) по усмотрению лечащего врача.

При нерезектабельности герминогенных опухолей яичников применяют схему VAB-6:

винбластин	4 мг/м ²	в/в струйно	1 день
циклофосфамид	600 мг/м ²	в/в за 1 час	1 день
дактиномицин	1 мг/м ²	в/в капельно за 30 мин	1 день
блеомицин	15 мг/м ²	в/в струйно	1, 2, 3 дни
цисплатин	100 мг/м ²	в/в капельно за 1 час	4 день

Интервалы между курсами 3—4 нед. Проводится 6 курсов указанной химиотерапии. С целью уменьшения легочной токсичности блеомицина предложены другие модификации (PBV): расписана выше.

При лечении детей группы высокого риска (огромные опухоли, состояние после экстренных операций по поводу разрыва или перекрута ножки опухоли, нерадикально выполненные операции) рекомендуется чередование режимов VAB-6 и следующих схем лечения:

цисплатин	20 мг/м ²	в/в за 1 час	1,2,3,4,5 дни
этопозид	100 мг/м ²	в/в за 1 час	1,2,3,4,5 дни

Интервалы между курсами 3 нед. Каждый режим препаратов вводится до 4 раз; следовательно, общее количество курсов — 8.

Противорецидивная терапия герминогенных опухолей

Курс Carbo-VE:

карбоплатин	600 мг/м ²	в/в за 1 час	1 день
этопозид	120 мг/м ²	в/в за 1 час	1,2,3 дни
блеомицин	15 мг/м ²	в/в за 15 мин	2,9,16 дни

12.6 Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
Хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
Невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
Офтальмолог	для оценки состояния глазного дна во время осложнений на фоне лечения
Пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания.
Кардиолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, развитие осложнений во время химиотерапии.
Гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
Анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
Радиолог	перед лучевой терапией;
Диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
ЛОР	проверка слуха перед началом химиотерапии, развитие осложнений со стороны ЛОР-органов;
Реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
Физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;
Инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии;
Нефролог	развитие осложнений или сопутствующая патология со стороны почек;
Нейрохирург	Для решения вопроса о хирургическом вмешательстве и при развитии осложнений на фоне химиотерапии;
Фтизиатр	наличие/подозрение сопутствующего специфического заболевания;
Эндокринолог	При развитии эндокринных нарушений;
При необходимости возможна консультация других специалистов в зависимости от клинического случая.	

12.7. Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

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

12.8. Индикаторы эффективности лечения.

Эффективность лечения оценивается после окончания каждого четных курсов химиотерапии и после локального контроля. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами альтернативного блока, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания, а также проведение повторного хирургического вмешательства и лучевой терапии. Критериями оценки эффективности проведенного лечения является регрессия процесса, достижение полного/частичного ответа.

Критерии ответа у пациентов с герминогенной опухолью

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

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

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

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

Оценка опухолевого ответа. Регулярное измерение опухолевых маркеров до начала, и в течение терапии является необходимым условием. Опухоли при которых отмечается увеличение опухолевых маркеров (> 25 нг/л для АФП у детей старше 2-х лет, и/или > 50 МЕ/к для β -ХГЧ) называют «секретирующими». В первые 60 дней после начала лечения, концентрация опухолевых маркеров должны измеряться. После нормализации показателей, опухолевые маркеры можно определять 2 раза в месяц в течение 6 месяцев, и далее 1 раз в месяц. В течение ранней фазы химиотерапии скорость полураспада АФП составляет 6-7 дней. У части пациентов,

интерпретация концентрации АФП после химиотерапии, может быть затруднительна, так как возможно ее увеличение после начала цитостатического лечения. Также, интерпретация концентрации АФП может быть затруднительно у детей 1-го года жизни.

➤ **В группе пациентов с первичной резецированной опухолью, без метастазов,** мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й дни. Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й, 29-й, 50-й день от начала терапии.

➤ **В группе пациентов с отдаленными метастазами и/или опухолью больших размеров** мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й, 78-й, 86-й дни. Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й, 50-й день от начала терапии, и после проведения 4-го послеоперационного блока химиотерапии.

➤ **В группе пациентов с отдаленными метастазами и/или опухолью больших размеров после неполной резекции,** мониторинг концентрации опухолевых маркеров проводится в следующие дни от начала лечения: в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й, 14-й, 18-й, 22-й, 29-й, 36-й, 43-й, 50-й, 57-й, 64-й, 71-й дни. Мониторинг КТ/МРТ проводят в 1-й и 71-й день от начала химиотерапии.

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

Возраст (дни)	Концентрация АФП в медианах (нг/мл)	95% доверительный интервал (нг/мл)	Время полураспада (дни)
0	158 125	31 265 - 799 834	6
1	140 605	27 797 - 711 214	
2	125 026	24 717 - 732 412	
3	111 173	21 979 - 562 341	
4	98 855	19 543 - 500 035	
5	87 902	17 371 - 444 631	
6	77 625	15 346 - 392 645	
7	69 183	12 589 - 349 945	
8-14	43 401	6 039 - 311 889	
15-21	19 230	2 667 - 151 356	14
22-28	12 246	1 164 - 118 850	
29-45	5 129	389 - 79 433	
46-60	2 443	91 - 39 084	
61-90	1 047	19 - 21 878	28
91-120	398	9 - 18 620	
121-150	193	4 - 8 318	
151-180	108	3 - 4 365	100
181-270	47	0,8 - 2 630	
271-360	18	0,4 - 832	

361-720	4	0	-	372	
---------	---	---	---	-----	--

12.9 Дальнейшее ведение:

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

Диспансерное наблюдение за детьми с экстракраниальными ГКО.

	1-й год	2-й год	С 3-го по 5-ый год
Оценка развития	1 раз в месяц	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Клинический осмотр (если опухоль поражала крестцово-копчиковую область, включают манометрию прямой кишки)	1 раз в месяц	1 раз в 2 месяца	1 раз в 3 месяца
Сонография	1 раз в месяц	1 раз в 2 месяца	1 раз в 3 месяца
КТ/МРТ с контрастированием (если резекция не полная)	1 раз в 2 месяца	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Аудиометрия (если пациент получал химиотерапию)	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев
Лабораторные исследования (если пациент получал химиотерапию: Mg, PO ₄ , клиренс креатинина)	1 раз в месяц	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Опухолевые маркеры: АФП, бета-ХГЧ	1 раз в месяц	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев

Диспансерное наблюдение за детьми с интракраниальными ГКО.

– В течение 1-го года от окончания лечения - каждые 4 месяца у пациентов с частичной регрессией (ЧР) или стабилизацией болезни (СБ) (каждые 2 месяца для пациентов с прогрессированием) и каждые 6 месяцев для пациентов с полным ответом (ПО)

– Далее в случае полного ответа – 1 раз в год в течение последующих 3-х лет у пациентов с ПО, каждые 6 месяцев в течение 2-го года при ЧО и стабилизацией, по мере изменения кинической ситуации – у пациентов с прогрессированием. Телефонные контакты в качестве подтверждения информации о дальнейшем течении болезни разрешаются для пациентов с документированным прогрессированием болезни.

– В дополнение ко всем обследованиям, требуемым для всех пациентов, пациенты с ПР, ЧР или СБ должны проходить измерения опухолевых очагов каждые 2 месяца до прогрессирования болезни.

13. Медицинская реабилитация: согласно КП по реабилитации данной нозологии.

14. Паллиативная помощь, согласно приложения 3 к настоящему КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

ПЭТ – КТ – позитронно – эмиссионная томография

МРТ – магнитнорезонансная томография

ОГК – органы грудной клетки

ОБП – органы брюшной полости

ОМТ – органы малого таза

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

БАК – биохимический анализ крови

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЩФ – щелочная фосфатаза

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиограмма

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

Р-графия – рентгенография

МТС – метастаз

ЦНС – центральная нервная система

ОПН, ХПН – острая и хроническая почечная недостаточность

ФУ – фракция укорочения

КСФ – колониестимулирующий фактор

ПХТ – полихимиотерапия

ХТ – химиотерапия

ЛТ – лучевая терапия

ЦФН – циклофосфан

НСЭ – нейроспецифическая энолаза

ГВК – гомованилиновая кислота

ВМК – ванилилминдальная кислота

КЭК – клиренс эндогенного креатинина

АФП – альфа фетопротейн

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

Ифо – ифосфамид

16. Список разработчиков протокола:

1. Салиева Сымбат Сарыбаевна – врач онколог отделения онкологии №1, РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии»;

2. Байзакова Баглан Ануаровна – заведующая отделением онкологии №3, НЦПДХ;

3. Хаиров Константин Эдуардович – главный детский хирург, зам.директора НЦПДХ;
4. Абенов Арман Максutowич – детский врач онколог ФКФ «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства»;
5. Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, клинический фармаколог РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов: Жумашев Уалихан Кошкаралиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры и резидентуры в онкологии «КазНМУ им.С.Асфендиярова».

19. 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.

20. Список использованной литературы:

- 1) Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial Germ Cell Tumors, Extracranial Germ Cell Tumors including Sex Cord Stromal Tumors and small cell ovarian carcinoma, hypercalcemic type. MAKEI 2005.
- 2) Первичные герминативно-клеточные опухоли ЦНС 2008. Мультицентровое клиническое исследование 3-ей фазы по оценке эффективности химиолучевой терапии пациентов с первичной герминомой ЦНС.
- 3) Exelby PR. Testicular cancer in children. Cancer 1980; 45: 1803-1809
- 4) Ablin A, Krailo M, Ramsay NK. Results of treatment of malignant germ cell tumours in 93 children: A report from the Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1991; 9: 1782-1792
- 5) Flamant F, Schwartz L, Delons E, et al. Non-seminomatous malignant germ cell tumours in children. Multidrug therapy in stages III and IV. Cancer 1984; 54: 1687-1691
- 6) Etcubanas E, Thompson E, Jenkins J, et al. Clinical management of childhood malignant germ cell tumours. Med Pediatr Oncol 1987; 15: 305-306
- 7) Wollner N, Luks E, Wachtel T, Ghavimi F. Malignant germ cell tumours (MGCT) in children. Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre experience. Med Pediatr Oncol 1987; 15: 306
- 8) Mann JR, Pearson D, Barrett A, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumour studies. Cancer 1989; 3: 1657-1667
- 9) Baranzelli MC, Patte C. The French experience in paediatric malignant germ cell tumours. In Germ Cell Tumours IV eds: WG Jones, I Appleyard, P Harnden, JK Joffe. John Libbey & Co. Ltd, London, 1998, 219-226
- 10) Haas RJ, Schmidt P, Gobel U, Harms D. Testicular germ cell tumours. Results of the GPO MAHO studies 82, 88, 92. Klin Padiatr 1995; 207: 145-150
- 11) Gobel U, Calaminus G, Engert J, et al. Malignant paediatric extracranial non-testicular germ cell tumours (GCTs), the German experience. In Germ Cell Tumours IV

eds: WG Jones, I Appleyard, P Harnden, JK Joffe. John Libbey & Co. Ltd, London, 1998, 205-211

12) Giller R, Cushing B, Lauer S, et al. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumours (MGCT) at gonadal primary sites: A paediatric Intergroup trial (POG9049/CCG8882). Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 525a (abstr 2016)

13) Cushing B, Giller R, Lauer S, et al. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage I-IV extragonadal malignant germ cell tumours (MGCT): A paediatric Intergroup trial (POG9049/CCG8882). Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 525a (abstr 2017)

14) Patte C, Baranzelli MC, Quintana E, et al. on behalf of SFOP. Carboplatin (400mg/m²) is not as efficient as cisplatin (100mg/m²) in childhood non-metastatic non-seminomatous germ cell tumour (NSGCT). Experience of the SFOP. Med Pediatr Oncol 1995; 25: 245 *Extracranial Germ Cell Tumour Guidelines January 2011* 30

15) Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG et al. Randomised trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumours: A multiinstitutional study. J Clin Oncol 1993; 11: 598-606

16) Bokemeyer C, Kohrmann O, Tischler J, et al. A randomised trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) vs carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with „good risk“ metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol 1996; 7: 1015-1021

17) Horwich A, Sleijfer D, Fossa S, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial J Clin Oncol 1997; 15: 1844-1852

18) Mann JR, Raafat F, Robinson K et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's Second Germ Cell Tumour Study: Carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumours, with acceptable toxicity. J Clin Oncol 2000; 18: 3809-3818

19) Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, et al. Prognostic factors in children with localised malignant nonseminomatous germ cell tumours. J Clin Oncol 1999; 17: 1212-1219

20) Schneider DT, Behnisch W, Calaminus G et al. Acute myelogenous leukaemia after treatment for malignant germ cell tumours in children. J Clin Oncol 1999; 17: 3226-3233

21) Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasms: teratomas in childhood. In Finegold MJ, Bennington J, eds. Pathology of neoplasia in children and adolescents. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 282-312

22) Loehrer P, Nichols C, Weathers T et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumour. J Clin Oncol 1998; 16: 2500-2504

23) MacCaffray JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumours: Response and survival. J Clin Oncol 1997; 15: 2559-2563

24) Wheeler B, Loehrer P, Williams S, et al. Ifosfamide in refractory male germ cell tumours. J Clin Oncol 1986; 4: 28-34

- 25) Bokermeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumours: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450-3456
- 26) Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ et al. High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumours: Treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-1105
- 27) Bhatia S, Abonour R, Porcu P et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer *J Clin Oncol* 200; 18: 3346-3351
Extracranial Germ Cell Tumour Guidelines January 2011 31
- 28) Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G et al. Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumours: Analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1951-1960
- 29) Heifetz SA, Cushing B, Giller R et al. Immature teratomas in children: pathological considerations. A report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Amer J Surg Pathol* 1998; 22: 1115-1124
- 30) Marina NM, Cushing B, Giller R et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Paediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2137-2143
- 31) Motzer RJ, Amsterdam A, Pneto V et al. Teratoma with malignant transformation: Diverse malignant histology arising in men with germ cell tumours. *J Urol* 1998; 159: 133-138
- 32) Blok M, Gilbert E, Davis C. Metastatic neuroblastoma arising in an ovarian teratoma with long-term survival. *Cancer* 1984; 54: 590-595
- 33) Robboy SJ, Scully RE. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. *Hum Pathol* 1970; 1: 43-653
- 34) Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359-2372
- 35) Gonzalez-Crussi F. Extragonadal teratomas. In *Atlas of Tumour Pathology, 2nd Series, Fascicle 18*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1982 pp 1,44,129.
- 36) Nielsen SNJ, Scheithauer EW, Gaffey TA. Gliomatosis peritonei. *Cancer* 1985; 56: 2499-2503
- 37) Boanazzi C, Peccatori F, Colombo N et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 598-604
- 38) Mann JR, Gray ES, Thornton C, Raafat F, Robinson K, Collins GS, Gornall P, Huddart SN, Hale JP, Oakhill A Mature and immature extracranial teratomas in children: the UK Children's Cancer Study Group Experience *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26(21):3590-7.
- 39) Gobel U, Calaminus G, Engert J et al. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 8-15
- 40) Huddart SN, Mann JR, Robinson K, Raafat F, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P, Oakhill A. Sacrococcygeal teratomas: the UK Children's Cancer Study Group's experience. I. Neonatal. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 47-51

41) Blohm MEG, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha-1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to two years in age. *KlinPadiatr* 1991; 203: 246-250
ExtracranialGermCellTumourGuidelinesJanuary 2011 32

Приложение 1
К типовой структуре
Клинического протокола
диагностики и лечения

Описание оперативного и диагностического вмешательства

1. **Название оперативного и диагностического вмешательства:** биопсия/ удаление опухоли переднего средостения, крестцово-копчиковой локализации, яичника и яичка, забрюшинного пространства, области шеи, грудной клетки, биопсия лимфоузла.

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- биопсия проводится для гистологического подтверждения диагноза
- полное удаление опухоли является прогностически важным фактором

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:

Показания для проведения процедуры/ вмешательства:

- для гистологической верификации диагноза перед проведением спец.лечения
- радикальное удаление опухоли при возможности определяется прогноз пациента

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно – кишечного тракта;

3. **Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий (отдельно перечислить основные/обязательные и дополнительные обследования, консультации специалистов с указанием цели и показаний):**

Перечень основных диагностических мероприятий: см. пункт 12. настоящего КП.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий: см. пункт 12. настоящего КП.

4. **Методика проведения процедуры/вмешательства:**

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

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

Биопсия опухоли сопровождается риском диссеминации опухолевых клеток, поэтому биопсия показана только тогда, когда диагностируется массивный опухолевый инфильтрат при отсутствии возможности полного удаления опухоли, а опухолевые маркеры не определяются. Морфология опухоли может быть диагностирована после биопсии опухоли. Это возможно при диагностике опухоли

яичка, крестцово-копчиковой области, поражении периферических лимфоузлов. В этом случае важно избежать осложнений во время биопсии.

Определение полной/неполной резекции.

При ограниченных опухолях полное удаление является терапией выбора.

Полное удаление означает удаление всех частей, содержащих опухолевую ткань:

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

Хирургическая резекция является неполной если:

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

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

Образование псевдокапсулы возникает вследствие компрессии опухоли соседними структурами. Только достаточное и безопасное расстояние гарантирует возможность полного удаления опухоли. Если полная резекция возможна и четко определена патологическая стадия Ia, дальнейшая терапия не будет проводиться как в случае с опухолью яичника, так и при другой экстракраниальной локализации злокачественных ГКО, исключая расположение в копчике. Но для всех этих пациентов обязательным является очень тщательное последующее врачебное наблюдение.

Биопсия:

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

Таким образом, биопсия показана в следующих ситуациях:

- если выполнение резекции первичной опухоли кажется маловероятным, особенно в случае если у пациента имеется местастатическое поражение, рекомендовано выполнение биопсии для морфологической диагностики, которую желательно выполнить одновременно с установкой центрального венозного доступа.
- при несекретирующих опухолях

Оперативные методики:

При удалении опухолей яичка стандартом лечения является орхфуникулэктомия из пахового доступа. Сначала выделяется семенной канатик

перевязывается у внутреннего отверстия пахового канала. Только затем выводится яичко из мошонки и производится удаление яичка вместе с придатком и семенным канатиком. Операционный доступ через мошонку и неполное удаление семенного канатика требуют рассматривать процесс как II стадию заболевания.

Унилатеральная орхидэктомия выполняется при любых гистологических вариантах ГКО яичка. При гистологическом варианте опухоли желточного мешка и при стадии IA дальнейшего лечения не требуется.

Нет необходимости проведение биопсии яичка. Такой подход считается устаревшим.

Высокая паховая сепарация семенного канатика является необходимым условием оперативного вмешательства. В случае ранее выполняемых оперативных вмешательствах на мошонке (операция или пункция при гидроцеле в анамнезе), должен быть обсужден вопрос об удалении паховых лимфатических узлов.

Эксплоративная лапаротомия после 2-х курсов PE(I), соответственно 3-х курсов PEI.

Оперативное вмешательство выполняется в случаях:

- А) Модифицированной лимфаденэктомии
- Б) Радикальной лимфаденэктомии
- С) удаление ретроперитонеальных опухолевых масс

Модифицированная лимфаденэктомия ретроперитонеальных лимфатических узлов из трансперитонеального доступа используется когда интраоперационно можно исключить

Хирургическое лечение опухоли яичников.

Для опухолей яичников предпочтителен абдоминальный доступ со срединным разрезом, обеспечивающий лучший обзор операционного поля, чем традиционные методики. Критически важным является обязательная первичная лигация (перевязка) яичниковых вен и артерий, для предотвращения диссеминации опухолевых клеток. Инфильтрированные придатки должны быть полностью резецированы в блоке с опухолью. При опухолях, которые ограничены только яичником, следует рассмотреть возможность проведения овариоэктомии, вместо аднэктомии.

При опухолях небольших размеров, при которых большая часть яичника остается непораженной (интактной), или при билатеральном поражении яичников, должны рассматриваться возможности проведение микрохирургических манипуляций направленных на сохранение органа. Однако, остается неизвестным эффективность применения таких подходов при ГКО яичников.

Для интраоперационного стадирования точные размеры опухоли, asservation и цитология внутрибрюшной жидкости, также как и обследование контралатерального яичника является важным. Должна быть выполнена биопсия всех подозрительных участков или отдаленных лимфатических узлов. Для уменьшения размеров опухоли или с диагностической целью пунктировать опухоль не следует, так как капсула опухолью часто плотная и напряженная и может наступить разрыв капсулы. Морфологическое исследование пунктата весьма затруднено из-за наличия и доброкачественных компонентов опухоли. Определение при исследовании доброкачественных опухолевых клеток не означает отсутствие

злокачественных клеток в других отделах опухоли. При пункции опухолевые клетки попадают в брюшную полость, а это значительно отражается на течении опухолевого процесса и прогнозе заболевания. В большинстве случаев даже огромные опухоли удаляются без значительных трудностей. Оптимальным является объем, позволяющий сохранить менструальную и детородную функцию, удаление придатков на стороне поражения. Данный объем оперативного вмешательства является стандартом хирургического лечения герминогенных опухолей яичников. Самое важное - сохранить возможность правильного развития вторичных половых признаков, что для ребенка имеет огромное психологическое значение. Нельзя делать резекцию яичника по поводу опухоли. Удалить нерадикально герминогенную опухоль яичника – это обеспечить рецидив заболевания в ближайшие сроки после операции.

Удаление придатков с обеих сторон по поводу опухоли одного из яичников показано при выявлении генетических пороков. Наличие Y хромосомы является показанием для удаления другой гонады. Данный объем операции является профилактическим, так исследования показывают возможность развития второй опухоли в неудаленной гонаде. Кроме того, своевременное удаление второй гонады даст возможность проведения заместительной терапии без риска развития опухоли на фоне гормонотерапии в гонаде, что также подтверждено в наше исследование. Рекомендуется оставлять матку у больных с синдромом Сваера, так как существует возможность экстракорпорального оплодотворения и рождения ребенка. Обсуждают возможности и целесообразность лапароскопических операций у детей с опухолевыми поражениями яичников. Условием для лапароскопического удаления является размер опухоли меньше 10см в диаметре и отсутствие злокачественного поражения яичников. Наиболее частым осложнением при лечении образований яичников является разрыв кист: при удалении придатков данное осложнение встречается в 7,4% случаев, при консервативной цистэктомии оно увеличивается до 29,5% случаев. Исследования показали, что лапароскопические операции достоверно чаще по сравнению с лапаротомиями сопровождаются разрывами кистозных компонентов опухоли и прогрессированием по брюшине. Лапароскопические операции должны выполнять диагностическую роль у больных, получивших лечение по поводу опухоли яичников.

Копчик.

Область копчика: опухоли крестцово-копчиковой области часто выявляются в виде огромных масс. У большинства пациентов используется дорзальный доступ для удаления копчиковых позвонков. Кожные покровы, инфильтрированные опухолью, должны быть удалены в едином блоке с опухолью, так как в дальнейшем закрытие этого дефекта проходит, как правило, без проблем. Сепарация опухоли и прямой кишки в большинстве случаев возможна при пальцевом контроле. В послеоперационном периоде функции кишечника и мочевого пузыря обычно восстанавливаются. Резекция копчиковых позвонков вместе с опухолью является абсолютным условием при опухолях копчиковой области. Следует избегать разрыва капсулы опухоли при резекции копчиковых позвонков в едином блоке. Так называемые образования в виде «песочных часов» представлены опухолью, достигающих больших размеров, большая часть которой, локализуется в малом

тазу, и объединена с копчиковой частью. В случае выявления таких опухолевых формаций, которые еще остаются после проведения предоперационной химиотерапии, при секретирующих злокачественных ГКО, используют вентральный доступ, для достижения полной резекции опухоли в едином блоке.

Другие локализации.

Хирургический этап при других локализациях таких, как средостение, забрюшинное пространство, должен быть запланирован в соответствии с полученным эффектом от химиотерапии. Изолированные забрюшинные опухоли удаляются блоком вместе с региональными лимфоузлами. Большинство опухолей средостения располагаются в переднем средостении, вызывая клинические симптомы вследствие смещения соседних структур. Оперативным доступом в основном является торакотомия, иногда – стернотомия. В некоторых случаях выделение опухоли из окружающих тканей является проблематичным, поэтому весьма важна информация, полученная с помощью визуализирующих методов, таких как КТ - или МРТ - сканирование.

Для ГКО влагалища при постановки диагноза достаточно только биопсия опухоли. Если опухолевые маркеры (АФП) повышены и по данным КТ и МРТ мы видим опухолевый объем в урогенитальной области (влагалище, матка, простата) клинический диагноз может быть выставлен без гистологической верификации. Изолированные опухоли расположенные забрюшинно, как правило, удаляются без осложнений.

ГКО головы и шеи обычно выявляются при рождении как тератома, или у детей старше 4-х месяцев как смешанно-клеточная ГКО, тератома и опухоль желточного мешка. Таким образом, объем терапии находится в зависимости от возраста. Детям младше 4-х месяцев должна быть выполнена резекция опухоли, тогда как детям старше 4-х месяцев может потребоваться адьювантная химиотерапия с последующей операцией.

Хирургическое лечение опухоли шишковидной железы. Хирургический метод удаления образования зачастую может быть невозможен, по причине затрудненного доступа к области эпифиза.

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

Приложение 3
к типовой структуре
Клинического протокола
диагностики и лечения

1. Палиативная помощь детям с заболеванием Герминогенные опухоли.

2. Показания для ПП:

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирования опухолевого процесса у онкологических больных;
- 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.

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: 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).

5. Немедикаментозное лечение:

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 лежащего больного; профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.); устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания); профилактика болевого синдрома при перевязке; косметические приемлемые для ребенка повязки; документирование времени накладывания и снятия повязки.

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

масла.

Алгоритм:

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 – альгинаты 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. Кровотокающая рана – повязка с альгинатом кальция; раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

6. Медикаментозное лечение:

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

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

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

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

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).

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

- 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 эквивалентности 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.
- 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.

Фентанил

Дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 2-18лет 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 3-55 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 необходимо 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

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 (максимальна 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 проводится 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).

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

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.

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.

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.

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

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

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).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (транsbуккальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластыри и подкожно); портативные шприцевые насосы для введения анальгетиков 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 транsbуккально в дозе 0,5мг/кг, мидозолам транsbуккально 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/диазепам 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; транsbуккально/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 транsbуккального и ректального введения) или диазепам в/в, подкожно, транsbуккально 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. Дальнейшее ведение: По улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.

8. Индикаторы эффективности: Купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.