

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 МЕДУЛЛОБЛАСТОМ

1.Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	9
Диагностика и лечение на стационарном уровне	9
- хирургическое лечение	64
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	66
Сокращения, используемые в протоколе	59
Список разработчиков протокола	62
Конфликта интересов	63
Список рецензентов	63
Список использованной литературы	63

2.Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

Код	МКБ 10	Код	МКБ 9
-----	--------	-----	-------

C70	Злокачественное новообразование мозговых оболочек	01.5 9	Прочие виды иссечения или деструкции поврежденного участка или ткани головного мозга
C70.0	Оболочек головного мозга	01.5 91	Иссечение поврежденной ткани головного мозга с применением интраоперационного нейромониторинга
C70.1	Оболочек спинного мозга		
C70.9	Мозговых оболочек неуточненных		
C71	Злокачественное новообразование головного мозга		
C71.0	Большого мозга, кроме долей и желудочков		
C71.1	Лобной доли		
C71.2	Височной доли		
C71.3	Теменной доли		
C71.4	Затылочной доли		
C71.5	Желудочков мозга		
C71.6	Мозжечка		
C71.7	Ствола мозга		
C71.8	Поражение выходящее, за пределы одной и более вышеуказанных		
C71.9	Головного мозга неуточненной локализации		
C72	Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы		
C72.0	Спинного мозга		
C72.1	Конского хвоста		
C72.2	Обонятельного нерва		
C72.3	Зрительного нерва		
C72.4	Слухового нерва		
C72.5	Других и неуточненных черепных нервов		
C72.8	Поражение спинного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее, за пределы одной и более вышеуказанных		
C72.9	Центральной нервной системы неуточненного отдела		

3. Дата разработки/ пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, невропатологи, детские онкологи, радиологи, детские нейрохирурги, химиотерапевты, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты
---	--

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

7. Определение: Медуллобластома - злокачественная опухоль, которая развивается из эмбриональных клеток. Первичный узел новообразования располагается в задней черепной ямке в области средней линии мозжечка. Преимущественно встречаются у детей и составляют около 20 % всех первичных опухолей центральной нервной системы (Protokoll НИТ 2000 г., Version 01.01.2008 г¹)

¹ педиатрическая исследовательская группа по опухолям головного мозга.

8. Классификация медуллобластом проводится по следующим критериям:

- **размер и распространённость опухоли;**
- **гистологический вариант опухоли;**
- **критерии неблагоприятного прогноза болезни;**
- **результаты оценки объема проведенной операции.**

Модифицированная классификация медуллобластом (по Chang).

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

По гистологическому типу опухоли выделяют варианты медуллобластомы:

- классическая медуллобластома
- десмопластическая/нодулярная медуллобластома
- медуллобластома с экстенсивной нодулярностью
- анапластическая медуллобластома (если анаплазия тяжелая и диффузная)
- крупноклеточная медуллобластома

Критерии медуллобластомы высокого риска: (неблагоприятного прогноза)

- Присутствие метастатической болезни (Стадия M1, M2, M3, M4 по Chang)
- Резидуальная болезнь (больше 1,5см²)
- Крупноклеточная медуллобластома
- анапластическая медуллобластома
- амплификация MYC и MYCN (ассоциируется с анапластической и крупноклеточной медуллобластомой).

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

S1 – полное удаление.

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

S3 – резидуальная опухоль > 1,5 см.

S4 – большая остаточная опухоль (биопсия).

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

R1 – нет признаков опухоли.

R2 – краевой захват контраста.

R3 – видимая остаточная опухоль.

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

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

S1 и R1 – тотальное удаление.

S2 и R1-2 – субтотальное удаление.

S1-3 и R3 – частичная резекция

S4 и R4 – биопсия опухоли.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Жалобы на головную боль, сонливость, тошноту, рвоту, увеличение размеров черепа, нарушение зрения, судороги, вынужденное положение головы, отставание в физическом и психическом развитии.

Физикальные обследование:

- наличие признаков опухолевой интоксикации (наличие головной боли, тошноты, рвоты, прогрессирующая потеря веса, лихорадка субфебрильная, слабость, вялость);
- повышение ВЧД (рвота, головная боль, нарушение сознания, нарушение

зрения, парез отводящего нерва);

- мозжечковые симптомы (атаксия, нистагм, интенционный тремор, нарушение походки, неустойчивость в позе Ромберга);
- локальная неврологическая симптоматика (парезы ЧМН, нарушение со стороны сердечно-сосудистого и дыхательного центра).

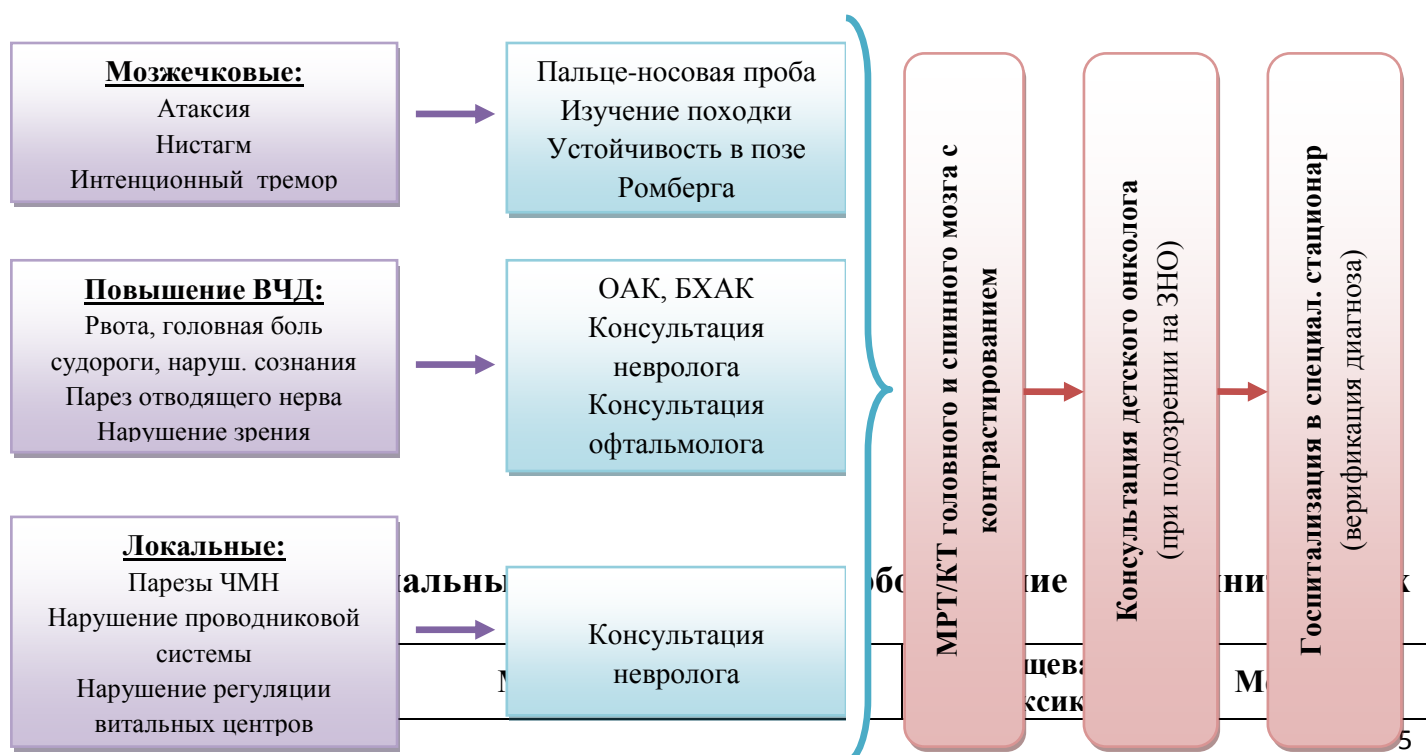
Лабораторные исследования:

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

Инструментальные исследования:

- Компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастированием - объёмные образования округлой или овальной формы, которые неоднородно накапливают контрастное вещество и располагаются в проекции червя мозжечка. Данные новообразования смещают IV желудочек вентрально. Достаточно часто определяются кисты (до 65 %) и микрокальцинаты.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием - гетерогенно изменённый сигнал, пониженным на T1-взвешенных изображениях. На T2-взвешенных томограммах сигнал варьирует от гипо- до гиперинтенсивного. На снимках в сагиттальной проекции хорошо определяется расположение как верхнего, так и нижнего полюса опухоли, который обычно располагается в большой затылочной цистерне.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга с контрастированием - при метастатическом поражении, при введении контрастного вещества происходит их неоднородное накопление в различных отделах спинного мозга.

2) Диагностический алгоритм:



		инфекция	
Очаговая симптоматика	+	-	-
Общемозговая симптоматика	+	-	+
Начало	в течении длительного времени до 3 месяцев	острое	острое
ОАК	ускорение СОЭ, анемия 2-3 степени	лейкоцитоз	Лейкоцитоз, ускорение СОЭ
Исследование спинно-мозговой жидкости	При метастатическом поражении наличие тумор клеток в ликворе	-	плеоцитоз
МРТ/КТ головного мозга	объёмные образования округлой или овальной формы, которые неоднородно накапливают контрастное вещество и располагаются в проекции червя мозжечка.	-	-
МРТ спинного мозга	При метастатическом поражении распространение по мягким мозговым оболочкам спинного мозга	-	-

С другими опухолями центральной нервной системы (нейроэпителиальные опухоли, опухоли краниальных и краниоспинальных нервов, опухоли мозговых оболочек, лимфомы и новообразования гемопоэтического генеза, герминогенные опухоли) дифференциальный диагноз проводится на основании лишь гистологической верификации, в условиях специализированного центра.

4) Тактика лечения: Стабилизация общего состояния, купирование острого состояния, проведение симптоматической терапии. Сдальнейшей транспортировкой в специализированное отделение.

Немедикаментозное лечение:

Режим постельный - в острый период заболевания, рисках по геморрагическому синдрому.

Диета по тяжести состояния пациента: стол №11.

Медикаментозное лечение:

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

Перечень основных лекарственных средств: смотри пункт №12, подпункт 5.

Перечень дополнительных лекарственных средств: смотри пункт №2, пп. 5.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях – согласно ИВБДВ, руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня адаптированное к условиям РК, ВОЗ 2012год.

К неотложным отнесены признаки, для которых существует международный консенсус:

- Затрудненное дыхание, тяжелый респираторный дистресс;
- Центральная цианоз;
- Признаки шока (время наполнения капилляров ногтевого ложа - более 3 сек, слабый учащенный пульс);
- Кома или судороги;
- Тяжелое обезвоживание (летаргия, запавшие глаза, медленное расправление кожной складки).

Дети, имеющие хотя бы одну из перечисленных признаков, требующих немедленного лечения для предупреждения смертельного исхода. При отсутствии неотложных признаков осуществляется поиск детей, имеющих т.н. приоритетные признаки - симптомы, указывающие на высокий риск смертельного исхода :

- Видимое тяжелое истощение;
- Возраст - менее 2 месяцев;
- Отек обеих стоп;
- Резкая бледность ладоней;
- Летаргическое состояние, постоянная раздражительность и беспокойство;
- Любой респираторный дистресс;
- Ребенок, срочно направлен в стационар с другого медицинского учреждения;

Неотложные виды лечения, которые могут быть востребованы в приемном покое:

- Кислородотерапия;
- Уход за ребенком в бессознательном состоянии (профилактика аспирации);
- инфузия при шоке, с тяжелыми нарушениями питания и при обезвоживании;
- Введение антиконвульсантов при судорогах;
- Борьба с гипертермией.

После проведения необходимых видов неотложной терапии, которыми должны обладать все сотрудники приемного отделения, проводится повторная оценка состояния ребенка, постановка диагноза и лечение основной проблемы. Инструкции и схемы действий в неотложных ситуациях, предложены в руководстве ИВБДВ, дают достаточный объем знаний для оказания экстренной помощи в стационарах первого уровня.

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

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

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

Первичная профилактика:

- Онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети;
- Санитарно просветительская работа с населением об онконастороженности;
- Своевременная консультация узких специалистов по показаниям (невропатолог, офтальмолог);

Вторичная профилактика:

- Регулярные профилактические осмотры у детского онкогематолога;
- профилактика и лечение послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений, симптомов ВЧД;
- Профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, их своевременное лечение.

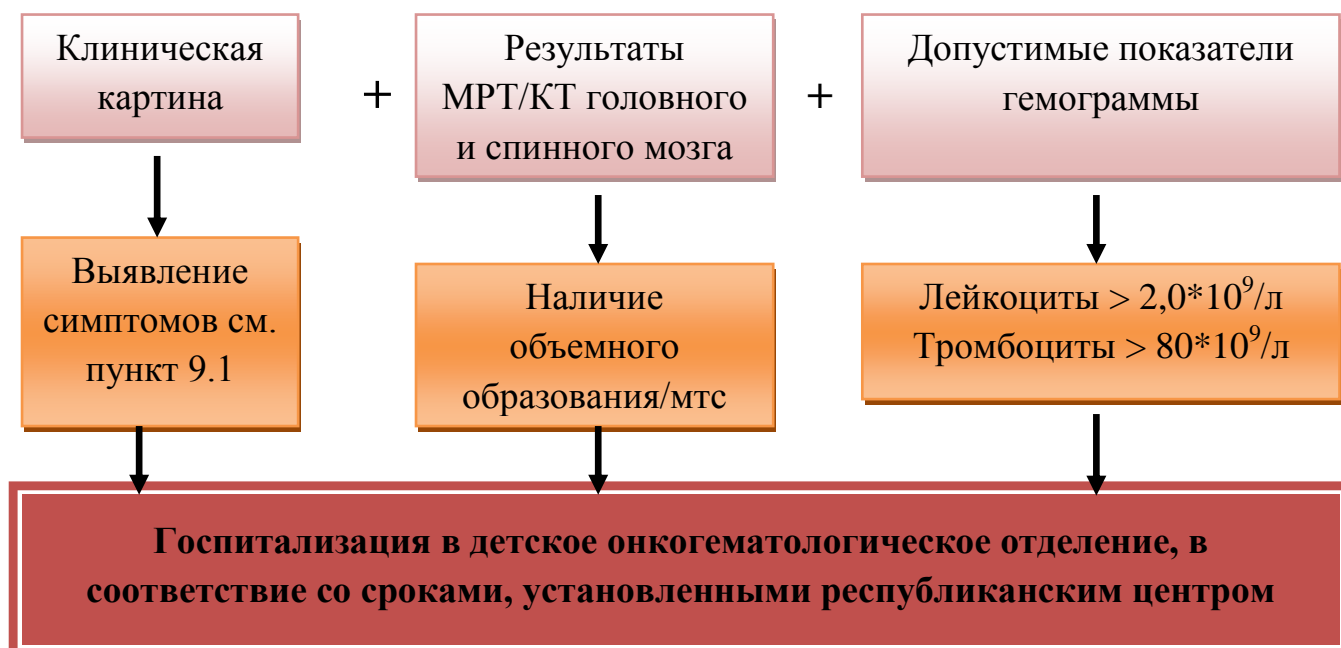
7) Мониторинг состояния пациентов: (см. приложение 3, настоящего КП).

8) Индикаторы эффективности лечения:

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

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

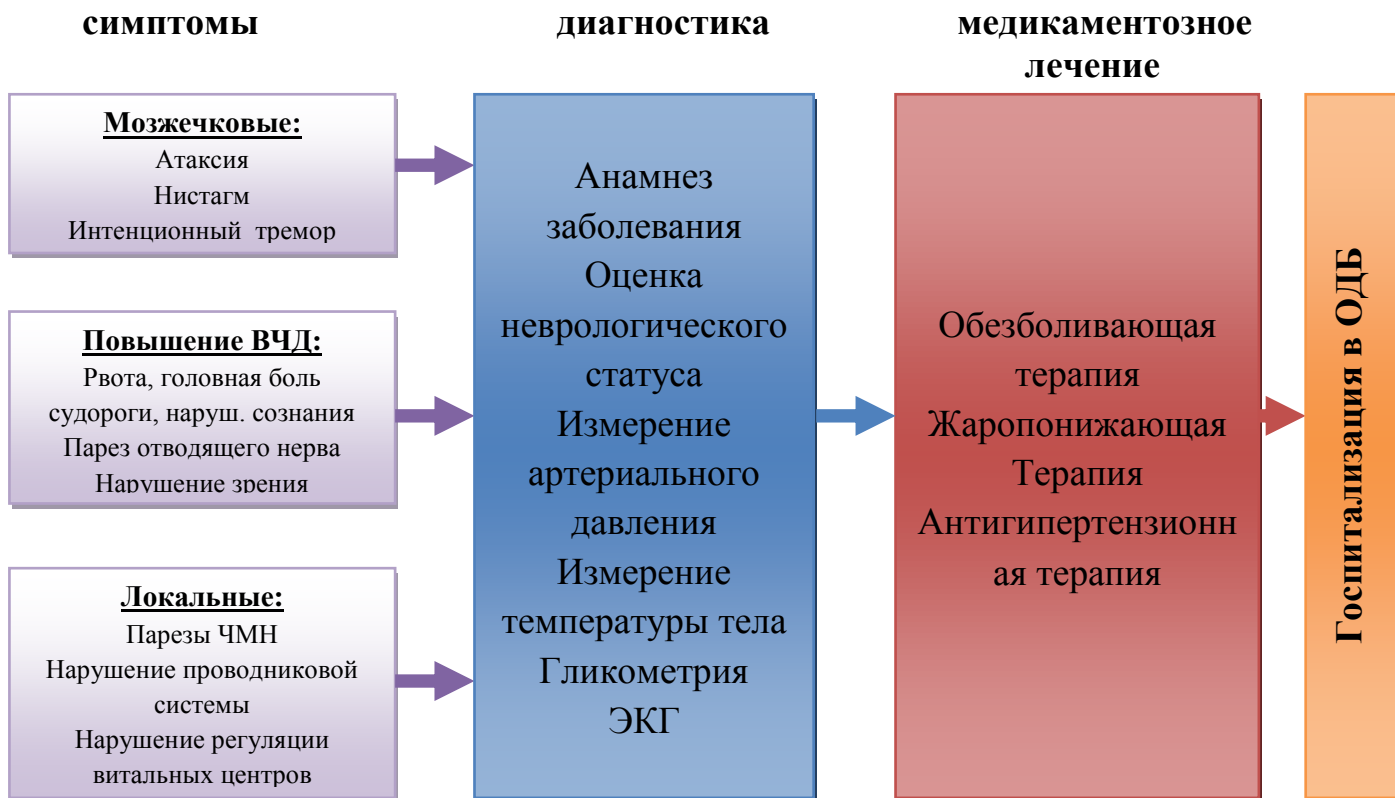


10.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

В случае ухудшении общего состояния в перерывах между лечением

(развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), также паллиативные пациенты, для проведения симптоматической терапии госпитализируются в ОДБ по месту жительства.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:



12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез, физикальное обследование, лабораторные исследования - смотри пункт №9, подпункт 1, дополнительно:

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

- Определение группы крови и резус-фактора (для проведения заместительной терапии)- по показаниям;
- Общий анализ мочи - для оценки функции почек;
- Суточная моча на пробу Реберга - для оценки фильтрационной функции почек, перед проведением курсов химиотерапии.

2) Диагностический алгоритм:



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли* (или пересмотр готовых микро-, и блокпрепаратов). Для морфологического исследования при помощи световой микроскопии, а также для иммунологического исследования необходимо предоставить достаточный опухолевый материал, зафиксированный в 10% формалине и помещённый в парафиновый блок. **Гистопатологический диагноз, установленный патологом по месту жительства, должен быть обязательно пересмотрен в референсной лаборатории. Для проведения молекулярно-биологических исследований образец ткани опухоли мозга должен быть заморожен без фиксации формалином;**
- Нативный образец ткани опухоли для молекулярно-биологического исследования опухоли на амплификацию МУС и МУСN*
- Цитогенетическое исследование опухоли, Fish диагностика*
- МРТ головного с контрастированием - для определения инициальной метастатической стадии, в ранние сроки через 24 – 48 час., максимум 72 часа после операции, для определения наличия остаточной опухоли, ответа на терапию

и статуса ремиссии, изменений в ЦНС, обусловленных терапией;

- МРТ спинного мозга с контрастированием (непосредственно перед оперативным лечением);
- КТ головного мозга с контрастированием (если МРТ недоступно или невыполнимо, то провести КТ для определения инициальной метастатической стадии, наличия остаточной опухоли, ответа на терапию и статуса ремиссии, изменений в ЦНС, обусловленных терапией);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ плевральных полостей, УЗИ периферических лимфоузлов при их диаметре больше 2,0см - по показаниям;
- Рентгенография обзорная органов грудной клетки (в одной/двух проекция), Рентгенография обзорная брюшной полости (в одной/двух проекция) – по показаниям;
- ЭКГ, ЭхоКГ - для исключения сопутствующей патологии, ввиду высокой кардиотоксичности цитостатиков;
- Консультация окулиста, невропатолога и других узких специалистов – по показаниям;
- Консультация анестезиолога - выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен Braviac, Nickman, установка порт-систем;
- ИФА на гепатиты В, С, при положительном результате ПЦР на гепатиты В, С, согласно приказу №501 МЗ РК от 26 июля 2012года приложение №3 «Правила хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» (изменение и дополнение к приказу №666 МЗ РК от 06 ноября 2009года Приложение №3).

* УД – А, Protokoll HIT 2000 г., Version 01.01.2008 г педиатрическая исследовательская группа по опухолям головного мозга.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

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

- Цитология ликвора - в случае обнаружения клеток опухоли в ликворе, полученном при люмбальной пункции, необходимо исследование ликвора непосредственно перед началом послеоперационной терапии – как правило, на 14-й послеоперационный день. Необходимо направлять неокрашенные, высохшие на воздухе препараты ликвора на иммуноцитологическое исследование;
- сонография черепа - при открытом родничке;
- анализ пунктата костного мозга (ЖКМ, ИФТ, миелограмма) - при цитопении;
- УЗИ мошонки, УЗИ предстательной железы и яичек – после оперативного лечения (удаление образования);
- ЭЭГ (рутинное), ЭЭГ (видеомониторирование трехчасовое - по показаниям);
- КТ ПЭТ – для оценки метастатического поражения и ответа на лечение;
- Аудиограмма – на фоне приема цитостатиков группы Платины;

- Определение сывороточного метотрексата - на фоне проведения высокодозного Метотрексата;
- исследование кала на копрологию, бактериальный посев кала, бактериологические исследования (бакпосевы крови на бактериемию, на грибы, мазок из зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны), бакпосев кала на дисбактериоз – по показаниям;
- Консультация радиолога - выбор и тактика этапа лучевой терапии;
- Биопсия лимфоузлов, с последующей гистологической верификацией;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием – по показаниям;
- Сцинтиграфия костей скелета – при болях и внешних изменениях костей и суставов;
- протеины: γ -глобулин и α -2-глобулин - при увеличении или дефиците общего белка;
- исследование кислотно-основного состояния – для определения метаболических и респираторных нарушений;
- определение гаммаглутамилтранспептидазы, коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов), определение времени кровотечения, определение времени свертываемости капиллярной крови, тест на беременность, микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам, квантифероновый тест, ИФА исследование на грибы рода кандиды, ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на ЦМВ, ИФА крови и мочи на краснуху, ИФА крови и мочи на токсоплазмоз, ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на ЦМВ, ПЦР HbV-ДНК, при подозрении на гепатит, ПЦР крови и мочи на краснуху, ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз, ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, определение кариотипа, цитогенетическое исследование на хромосомные aberrации, Дельта гепатит, aHCV IgM, a-Hbcore-IgM, HBeAg, Хелик тест – по показаниям;

5) Тактика лечения: Оперативный этап, для гистологической верификации диагноза. В дальнейшем проведение химио-лучевой терапии, после проведения стратификации категории пациента, согласно гистологическому варианту опухоли, возрасту, наличию и/или отсутствию метастатического поражения.

Немедикаментозное лечение:

- Режим палатный (полупостельный) – ввиду риска развития септических осложнений, на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии.
- Диета: Стол №11.

Медикаментозное лечение: Protokoll HIT 2000, Version 01.01.2008г[1].

Перечень основных лекарственных средств:

- Цисплатин (УД-А);
- Винкристин (УД-А);
- Циклофосфамид (УД-А);
- Метотрексат (УД-А);
- Этопозид (УД-А);

- Тиотепа (УД-А);
- Месна (уромитоксан) (УД-А);
- Ломустин (УД-В);
- Лейковорин (кальция фолинат) (УД-В).

Перечень дополнительных лекарственных препаратов: согласно сопроводительной терапии данного КП.

- дифлюкан (УД-А);
- флуконазол (УД-А);
- ацикловир (УД-А);
- ципрофлоксацин (УД-С);
- нистатин (УД-А);
- ленограстим (филграстим) (УД-А);
- амикацин (УД-А);
- цефтазидим (УД-А);
- пиперациллин (тазоцин) (УД-А);
- цефепим (УД-С);
- ванкомицин (УД-А);
- метронидазол (УД-А);
- бензатина ббензилпенициллин (пенициллин) (УД-С);
- клиндамицин (УД-В);
- линезолид (УД-А);
- фамотидин (УД-А);
- омепразол (УД-А);
- лактобактерии (УД-В);
- живые бифидобактерии (УД-В);
- сульфаметоксазол (триметроприм) (УД-А);
- лактулоза;
- котримоксазол (Бисептол);
- амфотерицин;
- вориканазол;
- кансидас;
- ндансетрон;
- метоклопрамид.

НІТ 2000 актуальная версия (01 января 2008)

ГИСТОЛОГИЯ	МЕТАСТАЗЫ	ВОЗРАСТ	ТЕРАПИЯ	
Медуллобластомы	Нет	Младше 4 лет	НІТ 2000 BIS 4	
		4-18 год	НІТ 2000 – АВ 4	
	Есть	Младше 4 лет	МЕТ-НІТ 2000 BIS 4	
		4-18 год	М1	МЕТ-НІТ 2000 – АВ4-М1
			М2/М3/М4	МЕТ-НІТ 2000 – АВ4-М2-4

Медуллобластома без метастазов, возраст 4-18лет НІТ 2000 – АВ4.

Пациенты получают лучевую терапию, за ней следует адъювантная химиотерапия: цисплатин, CCNU (ломустин) и винкристин. Пациенты с анапластической и/или крупноклеточной медуллобластомой получают более высокие дозы краниоспинального облучения.

Медуллобластома без метастазов, возраст менее 4 года НГТ 2000 – BIS 4.

Пациенты с классической, анапластической или крупноклеточной медуллобластомой после операции получают 3 цикла химиотерапии SKK, а затем фокальное конформное облучение зоны опухоли (только для детей с остаточной опухолью). При полной ремиссии никакой дальнейшей терапии не предусмотрено. Пациенты с десмопластической или экстенсивной нодулярной медуллобластомой получают 5 циклов химиотерапии SKK без облучения. Радиотерапия в любом случае у пациентов старше 18 месяцев.

Медуллобластома, метастазы в ликвор (M1) возраст 4-18 лет:

МЕТ- НГТ 2000 – АВ4 – M1.

Пациенты с изолированными метастазами, выявляемые лишь при микроскопии ликвора (M1) получают терапию, аналогичную НГТ 2000 – АВ4.

Достоверным признаком стадии M1 является обнаружение в ликворе tumor клеток, полученном при люмбальной пункции на 14-й день после операции.

Медуллобластома, метастазы в ликвор (M2-M4) возраст 4-18 лет:

МЕТ- НГТ 2000 – АВ4 – M2-4.

Пациенты получают 2 цикла химиотерапии SKK, гиперфракционированное облучение в повышенной краниоспинальной дозой и 4 блока поддерживающей терапии.

Медуллобластома, метастазы (M1-M4), возраст менее 4 лет

МЕТ - НГТ 2000 –BIS 4.

Пациенты получают 3 блока модифицированной индукционной терапии (цисплатин в 1 день, винкристин в 1 и 15 дни, циклофосфамид во 2 и 3 дни), высокодозированный метотрексат 15-й день и метотрексат интравентрикулярно (1-4 дни, 15-16 дни). Пациенты с хорошим ответом на терапию получают тандемную (карбоплатин/этопозид и тиотепа/циклофосфамид) высокодозированную терапию с последующей ауто-ТГСК. Краниоспинальное облучение и дальнейшая поддерживающая терапия зависят от статуса ремиссии до и после высокодозированной терапии, была ли проведена высокодозированная терапия, а также гистологический вариант опухоли. Радиотерапия в любом случае у пациентов старше 18 месяцев.

ПАРАМЕТРЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ:

- **Гистология:** медуллобластома (классическая медуллобластома, анапластическая, крупноклеточная, десмопластическая, экстенсивная нодулярная медуллобластома).
- **Стадия метастазирования (по Chang):** M0; M1 несомненная – M4.
- **Возраст в момент диагноза:** младше 4 лет; от 4 лет до 18 лет.
- **Остаточная опухоль согласно макроскопическим данным после операции:**

отсутствует; присутствует.

ХИМИОТЕРАПИЯ:

Химиотерапия во время облучения – Винкристин $1,5\text{мг}/\text{м}^2$ (максимум 2 мг) 1 раз в неделю – перед поддерживающей химиотерапией.

Блок поддерживающей химиотерапии состоит из:

в 1ый день:

- CCNU (Ломустин) $75\text{мг}/\text{м}^2$ (per os); цисплатин $70\text{мг}/\text{м}^2$ 6-часовой инфузия; в 1-ый, 8-ой и 15-ый дни
- винкристин $1,5\text{мг}/\text{м}^2$ (максимум 2 мг).

Новый блок начинается на 42-ой день предыдущего.

Всего проводят 8 блоков. В случае появления органной токсичности цисплатин заменяют на карбоплатин $400\text{мг}/\text{м}^2$ 6-часовой инфузией в 1ый день. Данный блок проводится в 9-ю неделю после операции, 18-ю, 27-ю, 33-ю и 39-ю. Проведение данного блока возможно в условиях дневного стационара специализированных онкогематологических отделений.

Терапия SKK: один цикл состоит из следующих элементов

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

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

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

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

СХЕМА ХИМИОТЕРАПИИ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ.

Медуллобластома без метастазов, возраст 4-18лет НГТ 2000 – АВ4.

- Гистология: Медуллобластома
- Возраст: 4 - 21 год
- МРТ головного и спинного мозга: метастазов нет
- Ликвор: нет тумор клеток
- Дополнительная диагностика: нет метастазов

Пациенты данной группы получают в постоперационном периоде условно фракционированную краниоспинальную лучевую терапию с введениями винкристина 1 раз в неделю. Назначают лучевую терапию на краниоспинальную ось до 23,4 Гр по 1,8 Гр, 5 раз в неделю, а затем насыщают заднюю черепную ямку до 54,0 Гр (1,8 Гр 5 раз в неделю). Сопровождается лучевая терапия еженедельными дозами винкристина. Далее 8 блоков консолидирующей терапии (цисплатин, ломустин и винкристин каждые 6 недель).

Пациенты с крупноклеточным или анапластическим гистологическим вариантом медуллобластомы получают конвенциональное фракционированное облучение ркраниоспинальной оси до достижения СОД 35,2 Гр (1,5 Гр по 5 раз в неделю), далее доза насыщения ЗЧЯ 5 раз в неделю по 1,8 Гр до достижения СОД 55,0 Гр с еженедельным введением Винкристина, затем 8 блоков консолидирующей химиотерапии.

План диагностики и терапии



Если в послеоперационном периоде и после облучения в полном объёме вновь обнаруживаются признаки опухоли, необходимо срочно обсудить возможность повторной операции. Необходимо учесть, что повторная операция должна принести ребёнку больше пользы, чем вреда.

Пациентам, в постоперативном периоде получающим лучевую терапию, проводится терапия одним химиопрепаратом:

- Винкристин 1,5 мг/м² интравенозно (максимально 2 мг):

Винкристин должен вводиться параллельно лучевой терапии 1 раз в неделю в одно и тоже время всего 8 инъекций.

- Консолидирующая химиотерапия:

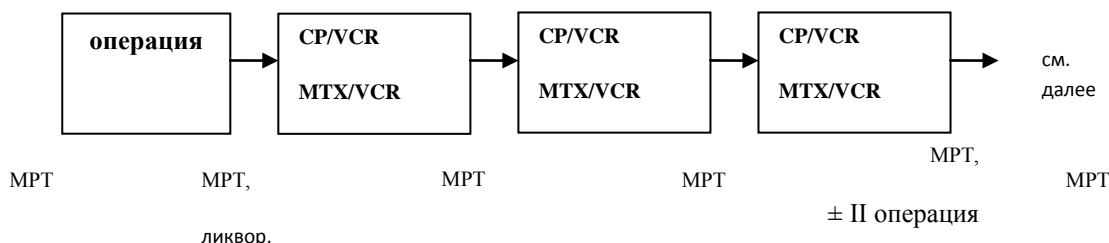
Через 6 недель после окончания лучевой терапии начинается консолидирующая терапия с цисплатином, ломустином и винкристином (см. схему

поддерживающей терапии).

Медуллобластома без метастазов, возраст менее 4 лет 2000 – BIS 4.

- Гистология: Медуллобластома
- Возраст: менее 4 лет. Необходимо строго соблюдать возрастные ограничения.
- МРТ головного и спинного мозга: метастазов нет
- Ликвор: нет тумор клеток
- Дополнительная диагностика: нет метастазов

Пациенты в постоперационном периоде получают 3 цикла HIT-SKK 2000.

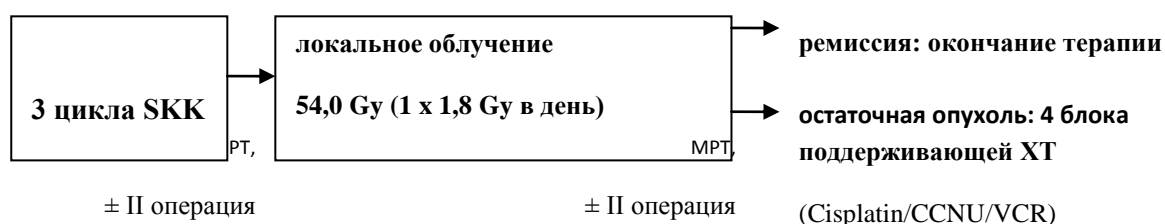


Второй и третий цикл терапии проводятся только в том случае, если МРТ, проведенная через 2 недели после окончания предыдущего блока, не выявило признаков локального рецидива, прогрессии остаточной опухоли и интракраниального метастазирования. При наличии остаточной опухоли и/или при подозрении на остаточную опухоль – необходимо попытаться при помощи повторной операции резецировать подозрительную ткань и исследовать её на предмет живой опухоли.

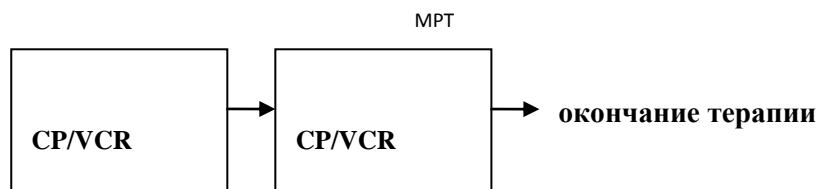
Пациенты с классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой вне зависимости от послеоперационного статуса опухоли получают 3 цикла HIT-SKK, а затем конвенциональное фракционированное локальное облучение расширенного региона опухоли (без винкристина), если их возраст составляет как минимум 18 месяцев. Пациенты с десмопластической медуллобластомой и экстенсивной нодулярной медуллобластомой* получают локальную лучевую терапию только в том случае, если после 3 циклов HIT-SKK сохраняется остаточная опухоль и если они к этому моменту пересекли возрастной рубеж в 18 месяцев.

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

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

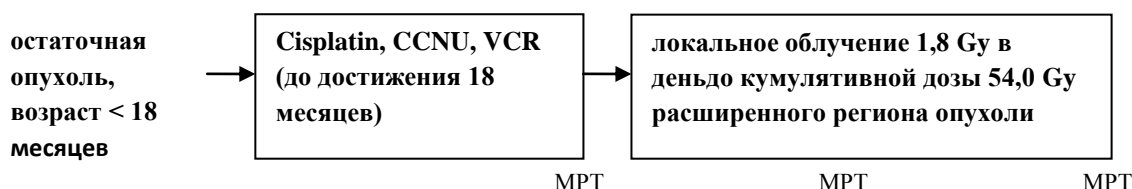


Пациенты с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой, у которых после 3 циклов HIT-SKK 2000 нет признаков остаточной опухоли, далее получают 2 модифицированных цикла HIT-SKK 2000.



Пациенты с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой получают IV и V циклы химиотерапии SKK только в том случае, если данные МРТ, проведённой через 2 недели после окончания III цикла не указывают на локальный рецидив и/или интракраниальное метастазирование. Это правило относится и к тем детям с десмопластической и экстенсивной нодулярной медуллобластомой, у которых данные МРТ, проведённой после III цикла указывали на возможность сохраняющейся опухоли, но это предположение не получило подтверждения при исследовании биопсийного материала, полученного при повторной операции.

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



Если после лучевой терапии по-прежнему сохраняется остаточная опухоль, можно не заканчивать терапию.

Показания к повторной операции:

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

Медуллобластома с метастазами, возраст 4-21 год MET- HIT 2000 – АВ4-М1 и MET- HIT 2000 – АВ4-М2-4 .

- Гистология: Медуллобластома

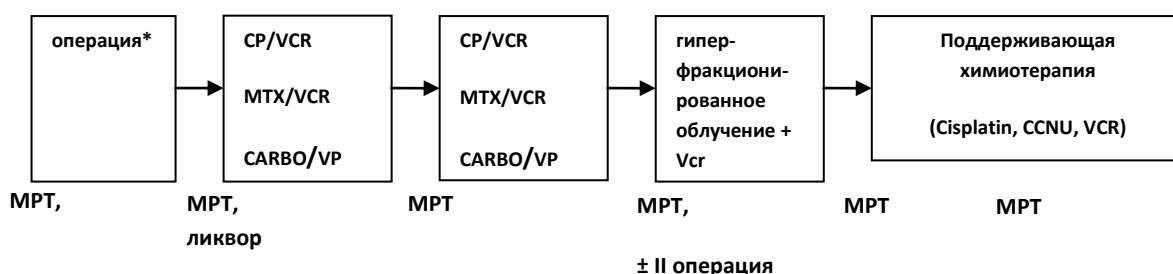
- Возраст: 4-21 год
- МРТ головного и спинного мозга: наличие метастазов (стадии М2/М3) и/или
- Ликвор: наличие клеток опухоли (М1 ^{подтвержденный}) и/или
- Дополнительная диагностика: экстракраниальные метастазы (М4) в костях, костном мозге, легких, лимфатических узлах.

Медуллобластома с метастазами только в ликвор (М1) без макроскопических метастазов, возраст 4-21 год МЕТ- НТТ 2000 – АВ4-М1



Пациенты старше 4 лет с медуллобластомой и единственным указанием на метастазирование в виде присутствия клеток опухоли в ликворе, определяемого при микроскопическом исследовании (М1) должны получать конвенциональное краниоспинальное облучение в дозе 35.2 Gy с дозой насыщения задней мозговой ямки до 55,0 Gy. Параллельно с облучением дети получают еженедельные введения винкристина. Вслед за этим проводят 8 блоков поддерживающей химиотерапии (Vincristin, CCNU и Cisplatin, дозы см. в схеме НТТ 2000-АВ4).

Медуллобластома с метастазами (М2-4), возраст 4-21 год МЕТ-НТТ 2000 – АВ4-М2-М4.



Облучение начинается приблизительно через 3 недели после окончания последнего элемента химиотерапии – после восстановления гемопоэза (**гранулоциты >1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**).

Пациенты получают гиперфракционированное облучение на краниоспинальную ось (по 1,0 Gy дважды в день с промежутком 6 – 8 часов до достижения суммарной дозы 40,0 Gy), после чего - облучение задней черепной ямки до кумулятивной дозы насыщения 60,0 Gy и уже после этого – насыщающее облучение ложа опухоли до кумулятивной дозы 68,0 Gy. Спинальные метастазы должны быть облучены до кумулятивной дозы 50,0 Gy, супратенториальные - 60,0 Gy (по возможности в трёхмерном формате - так называемая конформная техника). В случае изолированного церебрального метастаза или после облучения 54 Gy данные МРТ указывают на очевидную остаточную опухоль, можно

провести локальное облучение с насыщением до 72,0 Gy. Гиперфракционированное облучение не проводят у детей в возрасте от 4 до 6 лет - в основном из-за того, что для облучения им необходим наркоз или глубокая седация. Они получают конвенциональное конформное облучение головного и спинного мозга - ежедневная доза 1,6 Gy, по 5 раз в неделю, до достижения кумулятивной дозы 35,2 Gy. Вслед за этим проводится насыщающее облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Gy по пять дней в неделю до кумулятивной дозы 55,0 Gy. Супратенториальные и расположенные в спинальном канале метастазы облучают по 1,8 Gy 5 дней в неделю до кумулятивной дозы 49,6 Gy. Во время облучения пациенты еженедельно получают винкристин (НТ 2000-АВ4).

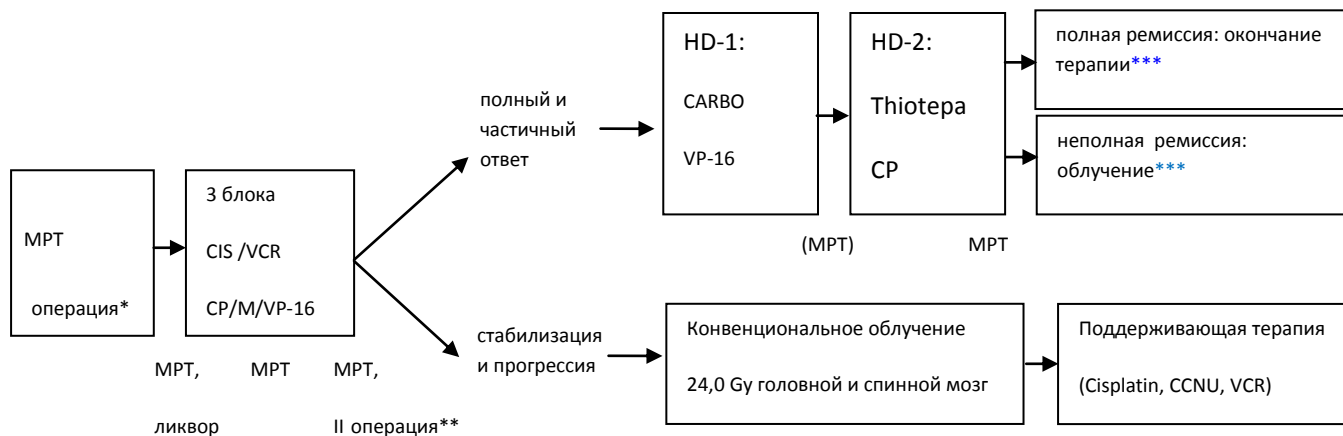
Через 6 недель после окончания облучения начинается **поддерживающая терапия** (Cisplatin, CCNU и Vincristin), **эти пациенты получают только 4 блока!** Контрольная МРТ должна быть проведена перед III блоком и через 6 недель после IV блока поддерживающей терапии. Если МРТ, проведенная после IV блока, указывает на сохраняющуюся остаточную опухоль, лечение заканчивать нельзя. Следующим его этапом может быть резекция, стереотактическое конформное облучение и/или альтернативная химиотерапия.

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

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

**Медуллобластома с метастазами (M1^{достоверный}), младше 4 лет
MET- НТ 2000 – BIS4 .**

- Гистология: медуллобластомы
- Возраст: менее 4 лет
- МРТ, краниальная и спинальная: метастазы (M2/M3) *и/или*
- Ликвор: клетки опухоли (M1^{достоверный}) *и/или*
- Дополнительные исследования: экстракраниальные метастазы (M4) в костях, костном мозге, лёгких, лимфатических узлах



HD-1: первый блок высокодозированной терапии

HD-2: второй блок высокодозированной терапии

*факультативная первичная операция

** см. рекомендации для повторной операции

*** точные критерии для проведения высокодозированной химиотерапии и облучения (в зависимости от ответа и статуса ремиссии) см. ниже в тексте. Поскольку в протоколе нельзя учесть все возможные обстоятельства, в каждом случае необходимо консультироваться с

Пациенты получают три блока индукционной терапии (Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid и Methotrexat внутривенно и внутривентрикулярно, с промежутками в 4 – 5 недель. Пациенты нуждаются в активном наблюдении из-за возможного развития токсических проявлений (миело-, нефро-, ототоксичность, мукозит, присоединение инфекций, выведение Mtx). У пациентов, которые из-за распространённого метастатического поражения находятся в достаточно тяжёлом состоянии, можно сначала отказаться от операции, если первичная опухоль не создаёт локальных проблем (сдавления ствола, нарушений динамики ликвора) и нет опасности синдрома вклинения.

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

Пациенты с хорошим ответом:

Только пациенты без признаков опухоли после первичной операции или как минимум с парциальным ответом со стороны всех объектов опухоли после III блока терапии индукции должны получать **тандемную высокодозированную терапию с ауто-ТГСК** (санацию ликвора без послеоперационной динамики со стороны других объектов опухоли нельзя считать достоверным ответом). Перед проведением высокодозированной терапии следует резецировать в максимально возможном объёме опухоль и метастазы. Подходящий момент для операции – после III блока терапии индукции. Мишенью тандемной (называемой также последовательной) высокодозированной терапии является костный мозг, который практически не получает лучевой нагрузки. В первом блоке HD-1 применяются Carboplatin и VP-16, во втором HD-2 - Thiotера и Cyclophosphamid. Перед забором стволовых клеток нужно убедиться в полной ремиссии, особенно у пациентов с инициальным поражением костного мозга. Если полную ремиссию

удалось получить только после высокодозированной химиотерапии, а также у пациентов, не получавших её, проводится **краниоспинальное облучение**.

Для пациентов с классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой, у которых полная ремиссия получена только после высокодозированной химиотерапии, облучение может оказаться полезным. При полной ремиссии, полученной ещё до высокодозированной химиотерапии, облучение не проводится. Пациенты младше 18 месяцев не получают облучения. Конвенциональное фракционированное облучение краниоспинальной оси проводится до кумулятивной дозы 24,0 Gy: 1,6 Gy по 5 х в неделю, затем доза насыщения задней черепной ямки до 54,6 Gy (5 раз в неделю по 1,8 Gy). Метастазы следует облучать до кумулятивной дозы 49,2 Gy – по 1,8 Gy 5 раз в неделю. Для насыщения супратенториальных метастазов следует по возможности пользоваться специальной компьютерной программой для конформного трёхмерного облучения (см. раздел 14). Облучение можно начинать после восстановления гемопоэза (**гранулоциты >1.000 в 1 мкл, тромбоциты > 100.000 в 1 мкл**).

Пациенты с плохим ответом

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

Для детей в тяжёлом состоянии может быть полезна **паллиативная терапия**, например топотекан per os (см. протокол диагностики и лечения опухолей ЦНС).

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

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ (КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ) ХИМИОТЕРАПИЯ НТТ 2000

Пациент: _____

Дата рождения: _____

Цисплатин
70 mg/ m² за 6
часов

Ломустин
75 mg/ m² per os

Винкрестин
1,5 mg/m² i.v.
(max 2 mg)

Винкрестин
1,5 mg/m² i.v.
(max 2 mg)

Винкрестин
1,5 mg/m² i.v.
(max 2 mg)

день 1

день 8

день 15

день 42

Спустя 6 недель после завершения облучения начинается лучевая терапия.

Условие для её начала - восстановление гемопоэза:

гранулоциты > 500/μl и тромбоциты > 100.000/μl

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

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ (КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ) ТЕРАПИИ НТТ 2000

данные	действия
Перед началом блока: лейкоциты < 2000/μl или нейтрофилы < 500/μl или тромбоциты < 100.000/μl	отложить начало терапии как минимум на неделю или до восстановления гемопоэза
После блока: лейкоциты < 500/μl или нейтрофилы < 50/μl и предшествующий сепсис	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m ²
при повторной нейтропении, несмотря на G-CSF	редуцировать дозу Cisplatin в следующем блоке до 50 mg/m ²
Тромбоциты < 30.000/μl и необходимость в трансфузиях	редуцировать дозу CCNU в следующем блоке до 50 mg/m ²

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

СКК 2000 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НТ

Е ПIS	Е ПIS/1	Е ПIS/2	Е IVS
	только циклы 1- 3	только циклы 1- 3	
Mtx 2 мг/сутки: интравентрикулярно в дни 1, 2, 3, 4, только в циклах 1- 3	Mtx 2 мг/сутки: интравентрикулярно в дни 1, 2, только в циклах 1- 3	Mtx 2 мг/сутки: интравентрикулярно в дни 1, 2, только в циклах 1- 3	Mtx 2 мг/сутки: интравентрикулярно в дни 1, 2, 3, 4, только в циклах 1- 3
Циклофосфамид 800 mg/ m²/сутки 1-часовое введ в дни 1, 2, 3 Месна 750 mg/ m²/сутки 24-часовое введ, в дни 1-4	Метотрексат 5 g/ m² 24-часовое введение Лейковорин 15 mg/ m² x 6 раз, каждые 6 часов старт с 42-го часа	Метотрексат 5 g/ m² 24-часовое введение Лейковорин 15 mg/ m² x 6 раз, каждые 6 часов старт с 42-го часа	Карбоплатин 200 mg/m²/сутки 1-часовое введение в дни 1, 2, 3
Винкристин 1,5 mg/ m² i.v. (max. 2 mg) в день 1	Винкристин 1,5 mg/ m² i.v. (max. 2 mg) в день 1	Винкристин 1,5 mg/ m² i.v. (max. 2 mg) в день 1	Этопозид 150 mg/ m²/день 30-минутное введение в дни 1, 2, 3
недели* 3 12 21 30 36	недели* 5 14 23 -----	и 7 16 25 -----	недели* 9 18 27 33 39

*количество недель после операции

Дата (число, месяц)

год: _____

_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	нет	нет	_____
_____	нет	нет	_____

Химиотерапия в постоперационный период:

14-ый день после операции = 1 день 1 цикла химиотерапии

На 14 день от начала Element IIS должна начаться химиотерапия по Element IIS/1, в этот же период возможно снижение тромбоцитов ниже 30.000/ μ . Поэтому перед началом Element IIS/1 необходимо оценить общий статус ребенка и гематологические показатели. Начало Element IIS/2 следует только после полной гематологической регенерации.

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

Гранулоцитах > 500/ μ Тромбоцитах > 80.000/ μ

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ: ХИМИОТЕРАПИЯ SKK

Модификация дозы препаратов Cyclophosphamid, Vincristin и Carboplatin в зависимости от возраста	
возраст младше 6 месяцев	2 / 3 дозы, рассчитанной на m^2
возраст от 7 до 12 месяцев	4 / 5 дозы, рассчитанной на m^2
возраст старше 13 месяцев	полная доза рассчитанная на m^2
Элементы II S (CP/VCR) и элемент IV S (CARBO/ETO)	
лейкоциты < 2000/ μ л или нейтрофилы < 500/ μ л или тромбоциты < 80.000/ μ л	Перенос начала блока до момента восстановления гемопоеза, но как минимум на 1 неделю
Элемент II S (CP/VCR)	
лейкоциты < 500/ μ л или нейтрофилы < 50/ μ л и тромбоциты < 80.000/ μ л и предшествующий сепсис в случае повторения в следующем цикле	в следующем цикле - обязательное профилактическое назначение препаратов G-CSF в следующем цикле химиотерапию в 3-й день не вводить
Элемент IV S (CARBO/ETO)	
лейкоциты < 500/ μ л или нейтрофилы < 50/ μ л и предшествующий сепсис в случае повторения в следующем цикле	в следующем цикле обязательное профилактическое назначение препаратов G-CSF в следующем цикле отменить химиотерапию в 3-й день
Элемент IV S (CARBO/ETO)	
Функция почек: креатинин сыворотки > 1,2 mg/dl* или превышает исходное значение в 1,5 раза и более, или превышает норму в 1,5 раза и более, или клиренс креатинина * < 80 ml/min x 1,73 m^2	пауза - 1 неделя
если восстановления не произошло	нефрологическая диагностика (например, радиологическая)
GFR > 60 ml/min x 1,73 m^2	редуцировать Carboplatin до 3 x 125 mg/ m^2

GFR < 60 ml/min x 1.73m ²	замена препаратов платины циклофосфаном (как в цикле EIPS)
Острота слуха (аудиометрия!): нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	редуцировать Carboplatin до 3 x 125 mg/m ²
в области 1-3 kHz > 30 db	замена препаратов платины циклофосфаном (как в цикле EIPS)
Элемент III S (hdMTX) - только в циклах 1 - 3! - проводится независимо от числа лейкоцитов.	
трансаминазы > 500 U/L	отложить начало цикла до достижения указанной величины
тромбоциты < 30000/μl	отложить начало цикла до достижения указанной величины

ТЕРАПИЯ ИНДУКЦИИ МЕТ-НТ 2000-BIS4

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

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

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

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

Облигатное введение G-CSF:

Дозы: 5 μg/kg подкожно (или внутривенно) в дни 6 – 13, затем пауза до 18-го дня (так как в 15-й день – внутривенное введение Mtx), затем возобновление введений в прежней дозе до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит

значения 500 в 1 мкл. Минимальный интервал между введением препаратов G-CSF в 13-й день и началом введения Mtx в 15-й день должен составлять 48 часов. Возобновление введений препаратов G-CSF с 18-го дня можно начинать только в том случае, если содержание Mtx в сыворотке составляет $<0.25 \mu\text{mol/l}$, в противном случае возобновление терапии G-CSF следует отложить до того момента, когда будет достигнута указанная концентрация $<0.25 \mu\text{mol/l}$.

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

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

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

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ: ТЕРАПИЯ ИНДУКЦИИ MET-НIT 2000 BIS4

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

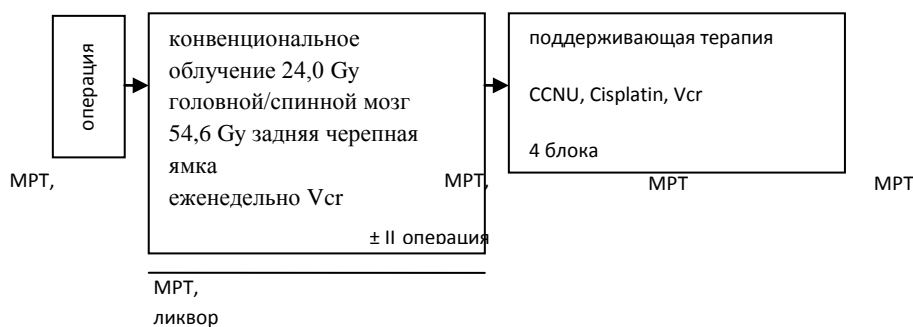
данные	действия
Гематологические параметры, необходимые для начала каждого блока - лейкоциты $2000/\mu\text{l}$ - нейтрофилы $500/\mu\text{l}$ - тромбоциты $80.000/\mu\text{l}$	отложить начало блока
Функция почек перед блоком: креатинин сыворотки $> 1,2 \text{ mg/dl}^*$ или превышает исходное значение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

GFR < 60 ml/min x 1.73m ²	отказ от дальнейшего применения препаратов платины
Острота слуха (аудиометрия!): нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	заменить Cisplatin на Carboplatin в дозе 12 mg/kg KG
в области 1-3 kHz > 30 db	отказ от препаратов платины
Функция печени: печеночная токсичность	Продолжение химиотерапии возможно только после нормализации содержания трансаминаз и билирубина. При появлении признаков вено-окклюзивной болезни показано немедленное назначение дефибротида
Острота слуха (аудиометрия!): нарушения слуха в области 1-3 kHz 16 - 30 db в области 4-8 kHz > 40 db	заменить Cisplatin на Carboplatin в дозе 12 mg/kg KG
в области 1-3 kHz > 30 db	отказ от препаратов платины
Функция печени: печеночная токсичность	Продолжение химиотерапии возможно только после нормализации содержания трансаминаз и билирубина. При появлении признаков вено-окклюзивной болезни показано немедленное назначение дефибротида

РЕЦИДИВЫ ВО ВРЕМЯ ХИМИОТЕРАПИИ НИТ SKK 2000

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

Рекомендации для лечения детей с локальным ранним или поздним рецидивом классической, анапластической и крупноклеточной медуллобластомой без инициальных метастазов, которые получали терапию по первой версии протокола НИТ2000-BIS4 без облучения, а также для детей с десмопластической или экстенсивной нодулярной медуллобластомой, которые также не получали облучения:



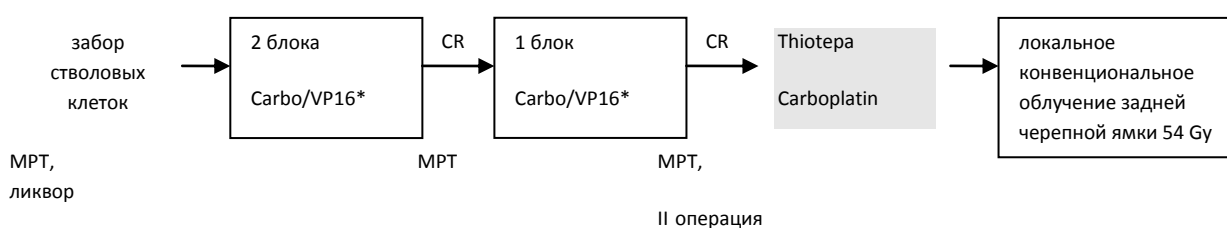
Дети старше трёх лет с прогрессией опухоли во время терапии или ранним рецидивом, которые инициально не получали облучения, после резекции опухоли должны быть немедленно облучены. Для этого нужно использовать конвенциональное фракционированное облучение краниоспинальной оси до кумулятивной дозы 24,0 Gy (спинной и головной мозг) - фракциями по 1,6 Gy 5 раз в неделю, затем - насыщение задней черепной ямки – до кумулятивной дозы 54,0 Gy (5 x 1,8 Gy в неделю) (см. раздел 14, таблицу 3/2). Во время облучения дети получают еженедельные введения Vcr, а затем, через 6 недель, 4 блока

поддерживающей терапии (CCNU, VCR, Cisplatin). У детей, хорошо переносящих поддерживающую терапию (наибольшее значение здесь имеют нарушения слуха), возможно продление поддерживающей терапии (максимум - 6 блоков).

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

Поздний (≥ 6 месяцев после окончания химиотерапии) рецидив.

Лечение этих детей начинается с химиотерапии; вопрос об операции следует решать в зависимости от ответа на неё. При локальном позднем рецидиве необходимо предпринять повторную попытку высокодозированной терапии. Тем не менее, высокодозированная химиотерапия с ауто-ТГСК должна проводиться только в том случае, если получен хороший ответ (полный или частичный) после 2 блоков Carbo/VP16 и полный или очень хороший частичный ответ (редукция 2/3 опухоли) после третьего.



После восстановления гемопоэза следует конвенциональное фракционированное облучение задней черепной ямки - по 1,8 Gy 5 дней в неделю до 54,0 Gy.

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

Метастазы (M1-M4) во время или после химиотерапии

Поскольку такие дети при помощи конвенциональной терапии вылечены быть не могут, то независимо от возраста они должны получать высокодозированную химиотерапию - **МЕТ-НТ 2000-BIS4**.

Рецидив после SKK-терапии и локального облучения

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НТ 2000 Карбоплатин (CARBO)

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

Токсичность: зависит от дозы, существует риск кумулятивной миелосупрессии (тромбоцитопения через 15 - 21 дней); тошнота и рвота; нефро-, нейро- и

ототоксичность менее выражены, чем у; изредка – анафилактические реакции; восполнять потери магния нужно так же, как при применении цисплатина.

Цисплатин (DDP)

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

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

Винкристин (VCR)

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

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

Циклофосфамид (CP)

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

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

Этопозид (VP-16)

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

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

Ломустин (CCNU)

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

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

Метотрексат, в/в введение (hdMTX)

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

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

Метотрексат, интравентрикулярные введения (MTX i.ventr.)

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

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

Поддерживающая химиотерапия НГТ 2000

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

Блок №:

I			

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

Cisplatin (цисплатин)	70 мг/м² в	=	мг
	в 70 мл/м² NaCl 0,9% , вводить 6 часов параллельно с инфузией, старт через 6 часов после начала гидратации, перед стартом:	=	мл
Маннит 20% раствор	40 мл/м ² струйно	=	мл

CCNU (ломустин)	75 мг/м ² per os	=	МГ
Vcr (винкристин)	1,5 мг/м ² в/в струйно (max. 2 mg)	=	МГ
При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): манит 20% 40 мл/м ²		=	МЛ
При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в		=	МГ
Антиэметики (Ондем 5мг/м ²)		=	МГ
Завершающая инфузия: 2400 мл/м ² за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)		=	МЛ
+ 2,0 мл KCl 7,45% на 100 мл раствора		=	МЛ
+ 2,6 мл Са глюконат 10% на 100 мл раствора		=	МЛ
+ 1,2 мл MgSO4 20% на 100 мл раствора		=	МЛ

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

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

День 1:

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

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

Дни 1, 2 и 3:

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

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

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

Инфузия: 3000 мл/м ² за 24 часа (глюкоза 5% + NaCl 0,9% = 1:1)	=	МЛ
+ 250 mg Mesna на 1000 мл	=	МЛ
+ 30 ml KCl 7,45% на 1000 мл	=	МЛ

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

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

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

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

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

Пациент: _____ дата рождения: _____

Масса тела: _____ кг. Длина тела: _____ см. Площадь поверхности: _____ м²**День 1: Vincristin + HD-Methotrexat**

Vcr (винкристин)	1,5 мг/м² в/в (максимум 2,0 мг)	=	МГ
Mtx (метотрексат)	5000 мг/м² в/в	=	МГ
	(после защелачивания мочи* до pH ≥ 7,0)	=	МГ
	1/10 дозы Mtx вводить 30 минут	=	МГ
	в 60 мл/м ² глюкозы 5%	=	МЛ
	9/10 дозы Mtx вводить 23½ часа	=	МГ
	в 3000 мл/м ² глюкозы 5% + NaCl 0,9% = 1:1	=	МЛ
	+ 60 мл соды 8,4% на 1000 мл	=	МЛ
	+ 30 мл KCl 7,45% на 1000 мл	=	МЛ

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

LCV (лейковорин)	15 мг/м² в/в (10 мг = 20 мл)	=	МГ МЛ
Часы: 42, 48, 54, 60, 66, 72	15 мг/м² per os (1 таблетка = 15 мг)	=	МГ таблеток

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

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

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

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

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

При выделении < 2/3 введённого (за 6 часов): фуросемид 0,5 мг/кг в/в	=	МЛ
При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в	=	МГ
Антиэметики (ондем 5мг/м2)	=	МГ

Концентрация метотрексата и лейковорин НИТ-SKK 2000**Правила введения лейковорина (LCV) в зависимости от концентрации метотрексата (Mtx-Spiegel)**

Час	Нормальное значение Mtx-Spiegel	доза LCV (мг/м ²)
24	< 150	

36	< 3	
42	≤ 1	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,25	15

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

Отклонения от нормальных значений содержания метотрексата.

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

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

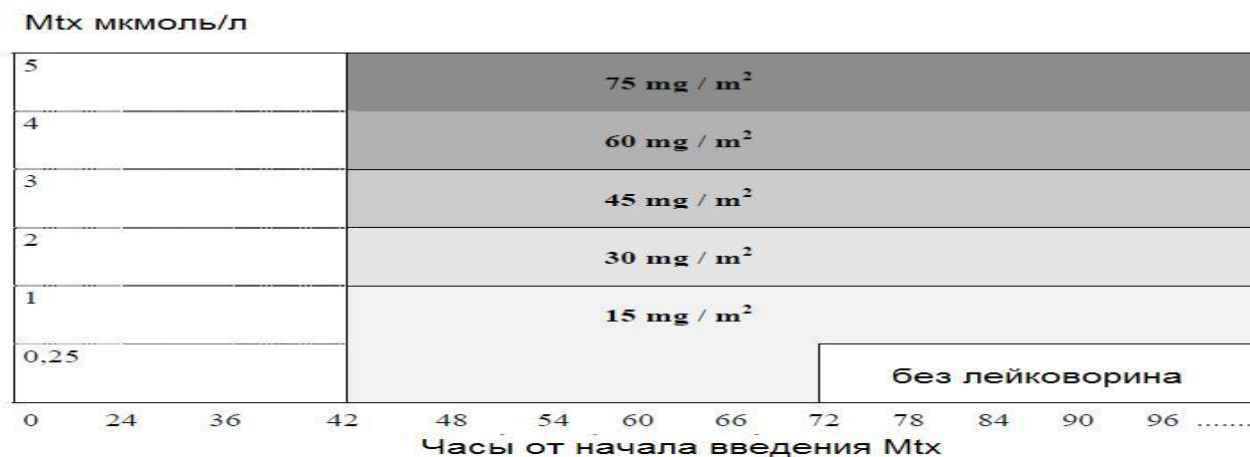
$$\text{Лейковорин [mg]} = \text{концентрация Mtx [\mu\text{mol/l}]} \times \text{масса тела [kg]}$$

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

- защелачивание мочи до значений $\geq 7,0$ следует форсировать путём увеличения объёма инфузии до 4500 мл/м²/сутки, строго соблюдая баланс жидкости;
- при снижении показателя pH мочи до значений < 6,0: сода (1 ммоль/кг) + дистиллированная вода (1ml/kg), вводить в течение 30-60 минут;
- продолжать измерение Mtx-Spiegel и введение LCV каждые 6 часов до тех пор, пока Mtx-Spiegel не снизится до 0,25 µmol/l.

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

Диаграмма 1: доза лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата



Состояния возникшие при выведении метотрексата почками

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

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

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

При нарушении экскреции метотрексата его концентрацию в сыворотке можно достаточно быстро и эффективно снизить при помощи назначения карбоксипептидазы (CPD-G2). Этот бактериальный фермент быстро гидролизует Mtx до формы неактивного метаболита (DAMPA: 2,4-диамино-N10-метилптерозиновую кислоту). Необходимо помнить, что CPD-G2 не проникает через гемато-энцефалический барьер.

Элемент IV S : Карбоплатин / Этопозид НТ-SKK 2000

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

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

Дни 1, 2, 3 и 4: интравентрикулярные введения Mtx, см. А.2.3**NB: см. рекомендации по терапии, модификации дозы в зависимости от возраста и проявлений токсичности, а также по сопроводительной терапии!**

При повышении внутричерепного давления до или во время химиотерапии: дексаметазон 0,15 мг/кг в/в	=	МГ
Антиэметики (ондем 5 мг/м2)	=	МГ

Модифицированная терапия индукции MET-HIT 2000-BIS4

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

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

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

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

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

Облигатное введение G-CSF:

Дозы: 5 µg/kg подкожно (или внутривенно) в дни 6 – 13, затем пауза до 18-го дня (так как в 15-й день вводится Mtx внутривенно, затем возобновление введений в прежней дозе до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит значения 500 в 1 мкл. Минимальный интервал между введением препаратов G-CSF в 13-й день и началом введения Mtx в 15-й день должен составлять 48 часов. Возобновление введений препаратов G-CSF с 18-го дня можно начинать только в том случае, если содержание Mtx в сыворотке составляет <0.25 µmol/l, в противном случае возобновление терапии G-CSF следует отложить до того момента, когда будет достигнута указанная концентрация <0.25 µmol/l. **Лейковорин необходимо начинать вводить с 36-го часа от начала введения Mtx:** 6 введений каждые 6 часов, дальнейшие введения – по содержанию Mtx в сыворотке (см. диаграмму). **Минимальный интервал между блоками составляет 4 недели (день 29 = день 1).** При неполном восстановлении клинического состояния или лабораторных данных (опасность печёночной токсичности и вено-окклюзивной болезни) интервал должен составлять не менее 5 недель (день 36 = день 1); необходимо постоянное внимательное наблюдение и контроль лабораторных параметров. После I блока необходимо произвести забор стволовых клеток: доза G-CSF с I дня восстановления лейкоцитопоза увеличивается до 10 µg/kg/стуки, его нужно вводить либо внутривенно длительным введением (в течение 24 часов), либо дважды в день по 5 µg/kg подкожно или внутривенно.

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

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

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

ДЕНЬ 1:

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

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

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

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

ДНИ 2 и 3:

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

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

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

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

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

через 24 часа после окончания введения CP (циклофосфамида)

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ.**Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ)**

При разрушении опухолевых клеток образуются:

- продукты окисления пуриновых оснований ксантин, гипоксантин и мочевая кислота;
- калий;
- фосфат.

1. Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

2. Ксантин и гипоксантин более растворимы, чем мочевая кислота, однако при превышении порога растворимости также могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует

фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы.

3. В щелочной среде растворимость ксантина и мочевой кислоты намного выше, чем в кислой, однако щелочная среда благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при $pH > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

4. При повышении уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина перед началом циторедуктивной терапии, их нормализация должна быть проведена немедленно, начало противоопухолевой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

5. Главным мероприятием в процессе коррекции метаболических показателей является инициирование и поддержание высокого диуреза - $100-250 \text{ мл/м}^2/\text{ час.}$, если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

6. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии и применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин при гипоальбуминемии, допамин 2.5 мкг/кг/мин) добиться не удастся, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго-/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие спонтанной тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

7. Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли (СОЛ). Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, угрожающее состояние может развиваться в течение ближайших часов.

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.

Инфузионная терапия:

- Объем = $3000-5000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$.
- 5% раствор глюкозы \leftrightarrow 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
- Удельная плотность мочи < 1010 .
- Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием, с потоотделением, по дренажам – при наличии асцита/плеврита
- Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки, у детей младшего возраста 4 р/сут
- При недостаточном мочеиспускании - лазикс $1-10 \text{ мг/кг}$ в сутки внутривенно или инфузией, при необходимости - допамин $3-5 \text{ мкг/кг/мин}$.
- Инициальная инфузия не должна содержать калия, желательна умеренная гипокалиемия ($3-3,5 \text{ ммоль/л}$)

- Защелачивание мочи: р-р соды (NaHCO_3) 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
- Регулирование необходимого объема NaHCO_3 соответственно рН мочи
- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

Лабораторный контроль каждые 6-12-24 часа: биохимический анализ крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

При гиперурикемии:

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки.
- стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.
- При появлении в доступности разбуриказы последняя назначается всем больным перед началом циторедуктивной фазы.

При гиперкалиемии - при $\text{K}^+ > 6$ ммоль/л: подготовить пациента к гемодиализу

- как неотложное мероприятие: глюкоза - 1г/кг + инсулин 0,3 Е/кг инфузией свыше 30 минут: это приводит только к перераспределению K^+ внутрь клетки, а через 2 - 4 часа уровень K^+ возвращается к исходному. Следовательно, получается только выигрыш времени для подготовки к гемодиализу.
- при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + Р-р NaHCO_3 - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.

при $\text{K}^+ > 7$ ммоль/л: - гемодиализ! если есть техническая возможность

При гиперфосфатемии ($\text{P}^{++} > 1,5$ $\mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки.
- рН мочи не должен быть более 7,0!
- назначить aluminium hydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи).
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (мониторировать из-за опасности брадикардии).
- если фосфат > 10 мг/100 мл (5 $\mu\text{mol/l}$) или фосфат кальция $> 6,0$ ммоль/л - срочно! гемодиализ!

При гипокальциемии: Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии :

- глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии);
- контроль концентрации Mg^{++} ! При гипомagneзиемии: коррекция магния - 0,2-0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

При олиго-/анурии: отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ в час

“Обычное” определение $< 5 \text{ мл/м}^2$ в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание, особенно K^+ , при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости.

- УЗИ: обструкция мочевыводящих путей?
 - инфильтрация почек?
- Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочева кислота, фосфат
- моча: кристаллы уратов? кристаллы фосфата кальция?
- терапия: гемодиализ, самое позднее при подъеме $\text{K}^+ > 6 \text{ mmol/L}$.

Показания к гемодиализу

- $\text{K}^+ > 7 \text{ mmol/L}$ или подъем $> 6 \text{ mmol/L}$ несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат $> 10 \text{ мг/100 мл}$ (5 ммоль/л) или продукт $\text{Ca} \times \text{P} > 6,0 \text{ ммоль/л}$
- отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ в час
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти больных в период проведения интенсивной ПХТ, особенно в индукции.

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать (если есть возможность):

- бактериологическое исследование экссудатов, если они есть
- серологические (вирусологические) исследования на CMV, Гепатиты В,С, (D), ВИЧ, ЭБВ
- определение С-реактивного белка (количественное).
- При нарастании показателей трансаминаз:
- провести серологические (вирусологические) исследования для исключения вирусных гепатитов: CMV, А, В, С, ЭБВ

Профилактика инфекций:

- котримоксазол (бисептол, бактрим, септрим) 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания блока химиотерапии. Во время проведения курсов, содержащих метотрексат, препарат не дается

Личная гигиена:

- Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта любыми дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина $0,05\%$ или раствором Braunol, Gel Clair, Betaisodon, Гексорал, Йодиол (Повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или Стопангин), Кафасол,

- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами
- Профилактика запоров и пареза кишечника: необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации; при запорах лактулёза per os 5-15 мл x 3 раза в день (или другие слабительные препараты). Очистительная клизма - в исключительных случаях, особенно у больных в состоянии аплазии.
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бетадина.

При появлении признаков стоматита – к базовой терапии необходимо добавить Дифлюкан (Флюконазол) 4-5 мг/кг в день и Ацикловир 250 мг/м² x 3 раза в день в/в.

При появлении дефектов слизистой полости рта:

- исключить использование зубных щёток;
- при развитии распространённого некротического стоматита показана системная противогрибковая и антибактериальная (а/б) терапия;
- при открытых повреждениях **не использовать** гексидин (Hexidin), (Гексорал) - тормозит заживление;
- системное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков
- полоскание с обезболивающими растворами, например Лидокаин 2%/р-р пантенола 2% 1:1:1; Gel Clair, осторожно у детей младше 3 лет (опасность угнетения гортанного рефлекса и аспирации);

Профилактика запоров. Контроль стула.

Деконтаминация кишечника проводится по выбору стационара, возможен отказ от деконтаминации. Деконтаминация (превентивная терапия) рекомендуется при инициальных поражениях кишечника.

- для селективной деконтаминации кишечника – ципрофлоксацин в дозе 20 мг/кг в сутки на весь период химиотерапии;
- для профилактики грибковых инфекций:
- - нистатин - детям до 3-х лет по 500 тыс. ЕД. 4 раза в день;
- детям старше 3-х лет 1 млн. ЕД 4 раза в день на весь период химиотерапии, возможно также назначение дифлюкана (флюконазол) по 5 мг/кг per os;

Для снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в условиях медикаментозно-индуцированной цитопении показано своевременное назначение КСФ:

- после проведения высокодозной химиотерапии: граноцит (филграстим) или неупоген 5 мкг/кг\сутки, п.к. с 3-5-го дня после окончания курса ПХТ и до восстановления гемопоэза;
- при аплазии кроветворения во время септических осложнений;

- в посттрансплантационном периоде.

Ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья;

Обработка кожи (душ, обтирание влажными салфетками);

Обязательно соблюдать личную гигиену всем, ухаживающим за больным – родителям и посетителям, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

Лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) считается однократное повышение температуры тела $> 37,9^{\circ}\text{C}$, длительностью более часа или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38°C . Высокий риск фатального исхода инфекции, лихорадка у пациента с нейтропенией, развившейся в ходе миелосупрессивной ПХТ, расценивают как наличие инфекции, что диктует немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии и проведение обследования с целью уточнения характера инфекции.

Клинико-лабораторные мероприятия при нейтропенической лихорадке включают: определение С-реактивного белка в сыворотке в динамике количественным методом, повторные бактериологические исследования:

- культура крови из катетера (аэробы, анаэробы, грибы), забор крови из периферической вены не рекомендуется;
- бактериологическое исследование очагов инфекции;
- посев мочи из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*);
- рентгенография грудной клетки недостаточна, объективная оценка возможна только при КТ исследовании;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости при наличии абдоминальной симптоматики или увеличении печени и селезенки, по показаниям КТ, инвазивные исследования;
- БАЛ при респираторных нарушениях.

Антибактериальная терапия по показаниям

стартовая комбинация должна включать бета-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином. Приемлемы следующие сочетания: цефтазидим+амикацин, тазоцин+амикацин или цефепим+амикацин; монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть редким исключением.

- при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать: результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении;
- предшествующий курс химиотерапии, инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность.

Наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные:

- артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика → немедленно меропенем (или имипенем/циластатин) +амикацин +ванкомицин;

- длительно стоящий ЦВК и лихорадка после его промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы → ванкомицин уже в стартовой комбинации;
- клиника энтероколита с диареей: к инициальной комбинации – ванкомицин р.о. 20 мг/кг в сутки. Возможно назначение метронидазола (р.о. и/или в/в);
- тяжелый стоматит с воспалительными изменениями дёсен → пенициллин, клиндамицин в сочетании с бета-лактамом или меропенем (имипенем);
- характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии → амфотерицин (фунгизон), вориконазол, кансидас;
- при инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассмотреть вопрос о назначении линезолида (Зивокс).

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры.

Адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина, заместительная терапия.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении и полного разрешения всех инфекционных очагов.

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и провести биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии, которые купируются промедолом и анальгетиками. При нарушении функции почек необходимо применять вориконазол, кансидас, липидные формы амфотерецина В.

При развитии симптомов пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis carinii*) (очень редко при проведении профилактики бисептолом), доза бисептола должна быть увеличена до 20 мг/кг/день по триметоприму в 2-4 введения/ день в/в капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается соответствующая антимикробная терапия.

Коррекция антимикробной ретапии – по результатам микробиологических исследований.

Профилактика поражений ЖКТ

Рекомендуется при проведении блоков ПХТ: либо H_2 – блокаторы (фамотидин), либо ингибиторы протонной помпы (омепразол). В перерывах ПХТ антацидную терапию применять только при наличии клинических показаний.

ТАКТИКА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

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 $< 10\ 000/\text{мкл}$.

Количество переливаемой тромбомассы - 1 доза на 10 кг веса (1 доза - 0,5 - 0,7 x 10^{11} 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)

Трансфузия эритрономассы:

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

Энтеральное и парентеральное питание у детей

Поддержание хорошего нутритивного статуса является важной частью поддерживающей терапии у детей получающих химиотерапию. Пациенты, получающие полный объем питания, хорошо переносят лечение.

Причиной нутритивных проблем у онкологических пациентов:

- снижение аппетита;
- тошнота и рвота;
- мукозиты слизистой ротовой полости;
- извращение вкуса;
- сухость в ротовой полости, вследствие снижения секреции;
- мальабсорбции и диарее;
- запоры;
- отвращение к пище;

- стероидная терапия.

Оральное питание проводится энергетическими и протеиновыми напитками (молочные йогурты, соки, витаминные и минеральные добавки).

Энтеральное питание показано детям, которые потеряли больше 10% массы тела, также пациентам с большими опухолевыми «массами». Проводится через назогастральный зонд, при необходимости показана гастростомия. Преимущество энтерального питания, возможность продолжения кормления в домашних условиях, обученными родителями.

Парентеральное питание является вариантом выбора, ввиду длительного пребывания в стационаре и наличия центрального венозного доступа.

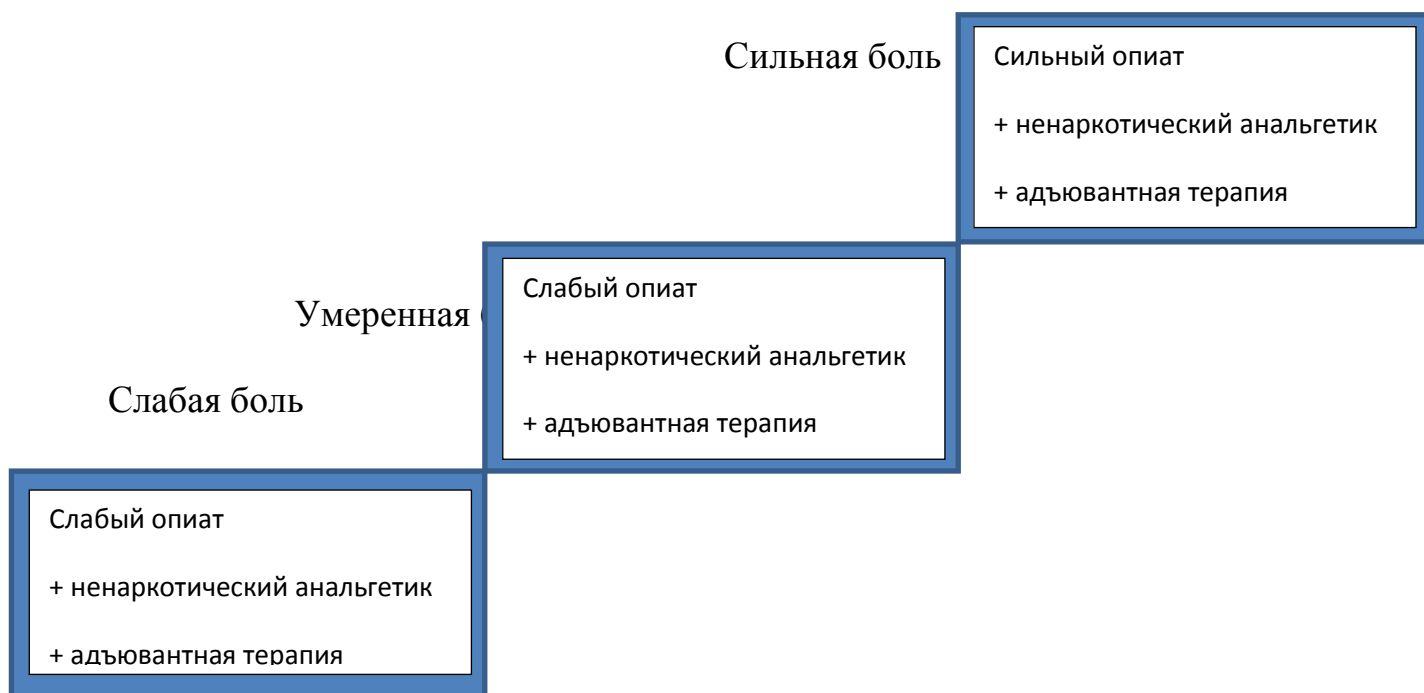
Выбор и назначение парентерального питания, проводится коллегиально с диетологами, реаниматологами и онкологами.

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии.

Адекватная аналгезия:

Для купирования болевого синдрома используются разные подходы.

Трехступенчатая система обезболивания при раке, рекомендуемая ВОЗ.



Слабая боль – ненаркотические анальгетики/коанальгетики:

Парацетамол (ацетоминофен) 20мг/кг.

Умеренная боль – слабый опиат:

Кодеин 0,5-1мг/кг, Промедол 0,1мл/год жизни.

От слабой до умеренной боли:

Трамадол 1-2мг/кг.

Сильная боль – сильные опиаты:

Морфин 0,08-0,2мг/кг.

Коанальгетики:

- кортикостероиды (Дексаметазон 4-20мг*4р/сутки);

- антидепрессанты (Амитриптилин 0,2-0,5мг/кг);
- противосудорожное средство (Карбамазепин 5-20мг/кг);
- спазмолитическое средство (Дротаверин 20-40мг*3р/сутки);
- НПВС (Ибупрофен 5-10мг/кг).

Адьювантная терапия, контроль за побочными эффектами:

- слабительное (Гутгалакс по 2,5-10мг/сутки);
- противорвотное (Галоперидол 0,025-0,05мг/кг/сутки).

Психотропные препараты:

- транквилизаторы (Диазепам 3-5мг/кг);
- антидепрессанты (Амитриптилин 0,2-0,5мг/кг).

Коррекция терапии при токсичности химиопрепаратов

- Инфузионная терапия: глюкоза 5% и NaCl 0,9% 3000 мл на м², коррекция электролитов, контроль диуреза во время курсов высокодозной ПХТ, таких как BEAM, IEP, deа BEAM.
- Для предотвращения развития стероидного гастрита и язвы – назначаются антацидные препараты (альмагель, маалокс), в тяжелых случаях развития эрозивного поражения – возможно назначение короткого курса H₂-блокаторов (ранитидин, фамотидин) или сайтотека в возрастных дозах.
- Купирование тошноты, рвоты, связанной с применением прокарбазина, циклофосфана, высоких доз цитозара, с помощью антиэметиков: NT5 – антогонисты ондасетрон (зофран, эмесет) 0,45 мг/кг в сутки, гранисетрон (китрил) 0,04 мг/кг в сутки, трописетрон (навобан) 0,2 мг/кг в сутки.
- При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин.
- При назначении адриамицина максимально допустимая кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м².
- При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды.
- При применении блеомицина и кармустина могут быть явления легочной токсичности, сопровождаемые интерстициальным пульмонитом с кашлем и одышкой, что необходимо учитывать при специфическом поражении легочной ткани.
- При использовании высоких доз циклофосфана, голоксана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана. Режим и доза указаны в прил.
- При применении ломустина (CCNU) возможны тошнота, рвота, нарушение функции печени и почек. Основная и наиболее тяжелая токсичность связана с кумулятивным характером подавления функции костного мозга с развитием

длительной аплазии кроветворения, что требует тщательного соблюдения правил противоинфекционной профилактики.

Лучевая терапия

Планируемый объём облучения:

- краниоспинальная ось;
- задняя черепная ямка;
- область первичной локализации опухоли;
- солидные метастазы (доза насыщения);
- расширенный регион опухоли (НТ 2000-BIS4)

Краниоспинальное облучение локального объёма опухоли и облучение спинного мозга при медуллобластоме применяется с лечебно-профилактической целью.

Гиперфракционированная ускоренная лучевая терапия является наиболее оптимальным методом ЛТ.

Сроки проведения лучевой терапии

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

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

Продолжительность облучения

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

Паузы в облучении

Допустимо увеличение общего времени облучения на 2 недели - в том случае, если оно проводится 4 раза в неделю вместо запланированных 5. В случае развития миелосупрессии со снижением числа лейкоцитов до значений $> 1000/\mu\text{l}$ необходимо назначение препаратов G-CSF.

В том случае, если необходимы заместительные трансфузии, перерыв в облучении может быть только в том случае, когда требуется 2 и более трансфузии в течение 4 дней или 3 и более - в течение 8 дней.

Лучевая терапия может быть возобновлена, если количество тромбоцитов превышает 50.000/ μ l.

Общая доза / фракционирование

Гиперфракционирование: суточная доза /доза 1 фракции

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

Конвенциональное облучение нейроаксиса при неметастатической медуллобластоме (не крупноклеточной и не анапластической) детям старше 4 лет проводится в дозе 1,8 Гр по 5 раз в неделю – до достижения СОД 23,4 Гр. Облучение задней черепной ямки в дозе 1,8 Гр проводится 5 раз в неделю до достижения СОД 54,0 Гр.

Конвенциональное облучение нейроаксиса при медуллобластоме с остаточной опухолью в возрасте от 18 месяцев до 47 месяцев проводится в дозе 1,6 Гр по 5 раз в неделю до достижения СОД 24Гр.

Конвенциональное локальное облучение при медуллобластоме без метастазов у детей младше 4 лет проводится в области опухоли в дозе 1,8Гр по 5 раз в неделю до достижения СОД 54,0Гр.

Конвенциональное облучение при неметастатической крупноклеточной или анапластической медуллобластоме, как и при медуллобластоме с изолированным ликворным (M1) метастазами у пациентов старше 4 лет, проводится в дозе 1,6 Гр по 5 раз в неделю до достижения СОД 35,2 Гр на нейроаксис и в дозе 1,8Гр по 5 раз в неделю до достижения СОД 55 Гр на область опухоли

При медуллобластоме M2-M4 СОД составляет 40,0 Гр, облучение проводится в дозе 1 Гр*2раза в день, 5 дней в неделю; доза облучения ЗЧЯ СОД составляет 60,0 Гр; доза расширенного региона опухоли СОД 68,0Гр;

При медуллобластоме M0 младше 4 лет на остаточные метастазы спинальная доза составляет 50 Гр, краниальная СОД 68 Гр.

ПЛАНИРОВАНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ПЛАНИРУЕМЫЙ ОБЪЕМ ОБЛУЧЕНИЯ, ОБЩАЯ ДОЗА И ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ)

Планирование конвенционального фракционированного краниоспинального облучения, насыщения задней черепной ямки и первичного региона опухоли.

**Пациенты без метастазов (M0), возраст от 4 лет до 18 ЛЕТ,
Гистология КРОМЕ анапластического и крупноклеточного варианта.**

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

Планирование конвенционального фракционированного локального облучения расширенного региона опухоли.

Первичная терапия: классическая, анапластическая и крупноклеточная медуллобластома (M0) после 3 курсов SKK химиотерапии; десмопластическая и экстенсивно-нодулярная медуллобластома с остаточной опухолью после 3 курсов SKK-химиотерапии.
Возраст пациентов от ≥ 18 месяцев до < 4 лет.

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

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

Планирование краниоспинального облучения с насыщением задней черепной ямки.

Терапия раннего (менее 6 месяцев после окончания лечения, состоявшего только лишь из химиотерапии без облучения) локального рецидива без высокодозированной химиотерапии, возраст пациентов от ≥ 18 месяцев до < 4 лет.

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

			(задняя черепная ямка)	
--	--	--	---------------------------	--

Планирование конвенционального локального облучения задней черепной ямки у больных с локальным рецидивом (развившимся более чем через 6 месяцев после окончания лечения, состоявшего только лишь из химиотерапии без облучения) и после высокодозированной химиотерапии.

Пациенты без метастазов (M0), возраст от ≥ 18 месяцев до < 4 лет.

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

План гиперфракционированного краниоспинального облучения и насыщения задней черепной ямки и метастазов:

Пациенты с метастазами (MET-НТ 2000 АВ4-М2-4), возраст от 4 лет до 21 года.

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

* MRT обследование после достижения кумулятивной дозы 54 Gy;

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

Планирование краниоспинального облучения и насыщения задней черепной

ямки, первичного региона опухоли и метастазов при:

- отсутствии предшествовавшего гиперфракционированного облучения;
- медуллобластоме М1 (изолированное метастазирование в ликвор) у пациентов в возрасте от 4 лет до 18 лет

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

Планирование краниоспинального облучения и насыщения задней черепной ямки и метастазов у детей младше 4 лет

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

* при распространённом метастазировании необходима консультация с руководителем исследования.

Планируемый объём/техника облучения

- **Техника „шлема“:**

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

- **Спинальное поле облучения:**

Спинальный канал облучают при помощи отдельных прямых дорзальных полей. Эти поля должны быть шириной около 5 – 6 см (без дополнительного расширения в сакральной области), и распространяться от каудального отдела обоих краниальных полей облучения до 2-го сакрального сегмента. У старших подростков длина указанных полей может не полностью покрыть протяжённость спинального канала; в таком случае нужно дополнительно облучить спинальный канал с 2 дорзальных полей. Определение нижней границы и ширины полей облучения в области дурального мешка должно основываться на данных МРТ (проведённой во время диагностики и определении стадии) со страховочным отступом 1,0 см.

- **"Стыковка" полей:**

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

- **Насыщение задней черепной ямки:**

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

- **Насыщение первичного региона опухоли (инфратенториальное расположение):**

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

- **Насыщение супратенториального первичного региона опухоли:**

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

- **Насыщение интрацеребральных метастазов:**

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

- **Насыщение спинальных метастазов:**

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

- **Спецификация дозы (ICRU-50):**

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

- **Укладка пациента для краниоспинального облучения:**

Наибольшее внимания требует правильная укладка пациента – для достижения точного и воспроизводимого эффекта. Физиологические колебания оси позвоночника должны быть скомпенсированы. Во время облучения пациент

должен лежать на животе лицом вниз на специальном столе. Для того, чтобы надёжно фиксировать передний отдел черепа, верхнюю часть туловища - вплоть до средне трети голеней – изготавливаются специальные муляжи.

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

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

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

Во время облучения могут развиваться симптомы повышения внутричерепного давления – головная боль, тошнота, рвота. Эти проявления могут быть: нивелированы или полностью купированы при помощи назначения низких доз дексаметазона (например, 3 x 1 mg/m²/сутки). В течение нескольких недель или месяцев после облучения у ребёнка может развиваться синдром сомнолентности и апатии, которые могут сопровождаться изменениями на ЭЭГ, но чаще всего они являются полностью обратимыми. Облучение черепа сопровождается алопецией, которая особенно выражена в зонах насыщения, и иногда рост волос восстанавливается не полностью. Умеренный лучевой дерматит и покраснение кожи быстро купируются регулярным нанесением пудры и крема, препятствующих зуду кожи.

- **Контрольные исследования во время лучевой терапии:**

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

При числе лейкоцитов ниже 1-10⁹/л или тромбоцитов ниже 50тыс. лучевая терапия должна прерываться, пока не будут восстановлены необходимые границы.

- **Контроль качества лучевой терапии:**

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

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

Другие виды лечения: нет.

б) Показания для консультации узких специалистов:

- Консультация диетолога – коррекция питания;
- Консультация реаниматолога - коррекция интенсивной терапии;

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

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

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

8) Индикаторы эффективности лечения:

- купирование неврологической симптоматики;
- регрессия остаточной опухоли;
- отсутствие рецидива образования;
- стабилизация общего состояния.

9) Дальнейшее ведение:

Заключительное обследование спустя 6 недель после окончания терапии

Все пациенты через 6 недель после окончания терапии должны быть полностью обследованы для подтверждения статуса ремиссии и оценки синдрома резидуальных повреждений. Нижеперечисленные исследования возможно проводить в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях.

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

Краниальная МРТ – для динамической оценки ответа на терапию;

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

Цитология ликвора – является обязательным, если при первичной диагностике было выявлено наличие клеток опухоли в ликворе, а также у всех пациентов, не получавших спинального облучения;

Нейропсихологическое обследование:

- окулист: острота зрения, поля зрения, преломляющие среды (осмотр при помощи щелевой лампы), глазное дно;
- Аудиограмма;
- ЭЭГ (рутинное, трехчасовое видеомониторирование);
- Вызванные потенциалы.

Нейроэндокринная диагностика:

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

Нефрологическая диагностика:

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

Дополнительные исследования:

- Общий клинический анализ крови (развернутый) – ввиду длительной цитопении и риска по геморрагическому синдрому после проведенной терапии;
- Сыворотка: кальций, магний, трансаминазы, гамма-ГТП, ЛДГ, щелочная фосфатаза;
- R грудной клетки, пункция костного мозга и/или скintiграфия скелета – если при инициальной диагностике были обнаружены метастазы.

План обследований пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении:

	I и II год после окончания терапии	III – V год после окончания терапии	VI – X год после окончания терапии
Неврологическое исследование	каждые 1½ - 2 месяца	каждые 3 - 6 месяцев	каждые 6 - 12 месяцев
Краниальная МРТ, (в исключительных случаях КТ)	каждые 3 - 4 месяцев	каждые 6 - 9 месяцев	каждые 12 месяцев
Спинальная МРТ	каждые 6 месяцев		
Цитология ликвора	каждые 6 месяцев		
Консультация лучевого терапевта	через 6 месяцев после окончания терапии, затем 1 раз в год		
Окулист	2 раза в год	1 раз в год	индивидуально

Аудиограмма	1 раз в год	индивидуально	индивидуально
ЭЭГ / вызванные потенциалы	индивидуально		
Нейропсихологическое тестирование, оценка качества жизни	индивидуально		
Нейроэндокринология (сопроводительное исследование*)	минимум 1 раз в год гормональный статус (Т3/Т4/TSH, IGF-ВР3); измерение массы тела при каждом посещении		
Гемограмма	каждые 6 - 8 недель	1 раз в год	
Функция почек	1 раз в год	индивидуально по необходимости	

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, согласно КП по реабилитации данной нозологии.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ, согласно приложения 2 к настоящему КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АКН	абсолютное количество нейтрофилов
АМБ	анапластическая медуллобластома
Ауто-ТСК	аутотрансплантация стволовых клеток
БСВ	бессобытийная выживаемость
в/в	внутривенно
ВДХТ	высокодозная химиотерапия ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВП-шунт	вентрикулоперитонеальный шунт
ВСМП	высокоспециализированная медицинская помощь
ВЧД	внутричерепное давление
ГЛТ	гиперфракционированная лучевая терапия
Гр	грэй
ГУЛТ	гиперфракционированная ускоренная лучевая терапия
ДМБ	десмопластическая медуллобластома
ИВБДВ	интегрированное введение больных детского возраста

ЕС	Европейское сообщество
ЗЧЯ	задняя черепная ямка
и/вентр	интравентрикулярный
ИГХ	иммуногистохимия
ККМБ	крупноклеточная медуллобластома
КМБ	классическая медуллобластома
КСЛТ	краниоспинальная лучевая терапия
КСО	краниоспинальное облучение
КТ	компьютерная томография
КФ	клубочковая фильтрация
КЭК	клиренс эндогенного креатинина
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛТ	лучевая терапия
МБ	медуллобластома
МБЭН	медуллобластома с экстенсивной нодулярностью
МОО, GTV	макроскопический объем опухоли
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИИ	научно-исследовательский институт
ОД	отрицательная динамика
НКП	надлежащая клиническая практика
ОП	вторичная операция
ОС	остеосканирование
ОЦНС	опухоли центральной нервной системы
п/к	подкожно
ПД	положительная динамика
ПЗ	прогрессия заболевания
ПМ	патоморфологическое исследование биопсийного материала в

	центральной лаборатории
ПО	полный ответ
ПОМ	планируемый объем мишени
ППТ	площадь поверхности тела
ПРБЭ	прямая радиобиологическая эффективность
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
ПЭТ	позиционно-эмиссионная томография
Р	рандомизация
РБЭ	радиобиологическая эффективность
РИК	расстояние «источник-кожа»
СЗ	стабилизация заболевания
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГЧ	хорионический гонадотропин
ЦНС	центральная нервная система
ЦМВ	цитомегаловирус
ЭБВ	Эпштейн-Барр вирус
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
ЧО	частичный ответ
ЭКГ	электрокардиография
ЭССД	электронная система сбора данных
ЭЭГ	электроэнцефалограмма
ABSZT (ТГСК)	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток CARBO – карбоплатин
СР	циклофосфамид
DDP	цисплатин
НIT SKK2000	педиатрическая исследовательская группа по опухолям головного мозга

MET HIT 2000– AB4-M1	элемент постоперативной химиотерапии, при медуллобластоме без метастов, в возрасте 4-18 лет
MET HIT 2000– AB4-M2-M4	элемент постоперативной химиотерапии, при медуллобластоме с метастазами в ликворе, в возрасте 4-18 лет
MET HIT 2000– AB4-M2-4	модифицированные элементы постоперативной химиотерапии, при медуллобластоме с метастазами, в возрасте 4-18 лет
MET HIT 2000– BIS4	модифицированные элементы постоперативной химиотерапии, при медуллобластоме с метастазами, в возрасте младше 4 лет
M+	метастазы
M0	нет метастазов
M1	метастазы в цереброспинальной жидкости
M2	краниальные метастазы
M3	спинальные метастазы
M4	метастазы вне центральной нервной системы
MTX	метотрексат
MYC	человеческий регуляторный ген транскрипционного фактора c-мус
MYCN	человеческий регуляторный ген транскрипционного фактора n-мус
ОП	оперативное вмешательство
PNET (ПНЭО)	первичная нейроэктодермальная опухоль
R+	остаточная опухоль
R0	нет остаточной опухоли
VCR	винкристин
VP16	вепезид (этопозид)
WNT	сигнальный путь WNT

16. Список разработчиков протоколов:

- 1) Туктабаева Райгуль Рыскалиевна - детский врач онколог КФК «УМС» АО «ННЦМД» МЗ РК.
- 2) Ахметкалиева Айнур Сагатовна – заведующий отделением онкологии №2 КФК «УМС» АО «ННЦМД» МЗ РК.
- 3) Алгазиева Гульбану Даулетхановна – врач детский онколог, отделения

онкологии №3, РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.

4) Оленбай Габит Ильясович - врач детский нейрохирург АО «ННЦН»МЗ РК.

5) Налгиева Ф.Х. - к.м.н., врач радиолог, ГОД г. Астана;

6) Калиева Мира Маратовна - к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликтов: нет.

18. Список рецензентов:

1) Боранбаева Риза Зулкарнаевна - д.м.н. главный внештатный онкогематолог, директор РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.

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

20. Список использованной литературы:

1) Protokoll HIT 2000, Version 01.01.2008г

2) Shaw, E., C. Scott, L. Souhami, R. Dinapoli, J.P. Bahary, R. Kline, M. Wharam, C. Schultz, P. Davey, J. Loeffler, J. Del Rowe, L. Marks, B. Fisher, K. Shin, J. Loeffler: Single Dose Radiosurgical Treatment of Recurrent previously irradiated primary Brain tumors and Brain metastases: Final Report of RTOG Protocoll 90-05. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47(2): 291-298, 2000.

3) Jenkin, D. K. Goddard, D. Armstrong, L. Becker, M. Berry, H. Chan, et al.: Posterior fossa medulloblastoma in childhood: Treatment results and a proposal for a new staging system. Int. J.

4) Radiation Oncology Biol. Phys. 19: 265-274, 1990.

5) Leo, E., P.G. Schlegel, A. Lindemann: Chemotherapeutic induction of long-term remission in metastatic medulloblastoma. J. Neurooncol. 32 (2): 149-154, 1997.

6) Marx, M., J.D. Beck, H.L. Müller, J. Köhl, T. Langer, H.D. Dörr: Endokrine Spätfolgen nach Hirntumortherapie im Kindes- und Jugendalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge. Klinische Pädiatrie, Sonderband 24/2000.

7) Druck Wurm, R.E., V.P. Cosgrove, L. Schlenger, A. Kaiser, G. Zeunert, S. Dinges, J. Bohsung, J. Groll, M. 2000.

8) Pfaender, S. Bauer, G. Leonhardt, U. Jahn, M. Stuschke, V. Budach: Commissioning of a micromultileaf collimator for conformal stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Frontiers of radiation therapy and oncology 33: 64-78, 1999. Zeltzer, P.M., J.M. Boyett, J.L. Finlay, A.L. Albright, et al.: Metastasis stage, adjuvant treatment and residual treatment are prognostic factors for medulloblastomas in children: conclusions from the children's cancer group 921 randomized phase III study. J. Clin. Oncol. 17: 832-845, 1999.

9) Озеров С.С. Клиническая и гистобиологическая характеристика медуллобластом. М., Автореф.диссерт. кандидата мед.наук, 2000, с.29

- 10) Желудкова О.Г. Роль программной полихимиотерапии в комплексном лечении детей с медуллобластомой и анапластической астроцитомой. М., Афтореф.диссерт. доктора мед.наук, 1998, 45с.
- 11) Peter Hauser, Felicia Slowik, Laszlo Bognar et al. Atypical Tetroid/Rhabdoid Tumor or Medulloblastoma. Journal of Pediatric Oncology. 36 (6) 644-648, 2001.
- 12) Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial.Lancet Oncol. 2006 Oct;7(10):813-20. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Department of Oncology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN 38105, USA. amar.gajjar@stjude.org.
- 13) Treatment of high-risk medulloblastoma and other primitive neuroectodermal tumors with reduced dose craniospinal radiation therapy and multi-agent nitrosourea-based chemotherapy. Pediatr Neurosurg. 1996 Oct;25(4):174-81. Prados MD, Wara W, Edwards MS, Ater J, Rabbit J, Lamborn K, Davis R, Levin
- 14) VA. Department of Neurosurgery, University of California, San Francisco, USA. pradosm@neuro.ucsf.edu
- 15) Клинические рекомендации по паллиативной помощи детям, практическое пособие, Москва 2013, под редакцией Н.Н.Савва.

Приложение 1
к типовой структуре
клинического протокола
диагностики и лечения

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

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. Цель проведения:

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

2. Показания проведения процедуры/вмешательства:

- быстро растущий и уже достигший большого размера опухоль;
- легко достигаемая и удаляемая опухоль;

- табильное состоянии и возраст пациента, допускающие хирургическое вмешательство.
- у детей с гидроцефалией параллельно проводится вентрикулоперитонеальное шунтирование

Противопоказания:

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

4. Перечень основных диагностических мероприятий:

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

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

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

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

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

5. Методика проведения процедуры/вмешательства: (согласно протоколу проведения операций у детей при опухолях ЦНС) – смотри протокол детских нейрохирургов. У меня нетданного протокола.

6. Индикаторы эффективности:

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

Приложение 2
клинического протокола
диагностики и лечения
Медуллобластома

Паллиативная помощь

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

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

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

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

Паллиативная помощь (ПП) может оказываться на дому или в палате паллиативной помощи в хосписе/стационаре/доме ребенка/интернате.

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

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

3. Тактика оказания паллиативной помощи: эффективное и своевременное избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания.

4. Немедикаментозное лечение:

- режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

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

6. Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска:

Паллиативная помощь при анорексии/кахексии:

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

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

1. Энтеральное питание у «паллиативных больных»:

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

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

2. Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях:

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

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

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

Особенности паллиативного лечения:

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

Алгоритм ведения при пролежнях и распадающихся опухолях:

Шаг №1. Профилактика пролежней и протертостей;

Шаг №2. При покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3. При изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4. При инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики;

Шаг №5. При больших изъязвленных полостях – анальгетики или пенные повязки для заполнения;

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

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

3. Паллиативная помощь при болевом синдроме:

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

Нефармакологические методы обезболивания:

- Отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерпия.
- Психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия,

гипноз).

Фармокологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

- Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «по часам» - регулярно по графику до того, как возникнет боль (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 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходимо снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте 3-12 мес. и 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

или

Ибупрофен внутрь по 5-10 мг/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 0,5-1 мг/кг каждые 4-6 часов, детям в возрасте 1 мес.-12 лет по 0,5-1 мг каждые 4-6 часов (максимально

суточная доза 240 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 30-60 мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240 мг).

или

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

Сильные наркотические анальгетики

Морфин (общие сведения):

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; детям в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).
- При переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами 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 50 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, детям в возрасте 6мес-12лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
- Подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин.), детям в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки).
- Продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: детям в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, детям в возрасте 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа).

Увеличение разовой и суточной дозы:

- Вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы, при неэффективности использовать вариант №2
- Вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия (или медленно высвобождающийся морфин):

- суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот;

разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы; для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия.

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

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

Отмена морфина:

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

или

Фентанил:

Дозу фентанила можно увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия:

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг)
- интраназально детям в возрасте 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг)
- внутривенно (медленно за 3-5 мин) детям в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин.
- в/в длительная инфузия детям в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 мин.), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; детям в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 мин.), затем титровать со скоростью 1 мкг/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 от 12-24 час., чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течении от 12-24 час., продолжается введение анальгетиков (например, морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

или

Метадон

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте от 1-12 лет по 100-200 мкг/кг каждые 4 часа первые 3 дозы, затем каждые 6-12 час. (максимальная стартовая доза 5 мг), 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 5-7 дней на 50% (подбор дозы должен проводиться в условиях стационара и мониторинга дыхания и ЧСС в течении не менее 12 дней). Перевод на метадон с морфина проводится в условиях стационара при обязательном мониторинге и ЧСС не менее 12 дней.

Адьювантные анальгетики

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

или

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

или

Габапентин внутрь, детям в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте от 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.

Отменять медленно в течение 7-14 дней, нельзя использовать у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

или

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

или

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

или

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

или

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

или

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

При боли в терминальной стадии болезни:

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (трансбуккальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд,

трансдермальные пластыри и подкожно); портативные шприцевые насосы для введения аальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

4. Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

Шаг №2. Обезболивание смотрите пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

5. Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

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

Шаг №2. Если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг, мидозолам трансбуккально в дозе 0,5 мг/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 0,5 мг/кг, или инфузия мидозолама 0,25-3 мг/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 1 мес. до 18 лет 100 мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 200-500 мкг/кг (максимум 10 мг); средняя доза для детей старше 10 лет 10мг (препарат может разводиться на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% глюкозе, инъекционная форма – использоваться для трансбуккального и ректального введения) или диазепам в/в, подкожно, трансбуккально или ректально 0,3-0, 5 мг/кг (разовая доза);

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

7. Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

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

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

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

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

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

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

8. Паллиативная помощь при кровотечении

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные поллотенца и салфетки; при десневых кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.

Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.

Местное гемостатическое лечение:

- аппликация **эпинефрина** 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;

Системное гемостатическое лечение: **Е-аминокапроновая кислота** детям стартовая доза 100 мг/кг в 1-ый час, затем 33 мг/кг/час; максимальная суточная

доза 18 г/м², в среднем для детей в возрасте до 1 года 3 г/сутки; от 2-6 лет 3-6 гр/сутки, от 7-10 лет 6-9 гр; при острых кровопотерях: детям до 1 года 6 гр, 2-4 лет 6-9 гр, от 5-8 лет 9-12 гр, от 9-10 лет 18 гр, длительность лечения 3-14 дней.

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

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

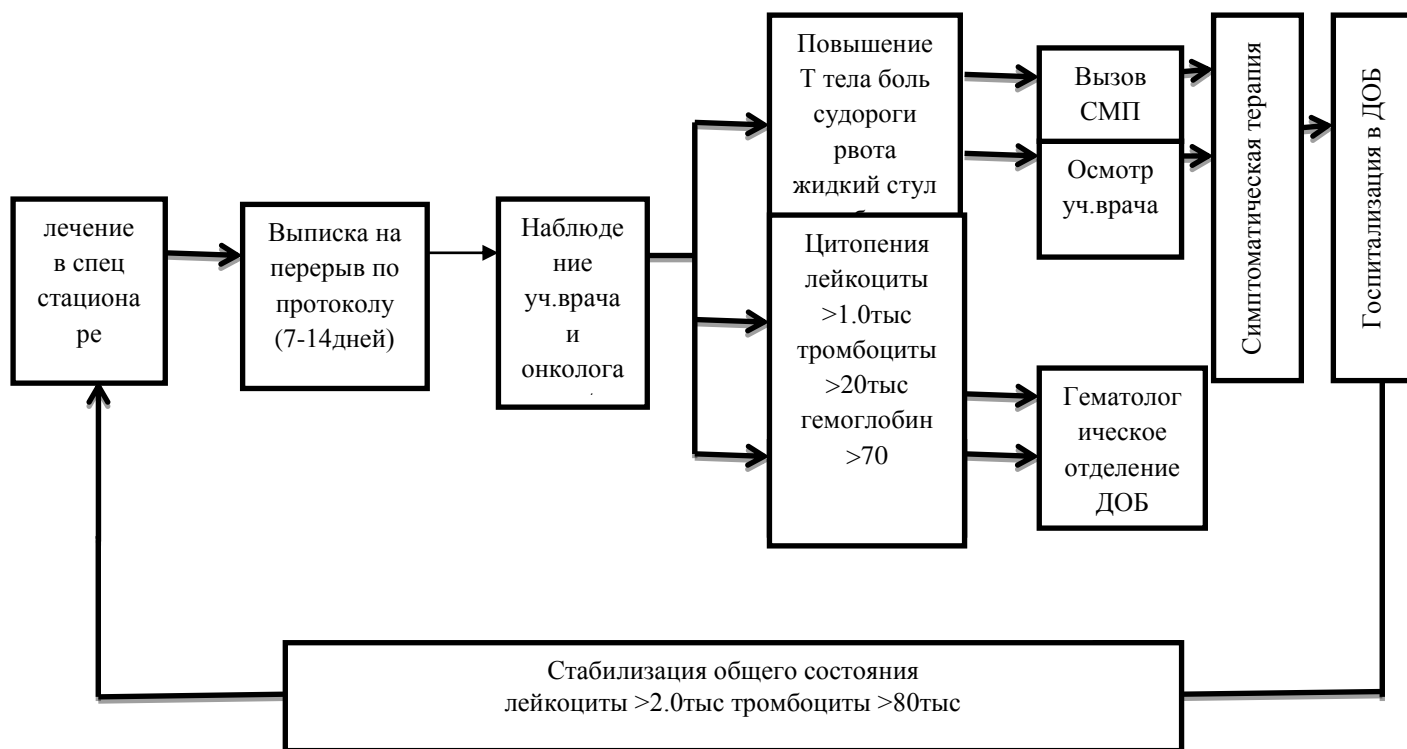
Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска: нет.

5. 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.

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

Приложение 3
Клинического протокола
диагностики и лечения
Медулобластома

Мониторинг пациентов, в перерывах между блоками по месту жительства



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

	I и II год после окончания терапии	III – V год после окончания терапии	VI – X год после окончания терапии
Неврологическое исследование	каждые 1½ - 2 месяца	каждые 3 - 6 месяцев	каждые 6 - 12 месяцев

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