

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 НЕЙРОБЛАСТОМЫ у ДЕТЕЙ**

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	3
Шкала уровня доказательности	3
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	6
Показания для госпитализации	11
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	11
Диагностика и лечение на стационарном уровне - хирургическое лечение	11
Медицинская реабилитация	36
Паллиативная помощь	36
Сокращения, используемые в протоколе	36
Список разработчиков протокола	37
Конфликт интересов	37
Список рецензентов	37
Список использованной литературы	38

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 38,2	Злокачественное новообразование заднего средостения	34.2	Диагностические процедуры на грудной стенке, плевре, средостении и диафрагме.
		34.3	Иссечение или деструкция пораженного участка или ткани средостения
		34.99	Другие манипуляции на грудной клетке.
С 48.0	Злокачественное новообразование забрюшинного пространства	54.11	Диагностическая лапаротомия
		07.22	Односторонняя адреналэктомия.
		55.3	Локальное иссечение или деструкция пораженного участка или ткани почки.
		55.51	Нефроуретерэктомия
С 47.8	Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализации	40.30	Локальное иссечение лимфоузла
		83.49	Иссечение других мягких тканей
С 47.9	Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации	03.09	Другие виды обследования и декомпрессии структур позвоночного канала
С 49.0	Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи		
С 74	Злокачественное новообразование надпочечника	07.22	Односторонняя адреналэктомия

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г.

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

5. Категория пациентов: дети.

6. Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

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

7. Определение:

Нейробластома – эмбриональная злокачественная опухоль, развивающиеся из клеток нервного гребешка, из которых в норме образуется мозговой слой надпочечников и симпатические ганглии и может возникать в любой анатомической области, где располагается симпатическая нервная система: надпочечники, шейный, грудной и брюшной симпатические отделы, параганглии.

Примечание*: Ежегодно нейробластомой заболевают 6—8 детей на 1 миллион до 15 лет, составляя около 7% от всех ЗН детского возраста. На момент обследования более чем у половины пациентов уже имеются метастазы в костном мозге, костях, лимфатических узлах, печени, кожи, ЦНС. По локализации различают нейробластомы надпочечника - более 30%, внеорганные нейробластомы забрюшинного пространства – до 30%, заднего средостения – до 15%, малого таза – до 6%, шеи – до 2% и без выявленного первичного очага - около 17% случаев.

8. Классификация:

Международная система классификации нейробластомы по стадиям (INSS - International Neuroblastoma Staging System, 1987г) [A,2]

Стадия 1	Локализованная опухоль с полным макроскопическим удалением, с или без микроскопической резидуальной болезнью; представленная ипсилатеральными лимфоузлами свободными от опухоли микроскопически (л/у прилежащие и удаленные с первичной опухолью могут быть позитивными). Широко удаленная центрально расположенная опухоль без ипсилатеральных (стадия 2А) или контрлатеральных (стадия 2В) пораженных лимфоузлов считается 1 стадией.
Стадия 2А	Локализованная опухоль, с неполным макроскопическим удалением, представленная ипсилатеральными не спаянными л/у отрицательными на наличие опухолевых клеток микроскопически.
Стадия 2В	Локализованная опухоль с или без полного макроскопического удаления, с

	ипсилатеральными не спаянными л/у позитивными на наличие опухоли. Увеличенные контралатеральные л/у должны быть негативны микроскопически.
Стадия 3	Не удаленная односторонняя опухоль, инфильтрирующая через срединную линию*,с или без вовлечения регионарных л/у, или локализованная односторонняя опухоль с пораженными контралатеральными регионарными л/у, или расположенная посередине опухоль с билатеральным распространением путем инфильтрации или поражением л/у. * Средняя линия определяется как позвоночный столб. Опухоль берет начало на одной стороне и пересекает среднюю линию, инфильтрируя или за пределы другой стороны позвоночного столба.
Стадия 4	Любая первичная опухоль с диссеминацией в отдаленные лимфоузлы, кости, костный мозг, печень или другие органы (исключая, определенную как стадия 4S).
Стадия 4S	Локализованная первичная опухоль (определенная как стадия 1,2A или 2B) с диссеминацией ограниченной печенью, кожей, и/или КМ# (ограниченная детьми до 1 года) #Поражение костного мозга при 4S стадии должно быть минимальным, т.е. менее 10% ядерных клеток в биопсии костного мозга или качественная оценка ядродержащих клеток в КМ аспирате. Более интенсивное поражение КМ должно считаться 4 стадией. МИБГ сканирование должно быть отрицательным в КМ при 4S стадии.

Мультифокальная первичная опухоль (т.е. билатеральная надпочечниковая первичная опухоль) должна стадироваться в соответствии с наибольшим распространением болезни, как определено выше и следовать с сабскриптом «М» (т.е. стадия 3М).

Клинико-генетические подгруппы нейробластомы (Brodeur 2002)

Характеристика	Тип 1	Тип 2A	Тип 2B
NMYC	Норма	Норма	амплификация
ДНК-плоидность	Гипердиплоидия Триплоидия	Диплоидия Тетраплоидия	Диплоидия Тетраплоидия
Делеция 1p	Отсутствует	Вариабельна	присутствует
17q - gain	Редко	Часто	Часто
Ttk-A экспрессия	Высокая	Различная	Низкая или отсутствует
Возраст	< 1 года	> 1 года	1 - 5 лет
Стадия	1, 2, 4S	3, 4	3, 4
3-х летняя EFS	95%	25-50%	<20%

Международная патологическая классификация нейробластомы: (INPC, 1988) [A,4]

1. Нейробластома (Швановская бедная – стромой):

- **Нейробластома, недифференцированная** - Добавочные технологии (иммуногистохимия, электронная микроскопия, и /или цитогенетика) обычно требуются для установления диагноза. Опухолевые клетки не дифференцируются.
- **Нейробластома, плохо дифференцированная.** Большинство опухолевых клеток недифференцированы, только ≤ 5 % популяции опухолевых клеток имеют

цитоморфологические черты дифференцировки к ганглионарным клеткам. Небольшое количество нейропиля присутствует, $\leq 50\%$ Швановской стромы.

- **Нейробластома, дифференцирующаяся** -> 5% популяции опухолевых клеток имеет цитоморфологические черты дифференцировки до ганглионарных клеток с синхронизацией дифференцировки ядер (увеличение эксцентрических ядрышек с везикулярным рисунком хроматина и обычно с одной выдающейся нуклеолой) и с заметной эозинофилией или амофилией цитоплазмы. Клетки ганглионарной дифференцировки могут присутствовать. Небольшое количество нейропиля присутствует. $<50\%$ Швановской стромы.

2. Ганглионейробластома, смешанная (Швановская богатая–стромой):

Пропорция ганглиоматозного компонента к фокусам нейробластов $>50\%$. Микроскопически гнезда нейробластических клеток смешанны или случайно представлены в ганглиоматозной ткани. Эти гнезда это смесь нейробластических клеток в различных стадиях дифференцировки, обычно доминируют дифференцирующиеся нейробласты и зрелые ганглионарные клетки. В избытке представлен нейропиль.

3. Ганглионеврома (Швановская строма-доминирующая):

- **Ганглионеврома, созревающая:** Преимущественно ганглионейроматозная строма. Минорный компонент рассеян, равномерно или неравномерно представлен совокупностью дифференцированных нейробластов или созревающих ганглионарных клеток, нет гнезд.

- **Ганглионеврома зрелая.** Зрелая Швановская строма и ганглионарные клетки. Пучковый профиль невральных отростков, сопровождающих Швановские клетки и периневритические клетки.

4. Ганглионейробластома, нодулярная (Смешанная Швановская стромой богатая/строма-доминирующая и бедная–стромой). Присутствуют макроскопические, обычно геморрагические нейробластические узлы (бедный стромой компонент) и сосуществующая ганглионейробластома, смешанная (стромой-богатый компонент) или ганглионеврома (доминирующий стромальный компонент). Грубая демаркация между узлами и богатым стромой компонентом. Пропорция богатого стромой/доминантного к нейробластическому компоненту не критически для диагноза. Богатый стромой компонент часто локализуется на периферии опухоли, может появляться как тонкие или широкие септы. Если опухоль ганглионейробластома смешанная или ганглионеврома и есть метастазы в лимфатические узлы это нейробластома, случай классифицируется как ганглионейробластома, узловатая атипичная.

5. Нейробластическая опухоль, не классифицированная.

6. Нейробластома, БДУ (без дополнительных уточнений).

7. Ганглионейробластома, БДУ (без дополнительных уточнений).

Гаагская классификация (модифицированная), 1973 [А,6]

3-я степень - недифференцированные клетки без признаков созревания

2-я степень - смешанное строение из недифференцированных клеток и единичных клеток с частичной ганглионарной дифференцировкой (везикулярное ядро с выступающей нуклеолой, увеличение ядерно/цитоплазматического отношения, невритическое развитие)

1-я степень - диффузная ганглионейробластома. Диффузно смешанны не дифференцированные и дифференцированные клетки и зрелые ганглионарные клетки

1-я B степень - ганглионейробластома смешанного типа. Ганглионейробластома с узлами или не дифференцированная нейробластома с резким разделением между двумя компонентами

Степень регрессии и дифференцировки

Степень регрессии:

1-я степень	Нет живых клеток
2-я степень	<10% живых клеток
3-я степень	10-50% живых опухолевых клеток
4-я степень	>50% живых опухолевых клеток

Степень дифференцировки:

1-я степень	Ганглионеврома
2-я степень	<10% незрелой нейробластической ткани
3-я степень	10-50% незрелой нейробластической ткани
4-я степень	>50% незрелой нейробластической ткани

*оценка в ткани без некроза или регрессивной опухолевой ткани

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

Жалобы и анамнез:

Возможные клинические проявления нейробластомы зависят от того, какая часть тела затронута опухолью: расположением первичной опухоли или ее метастазов:

- Внутригрудная опухоль - первыми симптомами могут быть боль, деформация грудной клетки, навязчивый кашель, дисфагия, нарушение дыхания, атаксия, а у малышей – частые вздрагивания.
- Опухоль в брюшной полости – боль и дискомфорт в животе, рвота, пальпируемое образование, нарушение перистальтики кишечника, отеки нижних конечностей, нарушение мочеиспускания, в тяжелых случаях приводящий к гидронефрозу.
- При расположении в симпатических стволах опухоль часто прорастает через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал - так называемая опухоль по типу «песочных часов» или «гантели», вызывая сдавление спинного мозга и вследствие этого развиваются парезы и параличи конечностей и нарушение функции тазовых органов.
- В 15- 20% случаев нейробластомы, расположенной в области шеи, грудной клетке и при повреждении симпатических ганглий на уровне Th2 – C8 возникает парез: 1) мышцы расширяющий зрачок (m.dilatators pupillae); 2) тарзальных мышц верхнего и нижнего века (m.m.tarsalis superior et inferior); 3) глазничной мышцы (m.orbitalis); и 4) сосудов и потовых желез части лица, которая проявляется **синдромом Горнера**: а) анизокория (разный диаметр зрачков глаза, миоз – сужение зрачка с пораженной стороны); б) птоз - сужение глазной щели на пораженной стороне; в) энофтальм – западание глазного яблока на пораженной стороне; г) ангидроз - сухость и

покраснение кожи головы части лица и вазодилатация сосудов на пораженной стороне.

- У детей с метастатической нейробластомой часто отмечается ухудшение общего состояния, лихорадка, бледность, анемия, появление кровоизлияний и синяков на коже, болевой синдром в костях, иногда «летучего» характера, что вызывает раздражительность, хромоту или отказ ходить. Ретробульбарная инфильтрация служит причиной характерных периорбитальных экхимозов - симптом «очков».
- У грудных детей при нейробластоме могут выявляться быстро увеличивающиеся метастазы в печень, которые становятся причиной дыхательных нарушений, печеночной и почечной недостаточности. В результате метастазирования нейробластомы в кожу у младенцев могут обнаруживаться «узелки», напоминающие изюм в кексе.

Другие возможные симптомы нейробластомы:

Паранеопластические синдромы: избыточная секреция катехоламина иногда приводит к приступам потливости, покраснения, побледнения, головной боли, к сердцебиению и гипертензии, частый жидкий стул.

Опсомиоклонический синдром: быстрые хаотичные движения глаз наряду с частыми нерегулярными подергиваниями мышц.

Физикальные обследования:

Врачебный осмотр - выявление наличия опухолевых образований при осмотре и пальпации, врожденных аномалий, измерение АД, веса, роста.

Лабораторные исследования:

- ОАК (развернутый) – анемия, тромбоцитопения, ускоренное СОЭ;
- Биохимический анализ крови - повышение уровней ЛДГ, ферритина; (общий белок, трансаминазы, креатинин, калий, натрий, амилаза, глюкоза, о.билирубин, АЛТ, АСТ); ИФА на ВИЧ, гепатиты В, С, общий анализ мочи, исследование кала на копрологию, бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.), бактериальный посев кала.

Инструментальные методы исследования:

Визуализирующие методы: Для визуализации первичной опухоли и поражения регионарных лимфоузлов применяются УЗИ, КТ и МРТ (без или с контрастным усилением). При этом для первичной визуализации региона опухоли и определения топографической стадии принципиальным является именно МРТ с контрастированием. При опухолях, расположенных вблизи позвоночного столба, необходимо проведение МРТ соответствующего отдела для исключения интраспинального прорастания. Прицельное УЗИ также используется для диагностики метастазов в печень. При метастатической нейробластоме обязательно проведение МРТ черепа для исключения/подтверждения внутрочерепных метастазов.

2) Диагностический алгоритм нейробластомы на уровне ПМСП:

Ведущие
симптомы

Пальпируемые опухолевые массы в брюшной полости, анорексия, рвота, боли в животе, нарушение функции органов малого таза, параплегии, миоз, птоз, энтофтальм (синдром Горнера), вторичные опухоли орбиты с периорбитальными кровоизлияниями, экзофтальм, экхимозы, отёк век и конъюнктивы, увеличение лимфоузлов, боли в костях, повышение АД и общие симптомы интоксикации



↓

Рекомендуемые обязательные исследования

↓

Анамнез	Регистрация общего состояния, семейного анамнеза относительно опухолевых заболеваний и врождённых аномалий
Врачебный осмотр	Измерение артериального давления, веса, роста, выявление наличия опухолевых образований, врождённых аномалий, общей и локальной симптоматики
Лабораторные исследования	ОАК (развёрнутый), Б\химия крови с определением уровней креатинина, мочевины, остаточного азота, щелочной фосфатазы, ЛДГ, НСЭ, ферритина. Анализ мочи с определением уровней катехоламинов
Инструментальные исследования	Место первичной опухоли – УЗИ, КТ, МРТ с КУ. Грудная клетка – рентгенография, КТ. Брюшная полость – УЗИ, КТ, МРТ с КУ
Консультация детского онколога/гематолога	



При наличии и/или подозрении на новообразование направить в специализированный онкопедиатрический центр
(НЦПиДХг.Алматы, ННЦМиДг.Астана)

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

	Нейробластома	Нефробластома	Рабдомио-саркома	Саркома Юинга	Лимфобластная лимфом
Важные клинические симптомы	Пальпируемые опухолевые массы в брюшной полости, анорексия, рвота, боли в животе, нарушение функции органов малого таза, параплегии, миоз, птоз, энтофтальм (синдром Горнера), вторичные опухоли орбиты с периорбитальным и кровоизлияниями, экзофтальм, экхимозы, отёк век и конъюнктивы, увеличение	Боли в животе, опухоль брюшной полости гладкой, иногда с неровной поверхностью, плотной консистенции. Реже: повышение А, гематурия.	При расположен в забрюшинном пространстве возможно пальпируемое образование в брюшной полости и боли в животе.	Зависит от локализации опухоли – локальная припухлость, боли, симптомы интоксикации	Увеличение лимфоузлов, симптомы интоксикации, возможно гепатоспленомегалия, анемический синдром, геморрагический синдром

	лимфоузлов, боли в костях, повышение АД и общие симптомы интоксикации.				
Пик заболеваемости	<6 лет	< 5лет	2-6 лет 15-19 лет	10-15 лет	> 3лет
Основные специфические лабораторные, инструментальные данные					
Ферритин	+	-	-	-	+
ГВК, ВМК в суточной моче	+	-	-	-	-
НСЭ	+	-	-	-	-
Альфа-фетопротеин	-	-	-	+	-
Гистология	Мелко-, кругло-, синеклеточная опухоль	опухоль, напоминающая микроскопически незрелую почечную ткань на разных стадиях дифференцировки	Мелко-, кругло-, синеклеточная опухоль	Мелко-, кругло-, синеклеточная опухоль	Мелко-, кругло-, синеклеточная опухоль
Специфические онкомаркеры	Synaptophysin, CD56, Chromogranin, S100	WT	Desmin, Myogenin	CD99, Fli 1	Pax5, CD15, CD30, Fascin, CD20

4) Тактика лечения А [1]:

На уровне ПМСП рекомендуется проводить симптоматическую (анальгетическую, дезинтоксикационную и при необходимости антибактериальную) терапию и специфическая терапия не предусмотрена.

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

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

Перечень основных лекарственных средств: смотрите пункт 12, подпункт 5.

Перечень дополнительных лекарственных средств: смотрите пункт 12, подпункт 5.
Алгоритм действий при неотложных ситуациях согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация регионального онколога – для уточнения возможного онкологического диагноза и направления в специализированный центр;

- консультация нейрохирурга – при наличии интравертебрального компонента опухоли, картины параплегии и нарушения функции органов малого таза, для коррекций в терапии и срочных декомпрессионных хирургических вмешательств;
- Консультация других узких специалистов – по показаниям.

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

Основные направления:

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

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

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

8) Индикаторы эффективности лечения: своевременное направление пациента в специализированное онкопедиатрическое учреждение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

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

10.2 Показания для экстренной госпитализации: не имеется.

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

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

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

2) Медикаментозное лечение: обезболивающая, жаропонижающая, дезинтоксикационная терапия (медикаменты смотрите пункт 12, подпункт 5). При необходимости госпитализация в ОДБ по месту жительства.

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

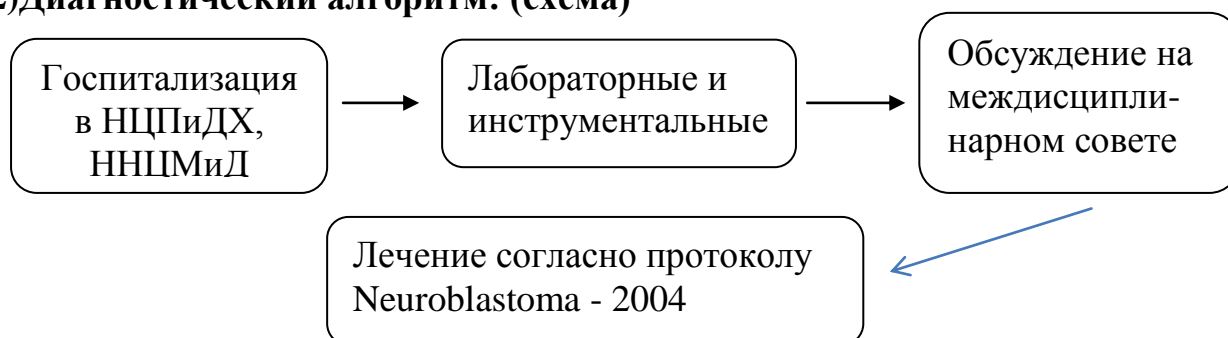
1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез, Физикальное обследование, лабораторные исследования, инструментальные исследования – смотрите пункт 9, подпункт 1.

Согласно международным критериям INSS, диагноз нейробластомы может быть поставлен 2-мя способами:

- Не вызывающий никаких сомнений гистологический диагноз, полученный вследствие биопсии/или удаление опухоли;
- Обнаружение типичных опухолевых клеток в аспирате или биоптате костного мозга + повышенное содержание катехоламинов в моче или сыворотке. Во втором случае биопсия опухоли для верификации диагноза не нужна и терапия в случае такой метастатической болезни может быть начата незамедлительно.

2) Диагностический алгоритм: (схема)



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- ОАК (развёрнутый): анемия, ускоренное СОЭ, возможно тромбоцитопения, лейкопения.
- БАК: печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза, СРБ, ЛДГ, ЩФ, ферритин для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа;

- определение уровня онкомаркеров: АФП, β-ХГЧ, метаболиты катехоламинов (гомованилиновая, ванилилминдальная кислота) в моче, нейронспецифическая энолаза в крови для проведения дифференциальной диагностики с другими опухолями детского возраста;
- УЗИ ОБП+ОМТ – для выявления забрюшинного компонента или компонента опухоли в малом тазу, вовлечение в процесс внутрибрюшных лимфоузлов, для исключения поражения паренхиматозных органов до начала терапии;
- УЗИ периферических лимфоузлов – для исключения отдаленных метастазов.
- КТ ОГК без и с контрастным усилением – для исключения торакального компонента опухоли, для оценки состояния внутригрудных лимфоузлов и для исключения метастазов в легких;
- КТ ОБП+ОМТ без и с контрастным усилением – инициально для первичной диагностики опухоли и перед оперативным лечением;
- МРТ ОБП+ОМТ без и с контрастным усилением – для инициальной диагностики опухоли;
- МРТ всего позвоночного столба без и с контрастным усилением – для исключения интравертебрального компонента опухоли;
- МРТ верхних и нижних конечностей без и с контрастным усилением – для выявления отдаленных метастазов в кости конечностей;
- МРТ головного мозга без и с контрастным усилением – для диагностики поражения головного мозга и лицевого скелета, орбиты.
- пункция костного мозга из 4-х точек – диагностика поражения костного мозга для стадирования;
- ЭКГ – оценка состояния сердца перед началом системной химиотерапии, оперативного лечения;
- клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукции дозы;
- цитогенетическое исследование костного мозга - определение хромосомных нарушений;
- молекулярно-генетическое исследование костного мозга и опухоли – выявление амплификации гена N-MYC является важным критерием для определения тактики терапии и решения вопроса о необходимости аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- гистологическое исследование опухоли – для определения гистологического варианта опухоли, степени регрессии и дифференцировки и для определения терапевтически индуцированного патоморфоза;
- определение группы крови и резус-фактора – учитывая возможное переливание согласно приказу №417 от 29 мая 2015 года;
- ОАМ – контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- РЭГ, ЭЭГ – для исключения судорожной готовности перед аферезом ПСК и аутоТГСК и при метастатическом поражении головного мозга или судорожный синдром в анамнезе;
- Нейросонография – перед планированием и на фоне химиотерапии детям до 1 года;
- анализ спинномозговой жидкости – количество клеток, содержание глюкозы, белков, тумор клеток и по показаниям АФП, ХГЧ - диагностика, при необходимости дифференциальная диагностика поражения ЦНС;
- ЭхоКГ – при изменениях на ЭКГ, загрудинных болях, при полисерозитах и перед аферезом ПСК и аутоТГСК, для оценки функции сердечной деятельности;
- проба Кумбса прямая и непрямая – перед аферезом ПСК и аутоТГСК;
- ИФА на ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, зостер, аспергиллы, вирусный гепатит В и С, краснуха, токсоплазмоз – при развитии инфекционных осложнений и перед аферезом ПСК, аутоТГСК;
- ПЦР на ВГВ, ВГС, ЦМВ, ВЭБ – перед аферезом ПСК и аутоТГСК;
- ИФА на ВИЧ – перед аферезом ПСК и аутоТГСК;
- Консультация стоматолога – перед аферезом ПСК, аутоТГСК и по показаниям;
- Консультация кардиолога – перед аферезом ПСК, аутоТГСК и в случаях выявления токсических осложнений со стороны сердца на фоне химиотерапии;
- Консультация врача трансфузиолога – для планирования и проведения этапа мобилизации ПСК и аутоТГСК;
- Консультация реаниматолог-анестезиолога – для обеспечения доступа в центральные вены, перед планированием хирургического вмешательства, для коррекции при осложнениях на этапе терапии и наблюдения пациента на этапе афереза ПСК и аутоТГСК;
- Консультация невропатолога (неврологический статус) – при параплегии, амаврозе, судорогах на фоне поражения ЦНС, подбор адьювантной анальгезии при болевом синдроме, перед подготовкой к аферезу ПСК и аутоТГСК;
- Консультация офтальмолога – при амаврозе, для оценки состояния глазного дна при судорожных синдромах, при наличии ретробульбарного поражения, перед аферезом ПСК и аутоТГСК;
- Электромиография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- Определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией, аферезом ПСК, аутоТГСК;
- Коагулограмма¹ (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику) – для выявления дискоагуляции, учитывая токсичность специфической терапии, перед оперативным вмешательством;
- Коагулограмма² (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – при подозрении на дискоагуляцию;
- Иммунограмма – риск развития септических осложнений на фоне аплазии кроветворения;
- УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;

- УЗИ магистральных сосудов – при дополнительной катетеризации крупных вен перед аферезом ПСК, невозможности установки центрального катетера;
 - Аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
 - ПЭТ-КТ – для оценки распространенности процесса;
 - Рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
 - Бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
 - Бактериологические исследования из различных локусов с определением чувствительности к антибиотикам (кров, моча, зев, нос, экссудаты, из раны, с катетера) при инфекционных осложнениях и перед аферезом ПСК, аутоТГСК;
 - ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений;
 - Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
 - Бактериологический посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
 - Сцинтиграфия – для оценки распространенности поражения костной системы.
- При необходимости по показаниям помимо указанных обследований по протоколу могут потребоваться другие методы исследования.

5) Тактика лечения А [1]: тактика лечения зависит от стадии и группы риска пациента.

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксированные) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низкобактериальная пища;
- усиленное питание – стол №11, 15, 16, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция;
- при агранулоцитозе туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером;
- правильная обработка рук;
- достаточное количество перчаток, масок, шприцев;
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- личная гигиена.

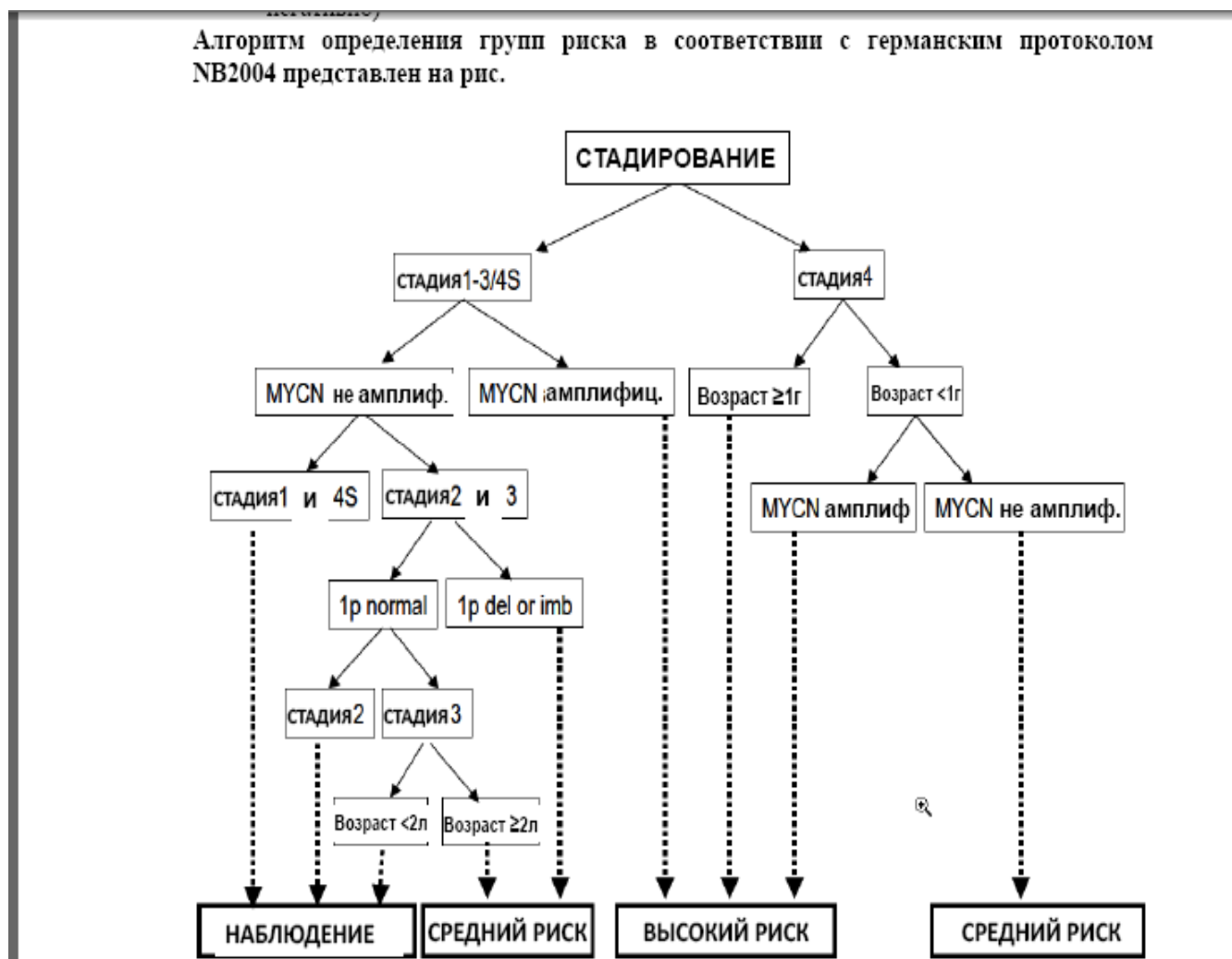
Медикаментозное лечение в зависимости от стадии заболевания и группы риска.

Перечень основных лекарственных средств: винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин, цисплатин, этопозид, виндезин, циклофосфамид, топотекан, уромитексан.

Стадирование нейробластомы осуществляется в 2 этапа:

На первом этапе определяется топографическая стадия осуществляется согласно критериям INSS (International Neuroblastoma Staging System) (см. пункт 8).

На втором этапе результаты определения топографической стадии анализируются совместно с данными молекулярно-генетических и лабораторных методов исследования и определяется группа риска.



Для лечения нейробластом применяют комбинированный и комплексный методы терапии. Если по данным визуальной диагностики опухоль резектабельная, то проводится оперативное удаление опухоли. При невозможности удаления опухоли из-за большого размера и распространенности процесса, лечение начинается с предоперационной химиотерапии.

Протокол нейробластомы включает применение следующих химиопрепаратов: винкристин, циклофосфамид, цисплатин, дакарбазин, доксорубин, везид, мелфалан, ифосфамид и карбоплатин.

Ведение больных, находящихся под наблюдением ("ObservationGroup"):

Критериями отнесения данного больного в группу наблюдения являются:

- Стадия 1: все возрастные группы при отсутствии MYCN амплификации.
- Стадия 2: все возрастные группы при отсутствии MYCN амплификации и делеции 1p.
- Стадия 3: больные <2 лет с отсутствием MYCN амплификации и делеции 1p.

- Стадия 4S: больные <1 года, при отсутствии MYCN амплификации.

В случае прогрессии заболевания больной может быть переведён в группу среднего или высокого риска. Однако не любое изменение размеров опухоли должно трактоваться как прогрессия. Прогрессия заболевания определяется следующим образом:

- Стадии 1-3: появление любых отдалённых метастазов.
- Стадия 4S: увеличение опухолевых клеток в костном мозге более 10%, либо появление метастазов иных локализаций (не в коже и не в печени), т.е. переход в стадию 4.
- Любой локальный рост первичной опухоли или прогрессирующая органомегалия, ведущие к появлению угрожающих клинических симптомов, а именно:
 - Серьёзное ухудшение общего состояния;
 - Серьёзные затруднения питания, ведущие к потере веса;
 - Дыхательная недостаточность, определяемая по необходимости в дополнительной поддержке кислородом или по задержке CO₂ в крови более 60 мм.рт.ст.;
 - Сосудистая недостаточность, определяемая по гипотензии или гипертензии в соответствии с возрастными нормами артериального давления;
 - Печёночная недостаточность, определяемая по критериям печёночной токсичности 3 степени по уровням билирубина, фибриногена или тромбинового времени в соответствии с NCI-CTC международными критериями токсичности;
 - Почечная недостаточность, определяемая по нарастанию уровней мочевины или креатинина, а также по появлению гидроуретера или гидронефроза;
 - Новое вовлечение в процесс спинномозгового канала по данным контрольного МРТ, независимо от наличия или отсутствия симптомов;
 - Недостаточность других органов или систем.

Терапевтический план для группы больных находящихся под наблюдением:



Ведение пациентов с 1-3 стадией нейробластомы без жизнеугрожающих инициальных симптомов: Данные пациенты не получают послеоперационной химиотерапии независимо от объема выполненной операции и размера остаточной опухоли. Они подвергаются только хирургическому лечению.

Ведение пациентов с нейробластомой 1-3 стадии и инициальными жизнеугрожающими симптомами: Данные пациенты изначально подвергаются хирургическому лечению.

Объем резекции в той или иной ситуации опухоли определяется хирургом. Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационного осложнения является низким. Нефрэктомия с удалением

опухоли или другие калечащие операции не приемлемы. Если предполагаемый риск осложнений является высоким, допустимо проведение частичной резекции или только биопсии опухоли.

Под жизнеугрожающими симптомами, ассоциированными с опухолью, понимают симптомы, которые сохраняются после резекции опухоли (т.е. не разрешившиеся после резекции) и ведущие:

- к тяжелому ухудшению общего состояния;
- к тяжелым нарушениям питания, ведущим к потере веса;
- к дыхательной недостаточности, определяемой по потребности в кислороде или задержке CO_2 превышающей 60мм рт.ст;
- к циркуляторной недостаточности, определяемой как гипотензия или гипертензия в соответствии с возрастными нормами артериального давления;
- к печеночной недостаточности, определяемой как 3 степень токсичности по билирубину, фибриногену или тромбиновому времени в соответствии с NCI-CTC критериями токсичности;
- к почечной недостаточности в виде нарушения выведения мочевины или креатинина, вновь развившегося гидроуретера или гидронефроза или ухудшение уже имевшегося гидронефроза;
- интраспинальное распространение опухоли с симптомами компрессии спинного мозга, документированное МРТ;
- к недостаточности других органов или систем.

В данной ситуации пациенты получают послеоперационную химиотерапию по схеме N4 для индукции регрессии опухоли. Как только рост опухоли и симптомы будут контролироваться (т.е. стабилизация болезни или индукция регрессии), проведение химиотерапии прекращается. Пациент подвергается тщательному наблюдению.

Если прогрессирование опухоли или симптомы не контролируются после четырех курсов по схеме N4, пациент включается в среднюю группу риска.

Ведение пациентов со стадией 4S: Для стадии 4S характерна прогрессия опухоли. Поэтому, рост первичной опухоли, или увеличение поражения печени или кожных метастазов без клинического ухудшения не требуют проведения операции или химиотерапии. Однако, любые клинически симптомы ухудшения состояния могут требовать проведения химиотерапии по схеме N4 для индукции регрессии. Пациенты должны получать лечение курсами химиотерапии по схеме N4 каждый 21 день от 1 дня предыдущего цикла до момента остановки прогрессии. Поэтому, как только стабилизация будет достигнута, последующая химиотерапия не требуется. Нет необходимости индуцировать частичный или полный ответ при проведении данной низкодозной химиотерапией. После прекращения химиотерапии проводится тщательное динамическое наблюдение за пациентом в соответствии с группой наблюдения этого протокола. **Если прогрессирование опухоли или симптомы не контролируются** после четырех циклов N4 необходимо обсуждения пациента для решения вопроса об объеме последующей терапии. У некоторых пациентов, прогрессия может быть очень быстрой. Гепатомегалия может быть причиной дыхательной недостаточности вследствие увеличения внутрибрюшного давления. Лапаротомия и поверхностная вставка заплата могут ослабить интраабдоминальное

давление. Брюшная стенка может после уменьшения размеров увеличенной печени быть ушита. Пациенты с инициальными или появившимися метастазами в отдаленных лимфоузлах, костях скелета, орбите или поражении костного мозга, превышающим 10%, не являются пациентами с 4S стадией заболевания. Данные пациенты получают лечение в соответствии с группой среднего риска протокола NB-2004 в случае, если возраст на момент диагноза < 1 года и при отсутствии амплификации гена MYCN. Регулярное наблюдение заканчивается к концу 2 года жизни. Если остаточная опухоль не исчезла полностью, операция должна обсуждаться консилиумом после детальной оценки визуализации.

Ведение пациентов из группы наблюдения с рецидивом или прогрессией:

Если рецидив или прогрессирование диагностируются во время наблюдения, проводится полное рестадирование (опухолевые маркеры, МРТ, сцинтиграфия с МЙБГ, оценка состояния костного мозга).

- **Местный рецидив у пациентов с 1 стадией нейробластомы:**

Повторная хирургическая операция и химиотерапия должны обсуждаться коллегиально. Принятие решения возможно только после детального анализа данных визуализации.

- **Местная прогрессия резидуальной опухоли при 2-3 стадиях.**

Локальное прогрессирование должно быть подтверждено референсом визуализации. Если прогрессия подтверждается после референса визуализации или у пациента развиваются жизнеугрожающие симптомы, ассоциированные с опухолью, пациенту проводится химиотерапия по схеме N4. Как только документируется остановка роста опухоли или купирование жизнеугрожающих симптомов, дальнейшая химиотерапия не проводится. Пациент продолжает тщательно наблюдаться.

- **Рецидив или прогрессия до 4 стадии.**

Метастатический рецидив или прогрессия до 4 стадии требуют интенсивного лечения. Дети ≥ 1 года получают лечение для высокой группы риска. Дети <1 года, у которых появились метастазы не характерные для стадии 4S (т.е. прогрессирование поражения костного мозга более 10% или появление метастазов в других органах, кроме кожи и печени) получают лечение в соответствии со средней группой риска.

Пациентам с бессимптомным интраспинальным поражением, документированным МРТ, рекомендуется проведение удаления интраспинальной части опухоли, если это не ассоциировано с риском развития послеоперационных осложнений.

Ведение больных среднего риска

В группу больных среднего риска включаются пациенты с нейробластомой, если они отвечают следующим критериям:

- Стадия 2: все возрастные группы с отсутствием MYCN амплификации, но с делецией 1p;
- Стадия 3: больные <2 лет с отсутствием MYCN амплификации, но с делецией 1p;
- Стадия 3: больные ≥ 2 лет с отсутствием MYCN амплификации, независимо от статуса 1p;
- Стадия 4: больные <1 года с отсутствием MYCN амплификации;
- Больные из группы наблюдения с прогрессией заболевания;

План терапии пациентов среднего риска:

- Инициальная биопсия опухоли или резекция,
- 6 циклов химиотерапии в альтернирующем режиме N5 и N6, начало каждого цикла на 21 день,
- Операция second-look после оценки размеров опухоли, операционного риска и резектабельности,
- Дистанционная лучевая терапия при наличии активной остаточной опухоли, поддерживающая терапия в объеме 4-х циклов N7,
- Ретиноевая кислота в течение 12 месяцев (6 месяцев, 3-х месячный перерыв, 3 месяца).

Терапевтический план для больных среднего риска:



Интенсивная химиотерапия для средней группы риска.

Пациенты до 6 месячного возраста с момента диагностики начинают лечение N4 циклами вместо N5/ N6. Как только им исполнится 6 месяцев, оставшиеся циклы идут N5 и N6 до 6 циклов химиотерапии с последующей N7, поддерживающей терапией с ретиноевой кислотой.

Все пациенты > 6 месяцев на момент постановки диагноза получают в альтернирующем режиме N5 и N6 циклы до 6 циклов химиотерапии с 21-дневным интервалом. Более короткие интервалы позволительны. Более длинные интервалы иногда необходимы для преодоления депрессии костного мозга.

Ведение больных высокого риска:

В группу больных высокого риска, включаются пациенты с нейробластомой, если они отвечают следующим критериям:

- Стадия 4: все больные старше 1 года независимо от MYCN статуса;
- Стадии 1-3/4S: все возрастные группы при наличии MYCN амплификации.

План терапии больных высокого риска:

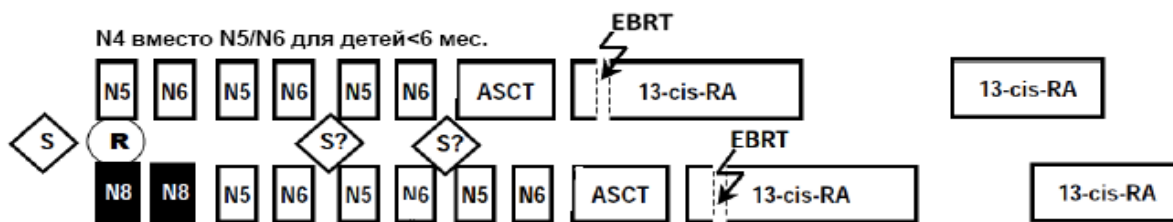
Экспериментальная ветвь:

- 2 курса N8 (топотекан, циклофосфан, этопозид) с последующей терапией в рамках стандартной ветви терапии.

Стандартная ветвь:

- 3 курса N5 (цисплатин, этопозид, и виндезин, в РК – винбластин);
- 3 курса N6 (винкристин, дакрбазин, ифосфомид, и доксорубицин);
- Ауто-ТГСК (мелфалан, карбоплатин, этопозид);
- 9 курсов ретиноевой кислоты, длительность каждого курса 14 дней;
- Сопроводительная терапия (пневмоцистная/грибковая профилактика, трансфузии, Г-КСФ)

Терапевтический план для больных высокого риска:



Экспериментальная ветвь, включающая химиотерапию по блоку N8 может назначаться всем пациентам старше 1 года. Новорожденные с N-MYC амплификацией классифицируются как пациенты высокой группы риска, но они не получают циклов N8, получают лечение в соответствии с группой высокого риска стандартная терапия.

Терапевтический элемент N4 (NB 2004):

Критерий для проведения данного терапевтического элемента:

- Прогрессия заболевания у больных находящихся под наблюдением или присутствие угрожающих симптомов в момент диагноза у больного из группы наблюдения;
- Дети <6 месяцев, отнесенные в группу среднего или высокого риска;
- Лейкоциты >2000/мм³, гранулоциты >500/мм³, тромбоциты >50000/мм³.

	Доксорубицин	15 мг/м ² x день	Дни 1,3, и 5	30 минут
	Винкристин	0,75 мг/м ² x день	Дни 1,3, и 5	струйно
	циклофосфан	300 мг/м ² x день	Дни с 1 по 7	30 минут
	месна	3 x 60 мг/м ² x день 0,4,8 ч от начала циклофосфана	Дни с 1 по 7	струйно
	Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных указаны ниже			

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блок N4




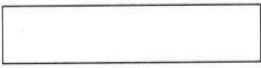
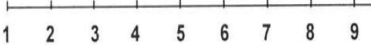
	Дети до 1 года и дети <10 кг веса	Дети ≥ 1 года	
Доксорубицин	0,5 мг/кг x день	15 мг/м ² x день	Дни 1,3, и 5 – 30 минутная инфузия
Винкристин	0,025 мг/кг x день	0,75 мг/м ² x день Максимум 2 мг	Дни 1,3, и 5 в/в струйно
циклофосфан	10 мг/кг x день	300 мг/м ² x день	Дни с 1 по 7 30 минутная инфузия
месна	3 x 2 мг/кг	3 x 60 мг/м ² x день	Дни с 1 по 7 в/в струйно 0,4,8 час от начала циклофосфана
Гидратация	50 мл мг/кг x день Плюс через рс неограниченно	2000 мл/м ² x день	Дни 1-7

Терапевтический элемент N5:

Критерий для проведения данного терапевтического элемента:

- Лейкоциты $>2000/\text{мм}^3$, лимфоциты $>1000/\text{мм}^3$, тромбоциты $>50000/\text{мм}^3$ (за исключением больных с поражением костного мозга);
- Степень ототоксичности ≤ 2 (т.е. потеря ≤ 2 dB на 2 kHz, необходимо проведение аудиометрии);
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину $\geq 70 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$.
- Отсутствие признаков инфекции;
- Возраст >6 месяцев.

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блок N5:

    	Цисплатин	40 мг/м ² день	Дни 1 по 4	96 часов
	Этопозид	100 мг/м ² день	Дни 1 по 4	96 часов
	виндезин	3 мг/м ² x день Максимум мг	День 1	1 час
	G-CSF	5 мг /кг x день подкожно	С дня ≥ 9 до уровня Лейкоцитов $> 10 /\text{мк}$	
	гидратация	3000 мл/м ² день	Дни с 1 по 6	
Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри ниже				

	Дети до 1 года дети <10 кг веса	Дети ≥ 1 года	
Цисплатин	1,3мг/кг x день	40 мг/м ² x день	Дни с 1 по 4 инфузия продолженная 96 часов
Этопозид	4,2мг/кг x день	100 мг/м ² x день	Дни с 1 по 4 инфузия продолженная 96 часов
Виндезин	0,1мг/кг x день	3 мг/м ² x день	День 1 часовая инфузия
Гидратация содержащая М Са, К	3000 мл/м ² x день	3000 мл/м ² x день	Дни 1-6

Терапевтический элемент N6 (NB 2004):

Критерий для проведения данного терапевтического элемента:

- Лейкоциты $>2000/\text{мм}^3$, лимфоциты $>1000/\text{мм}^3$, тромбоциты $>50000/\text{мм}^3$ (за исключением больных с поражением костного мозга)
- Увеличение креатинина не более, чем на 150% от верхней границы нормы, клиренс по креатинину $\geq 70 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$
- Отсутствие признаков инфекции
- Отсутствие признаков кардиомиопатии (необходима ЭКГ и ЭхоКГ)
- Возраст >6 месяцев.

	винкрестин	1,5 мг/м ² x де	Дни 1 и 8	За 1 час
--	------------	----------------------------	-----------	----------

	(максимум 2 мг)		
Дакарбазин	200 мг/м ² x день	Дни 1 по 5	За 1 час
Ифосфомид	1500 мг/м ² x день	Дни с 1 по 5	120 часов Приостановить на время введения дакарбазина
Доксорубицин	30мг/ м ²	6-7 день	За 4 часа Внутривенно
G-CSF	5 мг /кг x день подкожно	С дня ≥10 до уровня лейкоцитов > 10 /мкл	
гидратация	3000 мл/м ² x день, месной 900 мг/м ² x день	Дни с 1 по 7	
Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри ниже			

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блок N6:

	Дети до 1 года и дети <10 кг веса	Дети ≥ 1 года	
Винкристин	0,05мг/кг x день	1,5 мг/м ² x день	Дни с 1 по 8 инфузия 1 час
дакарбазин	6,7мг/кг x день	200 мг/м ² x день	Дни с 1 по 5 инфузия 1 час
Ифосфамид	50 мг/кг x день	1500мг/м ² x день	День 1-5 продолженная инфузия 120 часов
Доксорубицин	1мг/кг x день	30 мг/м ² x день	Дни 6-7 инфузия за 4 часа
Месна ⁶⁶	30 мг/кг x день	900 мг/м ² x день	Дни с 1 по 7 продолженная инфузия 120 часов

Терапевтический элемент N7:

Критерий для проведения данного терапевтического элемента:

- Лейкоциты >2000/мм³, лимфоциты >1000/мм³, тромбоциты >50000/мм³
- Отсутствие признаков тяжелой инфекции.

	циклофосфан	150 мг/м ² x день	Дни с 1 по 8
	месна	3 x 30 мг/м ² x день 0,4,8 час от начала циклофосфана	Дни с 1 по 8 струйно
Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных ниже.			

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блок N7:

	Дети до 1 года дети <10 кг веса	Дети ≥ 1 года	
циклофосфан	5мг/кг x день	150 мг/м ² x день	Дни с 1 по 8 через рот (или инфузия 1 час)
месна	3 x 1 мг/кг x день	3 x 30 мг/м ² x день	Дни с 1 по 8 через рот 0,4,8 час от начала циклофосфана

Терапевтический элемент N8 (NB 2004):

Критерий для проведения данного терапевтического элемента:

Только для пациентов ≥ 1 года группа высокого риска экспериментальная ветвь.

- ОАК: Лейкоциты >2000/мкл, лимфоциты > 1000/ мкл, тромбоциты >50.000/мкл исключая пациентов с массивным поражением костного мозга).

- Клиренс по эндогенному креатинину ≥ 70 мл/мин $\times 1,73 \text{ м}^2$.
- Отсутствие признаков инфекции.
- Печеночная токсичность ≤ 2 степени.

	Топотекан	1,0 мг/м ² x день (начало 6 часов после циклофосфана день 1)	Дни 1 -7	За 168 часов
	Циклофосфан	100 мг/м ² x день (начало за 6 часов до топотекана день 1)	Дни с 1 по 7	За 1 час
	месна	3 x 20 мг/м ² день 0,4,8 час начала циклофосфана	Дни с 1 по 7	струйно
	Этопозид	100 мг/м ² x день	Дни 8 по 10	За 1 час
	G-CSF	5 мг /кг x день подкожно	С дня ≥ 12 до уровня Лейкоцитов > 10 /мкл	
	гидратация	2000 мл/м ² x день,	Дни с 1 по 7	
	Дозы для детей старше 1 года, для новорожденных смотри ниже			

Дозировка препаратов в зависимости от возраста в блок N8:

	Дети до 1 года	Дети ≥ 1 года, дети <10 кг веса используются дозы на вес тела (1м ² = 30 кг)	
топотекан	Не применяется	1,0 мг/м ² x день	Дни с 1 по 7 инфузия продолженная 168 часов начало через 6 часов после циклофосфана
циклофосфан	Не применяется	100 мг/м ² x день	Дни с 1 -7 за 1 час, начало за 6 часов до топотекана
этопозид	Не применяется	100 мг/м ² x день	За 1 час
Месна ⁶⁶	Не применяется	3 x 20мг/м ² x день	Дни с 1 по 7 в/в струйно на 0,4,8 час после циклофосфана

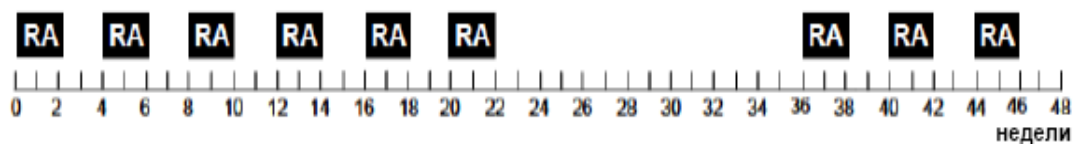
Ретиноевая кислота.

Терапия ретиноевой кислотой начинается ровно через 30 дней после дня 0 аутоТКМ для пациентов группой высокого риска и на 21-й день индукционной химиотерапии для пациентов группы среднего риска.

Для уменьшения побочных эффектов лечение ретиноевой кислотой не должно проводиться параллельно с облучением. Так как мало вероятно, что лучевая терапия начнётся в течение ближайшего месяца после аутоТКМ, и рекомендуется провести первый 14-дневный цикл с ретиноевой кислотой детям ≤ 1 года и с весом <10 кг >1 года, затем провести лучевую терапию и следующий цикл с ретиноевой кислотой начать не ранее, чем через 7 дней после окончания лучевой терапии.

- Лейкоциты >2000/мкл, печёночная токсичность не более 2-ой степени, нормальный уровень кальция в сыворотке;

- Отсутствие признаков тяжёлой инфекции, мукозита и дерматита после аутоТКМ;
- Мониторинг общего анализа крови, печёночных проб, электролитов (особенно кальция), креатинина и триглицеридов на 1-ый, 8-ой и 15-й дни каждого цикла.



Ретиноевая кислота (РА) назначается в дозе 160 мг/м² в сутки в 2-3 приема в течение 14 дней с последующим 14-дневным перерывом. Всего проводится 6 циклов, а после 3-х месячного перерыва проводят дополнительно еще 3 таких цикла. Допускается вскрытие капсул ретиноевой кислоты и смешивание препарата с молоком или мороженым.

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ:

- терапия направленная на снижение токсичности химиопрепаратов, облегчения переносимости основного лечения, предупреждение и лечение развившихся инфекционных и других осложнений.

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) -комплекс метаболических расстройств, возникающий в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов.

При распаде опухолевых клеток образуются продукты окисления пуриновых оснований (ксантин, гипоксантин и мочевая кислота), калий и фосфат. В результате происходит 4 метаболических нарушения: гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкалиемия и гипокальциемия, приводящие к почечной недостаточности.

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 мл/сутки; 5% раствор глюкозы ↔ 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 4р/сут.;
- При недостаточном мочевыведении - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин;
- Инициальная инфузия не должна содержать калия, желательна умеренная гипокалиемия (3-3,5 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.

Гиперурикемия:

- 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.

Гиперкалиемия - 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.

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

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- рН мочи не должен быть более 7,0;
- назначить aluminiumhydroxid - 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 - на гемодиализ.

Гипокальциемия: 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 серноокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

Олиго-/анурия: отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час. “Обычное” определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание, особенно К⁺, при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.

- УЗИ - может показать обструкцию мочевыводящих путей, инфильтрацию почек;

- Лабораторный контроль - калий, кальций, мочева кислота, фосфат;

- Общий анализ мочи - кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция;

Терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме калия > 6 mmol/L.

Показания к гемодиализу:

- К⁺ > 7 mmol/L или подъём > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт Са x P > 6,0 ммоль/л;
- отделение мочи менее 50 мл/м² в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² 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 биологических жидкостей;
- 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, при положительных результатах ПЦР.

Профилактика инфекций:

- котримоксазол для профилактики пневмоцистной пневмонии 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу peros – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания протокола.
- уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами, предназначенные для обработки слизистой ротовой полости. 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 - 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 флюконазол 4-5 мг/кг в день (в день введения винкристина не дается) и Ацикловир 250 мг/м²х 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, осторожно у маленьких детей (опасность угнетения гортанного рефлекса и аспирации);
- при дефекте слизистой ануса регенерирующая терапия (свечи и мази). Профилактика запоров, контроль за стулом.
- 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 снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в условиях медикаментозно-индуцированной цитопении показано своевременное назначение КСФ: после проведения высокодозной химиотерапии 5-10 мкг/кг/сутки, подкожно 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 дезинфицирующих растворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья;
- 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/мкл) считается однократное повышение температуры тела > 37,9⁰С длительностью более часа или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода инфекции лихорадку 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 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;
- симптоматика или увеличение печени и селезенки, по показаниям КТ, инвазивные исследования;
- БАЛ при респираторных нарушениях.

Антибактериальная терапия:

Предложено много инициальных антибактериальных режимов, эффективность которых в целом идентична. Общие положения:

- 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 карбопенемы (меропенем (или имипенем/циластатин)) +аминогликозид (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 делать 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 терапии – по результатам микробиологических исследований.

При глубокой аплазии, риске развития септических осложнений пассивная иммунизация иммуноглобулинами.

Профилактика поражений ЖКТ:

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

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. Причины 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.;

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.

Применяются смеси для кормления, индивидуально, с учетом энергетической потребности пациента.

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.

Тактика заместительной терапии

(согласно приказа №501 МЗ РК от 26.07.2012 г.)

Трансфузия тромбоцитарной массы:

Тактика трансфузии тромбоцитарной массы 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 тромбоцитарной массы при тромбоцитопении при отсутствии осложнений программного лечения проводится только при наличии геморрагического синдрома или тромбоцитах $< 10\ 000/\text{мкл}$. Количество переливаемой тромбоцитарной массы - 1 доза на 10 кг веса (1 доза - $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$ 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 тромбоцитарная масса переливается также если тромбоцитов менее 30 тыс./мкл (по установкам стационара). При массивном геморрагическом синдроме, дефиците факторов свертывания можно рассмотреть возможность введения факторов крови.

Трансфузия эритроцитарной массы:

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

Трансфузия альбумина:

При наличии отеочного синдрома и гипопроteinемии.

Трансфузия СЗП:

Проводится при развитии ДВС-синдрома.

Адекватная анальгезия: согласно приложения 3 к настоящему КП;

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

Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия. Дистанционная лучевая терапия локальной первичной опухоли это резервная опция пациентов средней и высокой группы риска с активной остаточной опухолью присутствующей после индукционной терапии и операции. Решение о лучевой терапии основывается на статусе пациента перед поддерживающей терапией или ТКМ. Активность резидуальной опухоли определяются как:

- Накопление МИБГ (если опухоль изначально МИБГ позитивна)

- Накопление октреотида (для опухолей изначально МИБГ-негативных но ^{111}In -октреотид позитивных или однозначного увеличения на контрастном МРТ (если опухоль была изначально полностью негативна при сцинтиграфии)).

В программе лечения высокой группы риска предусмотрено планом комбинация радиоизотопной терапии ^{131}I –МИБГ перед ТКМ и дистанционная лучевая терапия после. Опухоли, которые изначально МИБГ-негативны подвергаются дистанционной лучевой терапии без ^{131}I –МИБГ - терапии, если другие методики (т.е. однозначное увеличение на контрастном МРТ, ^{111}In - октреотид накопление) четко демонстрируют метаболическую активность остаточной опухолевой ткани.

Системное облучение метастазов не планируется в этом трайле. Это резерв для индивидуальной паллиативной терапии.

Остаточная не прогрессирующая не активная масса, видимая только на МРТ, КТ или УЗИ исследовании не требует лучевой терапии.

Определение времени дистанционной лучевой терапии.

Для средней группы риска с активной резидуальной первичной опухолью, лучевая терапия назначается вовремя N7 циклов поддерживающей терапии и должна быть завершена перед началом консолидации 13- дневный цикл ретиноевой кислотой для избегания возможных негативных взаимодействий между ретиноевой кислотой и лучевой терапией. Пациенты из группы среднего риска не получают МИБГ-терапию.

Для группы высокого риска дистанционная лучевая терапия назначается после ТКМ. Так скоро, как только пациент стабилизируется. Рекомендовано для избегания возможных негативных взаимодействий между ретиноевой кислотой и лучевой терапией, пациент не должен получать ретиноевую кислоту во время лучевой терапии. Учитывая то, что лучевая терапии едва ли может быть начата на 30 день после ТКМ, назначается первый 14-дневный цикл ретиноевой кислоты, затем прерывание терапии ретиноевой кислотой во время дистанционной лучевой терапии и начало ретиноевой кислоты через неделю после лучевой терапии.

Дозы и фракционирование. Общая доза 36-40 Гр (21 Гр *) должна быть разделена на объем облучаемой опухоли в режиме ежедневного фракционирования от 1,6 до 2Гр (что клинически определяется возрастом пациента или объемом облучаемого поля). Доза облучения должна быть специфицирована в соответствие с ICRU 50/62 рекомендациями.

Примечание*: Учитывая невозможность проведения сканирования с I^{123} МИБГ, активность опухоли будет выявляться по результатам повторной операции, при N-МҮС позитивных опухолях облучение ложа опухоли в дозе 21Гр показано всем пациентам, для улучшения локального контроля за опухолью.

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

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

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

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, забор, и CD34-селекция:

При 4 стадии нейробластомы поражение костного мозга встречается в 87% случаев и поражения костей в 66% случаях. Мобилизация стволовой клетки возможна только, когда есть ответ на проводимую терапию со стороны костного мозга. Поэтому, оценка состояния костного мозга должна повторяться, как минимум, перед 3 и 5 циклом химиотерапии. Как только костный мозг очистился от клеток нейробластомы (т.е. процент поражения $< 0,1\%$ клеток нейробластомы по данным иммуноцитологии), забор стволовой клетки должен быть назначен после следующего цикла химиотерапии.

Для мобилизации стволовой клетки КСФ назначается через 2 дня после окончания предшествующего цикла химиотерапии. Г-КСФ назначается в дозе 10 мг/кг/сут разделенный на 2 введения. Подкожные инъекции строго рекомендованы.

Внутривенная инфузия в течении 4-х часов приемлема, но может быть менее эффективной.

Для забора стволовой клетки применяется периферический аферез через сепатор в соответствии с правилами в местном центре детской онкологии.

Обработка продукта афереза необходима, так как минимальное поражение костного мозга не может быть исключено даже при отсутствии поражения по данным цитологии и иммуноцитологии.

Данные о резидуальной минимальной контаминации опухолевыми клетками противоречивы в основном из-за того, что имеется большая разница в чувствительности методов используемых для исследования продукта афереза, включающих завышенную оценку вследствие хорошо известного неспецифического связывания вторичных антител и завышенной–амплификации ПЦР продукта. Обычно ,CD34-селекция может быть достаточной для уменьшения содержания опухолевых клеток. В рамках протокола предусмотрена CD34+ селекция всем пациентам. Проведение иммуноцитологии после селекции CD34+ клеток не показано, поскольку антитела, используемые в процессе селекции могут влиять на результаты иммуноцитологии.

Миелоаблативная высокодозная химиотерапия (ТГСК) с последующей атоТГСК (представлен в протоколе аутоТГСК).

Другие виды лечения:

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

б) Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
Хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
Невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
Офтальмолог	при поражении головного мозга, ретробульбарной инфильтрации для оценки состояния глазного дна, оценка ответа на проводимую терапию, контроль за состоянием зрения, осложнения на фоне лечения
Пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания.
Кардиолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны сердечно сосудистой системы, развитие осложнений во время химиотерапии.
Гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
Анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка

	длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
Трансплантолог	Для согласования и проведения аутологичной трансплантации
Клинический трансфузиолог	Для согласования и проведения этапа афереза ПСК
Радиолог	перед лучевой терапией;
Диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
ЛОР	проверка слуха перед началом химиотерапии, развитие осложнений со стороны ЛОР-органов;
Реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
Физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;
Инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии;
Нефролог	развитие осложнений или сопутствующая патология со стороны почек;
Нейрохирург	сопутствующее заболевание, развитие осложнений на фоне химиотерапии
Фтизиатр	наличие/подозрение сопутствующего специфического заболевания;
При необходимости возможна консультация других специалистов в зависимости от клинического случая.	

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

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

8) Индикаторы эффективности лечения.

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

Критерии ответа на терапию

Ответ	Первичная опухоль	Метастатические области*#
ПО	Нет опухолей	Нет опухолей, катехоламины в норме.
ОХЧО	Уменьшение на 90-99%	Нет опухолей, выявляются остаточные изменения костей Тс ⁹⁹
ЧО	Уменьшение >50%	Все измеряемые места уменьшаются >50%. <u>Кости и КМ:</u> число позитивных мест уменьшено >50%, не более 1 позитивного места в КМ выявляется#
СО	Нет новых повреждений; уменьшение некоторых измеряемых повреждений (первичных или метастатических) более 50%, с менее 50% уменьшением в каких либо других; менее 25% увеличение некоторых существующих повреждений	
НО	Нет новых повреждений; менее 50% уменьшения, но менее 25% увеличение в некоторых существующих повреждениях	
ПБ	Любые новые повреждения; увеличение в некоторых измеренных повреждениях более 25%; до этого чистый костный мозг повреждается опухолью.	

Примечание*:

ПО	Полный ответ
ОХЧО	Очень хороший частичный ответ
ЧО	Частичный ответ
СО	Смешанный ответ
НО	Нет ответа
ПБ	Прогрессирование заболевания

Один позитивный аспират КМ или биопсия позволительны для частичного ответа, если это репрезентативное снижение в числе позитивных мест на момент диагностики.

9) Дальнейшее ведение:

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

Проведение нижеперечисленных видов обследования возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

Пациенты, без остаточной опухоли

	1-й год	2-5 годы	После 5-го года
Клиническая оценка	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
Катехоламины в моче	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
УЗИ/Рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6-12 месяцев
ЛДГ и нейронспецифическая энолаза	С каждым забором венозной крови во время МРТ или скинтиграфии		
МРТ пораженной зоны**	Через 3 месяца после операции, в дальнейшем только в случае подозрительных результатов УЗИ и Рентгенографии		
Скинтиграфия	Только в случае подозрительных результатов УЗИ и Рентгенографии		

* Для внутригрудных опухолей не применяется УЗИ исследование, и поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки

** более частое выполнение МРТ используется при присутствии интроспинальной/итрафораминальной остаточной опухоли.

Пациенты, с остаточной опухолью

	1-й год	2-5 годы	После 5-го года
Клиническая оценка	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Катехоламины в моче	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
УЗИ/Рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
ЛДГ и нейронспецифическая энолаза	С каждым забором венозной крови во время МРТ или скинтиграфии		
МРТ пораженной зоны**	1 раз в 6 месяцев, если первичная опухоль четка видна на УЗИ, в сомнительных случаях 1 раз в 3 месяца	1 раз в год	Только при подозрении
Скинтиграфия	Каждые 6 месяцев до нормализации		

* Для внутригрудных опухолей не применяется УЗИ исследование, и поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки

** более частое выполнение МРТ используется при присутствии интроспинальной/итрафораминальной остаточной опухоли.

Пациенты среднего и высокого риска

	1-й год	2-5 годы	После 5-го года
--	---------	----------	-----------------

Клиническая оценка	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Катехоламины в моче	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
УЗИ/Рентгенография грудной клетки*	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
ЛДГ и нейронспецифическая энзолаза	С каждым забором венозной крови во время МРТ или скинтиграфии		
МРТ**	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев, но только при предшествующем обследовании еще имелись отклонения от нормы	
Скинтиграфия	Каждые 6 месяцев до нормализации		
Исследование костного мозга из 4-х точек	Каждые 6 месяцев до нормализации		
ЭКГ/ ЭхоКГ, аудиометрия, контроль функции почек, гормоны щитовидной железы, кривые роста, половое развитие	В конце каждого года		Каждый 2-й год

* Для внутригрудных опухолей не применяется УЗИ исследование, и поэтому необходимо выполнение рентгенограммы грудной клетки

** более частое выполнение МРТ используется при присутствии интраспинальной/ итрафораминальной остаточной опухоли.

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

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

15. Сокращения, используемые в протоколе:

аутоТГСК	аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БАК	биохимический анализ крови
ВМК	ванилилминдальная кислота
ВЧД	Внутричерепное давление
ГВК	гомованильная кислота
ЗН	злокачественной новообразование
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
КЭК	клиренс эндогенного креатинина
КТ	компьютерная томография
КСФ	колониестимулирующий фактор
ЛТ	лучевая терапия
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
МРТ	магнитнорезонансная томография
МТС	Метастаз
МИБГ	Метайодбензилгуанидин
НСЭ	Нейроспецифическая энзолаза
ОПН, ХПН	острая и хроническая почечная недостаточность
ОГК	органы грудной клетки
ОБП	органы брюшной полости
ОМТ	органы малого таза
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПЭТ – КТ	позитронно – эмиссионная томография
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
ПСК	периферические стволовые клетки

ПХТ	Полихимиотерапия
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ЦФН	Циклофосфан
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФУ	фракция укорочения
ХТ	Химиотерапия
ЦНС	центральная нервная система
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭхоКГ	Эхокардиограмма
Р-графия	Рентгенография

16.Список разработчиков протокола:

- 1) Боранбаева Риза Зулкарнаевна – д.м.н., главный внештатный детский онколог/гематолог МЗ РК, директор РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 2) Салиева Сымбат Сарыбаевна – врач онколог отделения онкологии №1, РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 3) Жумадуллаев Бахрам Маликайдарович – к.м.н., детский онколог, заведующий отделением онкологии №1, РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 4) Туктабаева Райгуль Рыскалиевна – врач онколог, отделения онкологии №2 ФКФ «УМС» АО «ННМЦД»..
- 5) Панов Руслан Геннадиевич- врач радиолог, РГП на ПХВ «КазНИИОР» МЗ РК.
- 6) Калиева Мира Маратовна - к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии РГП на ПХВ «КазНМУ» им. С. Асфендиярова

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

- 1) Жумашев Уалихан Кошкаралиевич, д.м.н., профессор кафедры интернатуры и резидентуры в онкологии КазНМУ.

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

20. Список использованной литературы (необходимы ссылки на валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).23. Список использованной литературы:

- 1) NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma
- 2) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, de Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg H, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look ATh, Pearson AD, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA (1993) Revision of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging and Response to Treatment. J ClinOncol, 11: 1466-1477.
- 3) Hughes M, Marsden HB, Palmer MK (1974) Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer, 34: 1706-1711.

- 4) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B (1999) Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer, 86: 349 - 363.
- 5) Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F (2003) Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. Lancet Oncol, 4: 472-480.
- 6) Harms, D. and H. Wilke. [Grading procedures for neuroblastoma (author's transl)]. Klin Padiatr 1979. 191: 228-233.
- 7) Berthold F, Hero B (2000) Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. Drugs, 59: 1261-77.
- 8) Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C (2003) Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age Cancer Lett, 197, 11 -17.
- 9) vonSchweinitz D, Hero B, Berthold F (2002) The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma Eur J PediatrSurg: 12: 402-409.
- 10) Schilling, FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J (2002) Neuroblastoma Screening at one year of age. N Engl J Med, 346: 1047 - 1053.

Приложение 1
Клинического протокола
диагностики и лечения
Нейробластома

Методы оперативного и диагностического вмешательства

1. Название оперативного и диагностического вмешательства: биопсия/удаление опухоли заднего средостения, забрюшинного пространства (надпочечника или паравертебральной опухоли), области шеи, интравертебрального компонента опухоли, декомпрессия спинного мозга, биопсия лимфоузла.

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- биопсия проводится для гистологического подтверждения диагноза.
- полное удаление опухоли является прогностически важным фактором.
- декомпрессия спинного мозга – при наличии интравертебрального компонента опухоли

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:

Показания для проведения процедуры/ вмешательства:

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

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- наличие инициально жизнеугрожающих симптомов;
- первичногенерализованные формы заболевания;

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

3. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

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

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

4. Методика проведения процедуры/вмешательства:

В группе наблюдения: Данные пациенты изначально подвергаются хирургическому лечению. Объем резекции в той или иной ситуации опухоли определяется хирургом. Полная резекция показана только в том случае, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким. Нефрэктомия с удалением опухоли или другие калечащие операции не приемлемы. Если предполагаемый риск осложнений является высоким допустимо проведение частичной резекции или только биопсии опухоли.

В группе среднего и высокого риска:

1. Первичное хирургическое вмешательство. Первоначально требуется выполнение биопсии опухоли для гистологического и молекулярного исследований. Полная резекция первичной опухоли не требуется. Она может быть выполнена у отдельных пациентов, при условии, если хирургических осложнений представляется низким. Расширенные операции с целью полного удаления первичной опухоли не должны предприниматься. Нефрэктомия, повреждение крупных сосудов или другие осложнения должны избегаться при проведении первичного хирургического вмешательства, если только у пациента имеют место жизнеугрожающие симптомы вследствие сдавления дыхательных путей, нервов или крупных сосудов, что может потребовать немедленной резекции опухоли в исключительных случаях.

Для случаев наличия симптомов сдавления спинного мозга, незамедлительное начало химиотерапии предпочтительно, так как имеет меньше побочных эффектов по сравнению с операцией в данной группе больных.

2. Повторная операция. После химиотерапии, резекция может быть выполнена с меньшим риском разрыва опухоли. Поэтому, попытка резекции первичной опухоли может быть предпринята после 4 или 6 цикла химиотерапии. Риск операции должен быть сбалансирован с пользой от радикального удаления первичной опухоли. Микроскопически радикальное удаление опухоли не требуется. Микроскопически и даже макроскопически остаточная опухоль является приемлемой, несмотря на то, что макроскопически полное удаление опухоли ассоциировано с лучшим исходом у пациентов с локализованной нейробластомой в возрасте > 1 года.

После лучевой терапии, выполнение операции может быть осложнено развитием постлучевого фиброза. Поэтому попытка резекции должна быть предпринята перед проведением лучевой терапии.

Поскольку разрыв опухоли менее вероятен после проведения химиотерапии, нарушение целостности опухоли приемлемо, что может способствовать резекции о время отсроченной операции.

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

Приложение 3
к типовой структуре
Клинического протокола
диагностики и лечения
Нейробластома

1. Палиативная помощь детям с заболеванием нейробластома.

2. Показания для ПП:

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

3. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи: паллиативная помощь может оказываться на дому или в палате паллиативной помощи в хосписе/стационаре/доме ребенка/интернате.

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

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

5. Немедикаментозное лечение:

1. Энтеральное питание у «паллиативных больных».

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

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном

получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи. При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

2. Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

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

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

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

Алгоритм:

Шаг №1. Профилактика пролежней и протертостей.

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

Шаг №3. При изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри.

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

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

Шаг №6. При зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапия, 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 – повязка с альгинатом кальция; раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

6. Медикаментозное лечение:

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

3. Паллиативная помощь при болевом синдроме

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

Нефармакологические методы обезболивания:

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

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

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

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

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

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

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

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

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30мг/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 10мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте 3-12мес и 1-12 лет по 10-15мг/кг каждые 4-6часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

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

Слабые наркотические анальгетики

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

Трамадол внутрь детям в возрасте 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

- 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 0,2-0,4мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).

- При переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентных доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

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

Морфин короткого действия.

Стартовые дозы:

- Внутрь или ректально детям в возрасте 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, детям в возрасте 6 мес.-12лет по 200мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 12-18 лет по 5-10мг каждые 4 часа;

- Подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) детям в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5мг), детям в возрасте 12-18лет 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.

- Вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

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

- суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной

дозы; для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия. Расчет морфина для купирования прорывной боли:

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

Отмена морфина:

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

Фентанил

Дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 2-18 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 минут), 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 минут), 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 12-24 час., чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течении 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Метадон

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

Адьювантные анальгетики:

Амитриптилин внутрь детям в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1мг/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).

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

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

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

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

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

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12лет 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).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

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

4. Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга.

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

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

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 течение 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4. Если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), 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 30 мин – лечение эпилептического статуса в стационарных условиях.

5. 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 10 мг (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. Фенobarбитал в/в в возрасте 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1 г) 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).

6. Дальнейшее ведение: По улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.

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