

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
САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (Рабдомиосаркома и Нерабдомиосаркома)**

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	9
Диагностика и лечение на стационарном уровне	9
- хирургическое лечение	92
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	106
Сокращения, используемые в протоколе	92
Список разработчиков протокола	94
Конфликта интересов	94
Список рецензентов	94
Список использованной литературы	94

2. Коды по МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ 10		МКБ 9	
код	название	код	название
С 48	Злокачественное новообразование брюшинного пространства и брюшины	54.21	лапароскопия
		54.10	лапаротомия
		40.11	биопсия лимфатической структуры
С 48.0	Забрюшинного пространства	83.21	биопсия мягкой ткани
С 48.1	Уточненных частей брюшины		
С 48.2	Брюшины неуточненной части		
С 48.8	Поражение брюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций		
С 49	Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей		
С 49.0	Соединительной и мягкой тканью головы, лица и шеи		
С 49.1	Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса		
С 49.2	Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область		
С 49.3	Соединительной и мягких тканей грудной клетки		
С 49.4	Соединительной и мягких тканей живота		
С 49.5	Соединительной и мягких тканей таза		
С 49.6	Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации		
С 49.8	Соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций		
С 49.9	Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации		

3. Дата разработки/ пересмотра протокола: 2016 год

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатр, детские онкогематологи, радиологи, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований слу-

	чай-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: Рабдомиосаркома (РМС) – возникает из примитивных мезенхимальных клеток, которые перерождаются в поперечнополосатые мышцы. Она может произойти из любой части тела, в том числе из тех участков, где поперечнополосатые мышцы не встречаются (оригинал протокола CWS-2009).

8. Классификация (оригинал протокола CWS-2009).

TNM-классификация опухолей до начала лечения

Опухоль	
T0	Нет признаков опухоли.
T1	Опухоль ограничена органом или тканью, из которой исходит T1a: Опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении T1b: Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль не ограничена органом или тканью, из которой исходит T2a: Опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении T2b: Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
TX	Нет информации о размере и инвазивности опухоли
Лимфоузлы	
N0	Нет признаков вовлечения лимфоузлов
N1	Есть признаки вовлечения лимфоузлов
NX	Нет информации о вовлечении лимфоузлов
Метастазы	
M0	Нет признаков метастазов и вовлечения нерегионарных лимфоузлов
M1	Признаки отдаленных метастазов или вовлечения нерегионарных лимфоузлов
MX	Нет информации о метастазах

Послеоперационная классификация TNM (pTNM)

pT	
pT0	При гистологическом исследовании препарата нет признаков опухоли
pT1	Опухоль ограничена органом или тканью, где она возникла. Полное удаление, края гистологически чистые
pT2	Опухоль с инвазией за пределы органа или ткани, где она возникла Полное удаление, края гистологически чистые
pT3	Опухоль с инвазией или без инвазии за пределы органа или ткани, где она возникла Удаление неполное: pT3a: Признаки микроскопической остаточной опухоли pT3b: Признаки макроскопической остаточной опухоли pT3c: Злокачественный выпот поблизости, независимо от размера

pTX	Статус опухоли оценить невозможно.
pN	
pN0	Нет признаков опухоли при гистологическом исследовании регионарных лимфоузлов
pN1	Признаки инвазии в регионарные лимфоузлы pN1a: Признаки инвазии в регионарные лимфоузлы. Вовлеченные узлы считаются полностью удаленными. pN1b: Признаки инвазии в регионарные лимфоузлы. Вовлеченные узлы считаются не полностью удаленными.
pNX	N-статус невозможно оценить из-за отсутствия патоморфологического исследования или из-за неадекватной информации о его результатах
pM	
pM0	Нет признаков метастазов при гистологическом исследовании
pM1	Есть признаки метастазов при гистологическом исследовании
pMX	M-статус невозможно оценить из-за отсутствия патоморфологического исследования или из-за неадекватной информации о его результатах

Классификация клинических групп IRS

Группа IRS I: Локализованная опухоль, полная резекция (края без признаков опухоли)

Регионарные лимфоузлы не вовлечены – требуется биопсия или иссечение лимфоузлов, кроме опухолей головы и шеи.

Ia Опухоль ограничена мышцей или органом, где она возникла.

Ib Вовлечение смежных областей: инфильтрация за пределы мышцы или органа, где возникла опухоль (например, через лицевые плоскости).

Внимание: Сюда входит как макроскопический осмотр, так и микроскопическое подтверждение полной резекции. Во всех лимфоузлах, которые случайно окажутся в препарате, должны отсутствовать признаки поражения. Если наблюдается микроскопическое поражение узлов, пациент включается в группу IIb или IIc (см. ниже).

Группа IRS II: Макроскопически удаленная опухоль с признаками микроскопической остаточной опухоли

IIa Макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью.

Хирург считает, что он удалил опухоль в целом, но патоморфолог находит опухолевые клетки в краях резекции и при этом невозможно дополнительно провести резекцию для достижения чистых краев. Нет признаков макроскопической остаточной опухоли. Нет признаков вовлечения регионарных лимфоузлов. Повторное исследование и удаление пораженной области после начала лучевой терапии и/или химиотерапии не влияют на отнесение пациента к определенной группе.

IIb Макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью и полностью удаленными (без микроскопических остаточных фрагментов) вовлеченными лимфоузлами.

Внимание: Полная резекция с микроскопическим подтверждением отсутствия резидуальной болезни отличает эту группу от групп IIa и IIc. Кроме того, в отличие от группы IIa, регионарные лимфоузлы вовлечены (однако полностью удалены), но при этом самый дистальный узел гистологически отрицателен.

IIc Макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью и макроскопически удаленными вовлеченными лимфоузлами, однако с признаками микроскопического резидуального и/или гистологического вовлечения наиболее дистального (по отношению к первичному очагу) лимфоузла среди удаленных.

Группа IRS III: Неполная резекция с макроскопической остаточной опухолью

IIIa После проведения только биопсии.

IIIb После макроскопической или обширной резекции первичной опухоли (> 50%).

Группа IRS IV: Отдаленные метастазы в начале заболевания

Наличие метастазов, например, в легких, печени, костях, костном мозге, головном мозге, отдаленных мышцах и/или отдаленных лимфоузлах. Показаниями к включению пациента в группу IV являются также положительный результат цитологического исследования ликвора, плевральной или абдоминальной жидкости или опухолевые имплантаты на плевральных или перитонеальных поверхностях.

По степени химиочувствительности саркомы мягких тканей делятся на три категории:

Опухоли с доказанной химиочувствительностью:

- Рабдомиосаркома (эмбриональный и альвеолярный вариант);
- Недифференцированная саркома;
- Эмбриональная саркома;
- Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО);
- Экстрокостальная саркома Юинга (ЭСЮ).

Опухоли с возможной химиочувствительностью:

- Фибросаркома;
- Синовиальная саркома;
- Злокачественная фиброзная гистиоцитома;
- Недифференцированная липосаркома.

Опухоли с недоказанной химиочувствительностью:

Все остальные гистологические варианты саркомы мягких тканей. Получают локальное лечение (ЛТ+ операция) или химиотерапию.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:**

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: наиболее частым проявлением саркомы мягких тканей (рабдомиосаркома) является опухолевидное образование. Специфические клинические признаки зависят от локализации опухоли:

- **Параменингеальные первичные опухоли головы и шеи (носоглотки, синусы, среднее ухо) 25-35%** - паралич лицевых нервов, менингеальные симптомы или дыхательная недостаточность и признаки поражения ЦНС.
- **Желудочно-кишечный и гепатобиллиарный тракт до 3%** - механическая желтуха и опухолевая масса в брюшной полости.
- **Редкие локализации** – грудная клетка – до 2%; промежность - до 2%.

У детей до 10 лет частая локализация - на голове, шее и мочеполовом тракте.

У подростков - конечности туловища, паратестикулярные локализации.

Физикальные обследование: осмотр общего состояния, с уточнением клинических проявлений заболевания (наличие опухолевидного образования).

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови развернутый – количество эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя заметно понижается. Присутствует микросфероцитоз в среде эритроцитов. Наблюдается средний рост числа лейкоцитов в крови — лейкоцитоз, без заметного поворота лейкоцитарной формулы влево;
- общий анализ мочи - проводится в целях профилактики;
- биохимический анализ крови - проводится в целях профилактики.

Инструментальные исследования:

- *Магнитно-резонансная томография (МРТ) в проекции опухолевидного образования с контрастированием*

Предоперационная визуализация очень важна для оценки размера, объема и точной распространенности опухоли; ее связи с кровеносными сосудами (включая сосуды, питающие опухоль), нервами, близлежащими структурами и органами; изменений в костной системе и васкуляризации (визуализация с контрастированием). Визуализация местоположения первичной опухоли должна включать в себя исследование регионарных лимфатических узлов. Важно, чтобы радиологическая оценка первичной опухоли и регионарных лимфоузлов предшествовала биопсии (поскольку биопсия может существенно изменить первоначальный размер опухоли или регионарного узла).

Инструкции по визуализации посредством МРТ

Так как сейчас МРТ проводится во многих учреждениях, определены следующие минимальные требования.

Для детальной оценки мягкотканых опухолей необходимо *подавление сигнала от жировой ткани*. Следует обратить особое внимание на окружающие структуры, включая костно-мышечную систему, кровеносные сосуды, нервы и лимфатические узлы. Дополнительное введение контраста, предпочтительно с *динамическим последовательным сканированием* до, во время и после болюсного введения. Можно в подробностях выявить некроз опухоли (важно для планирования биопсии) и лучше отделить отек от опухолевой массы.

Рекомендуемые МРТ-последовательности:

До контрастирования: Т2-взвешенные последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (оно обязательно) по крайней мере в двух плоскостях срезов, включая аксиальную. Т2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани предоставят необходимую информацию о лимфоузлах.

После контрастирования: Рекомендуется динамическое сканирование. После контраста –Т1-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани (обязательно).

Измерение объема опухоли

Изменения объема опухоли – важный критерий для оценки ответа на терапию в ходе лечения. Поэтому измерение опухоли и расчет объема необходимо произво-

дить как в ходе диагностики, так и в моменты времени, выбранные для оценки ответа (см. раздел 6.5.3). Следует зафиксировать размеры опухоли в трех измерениях, выбирая по возможности три максимальных диаметра.

Расчет объема опухоли (V) для опухолей эллипсоидной или округлой формы

a = длина (в см)

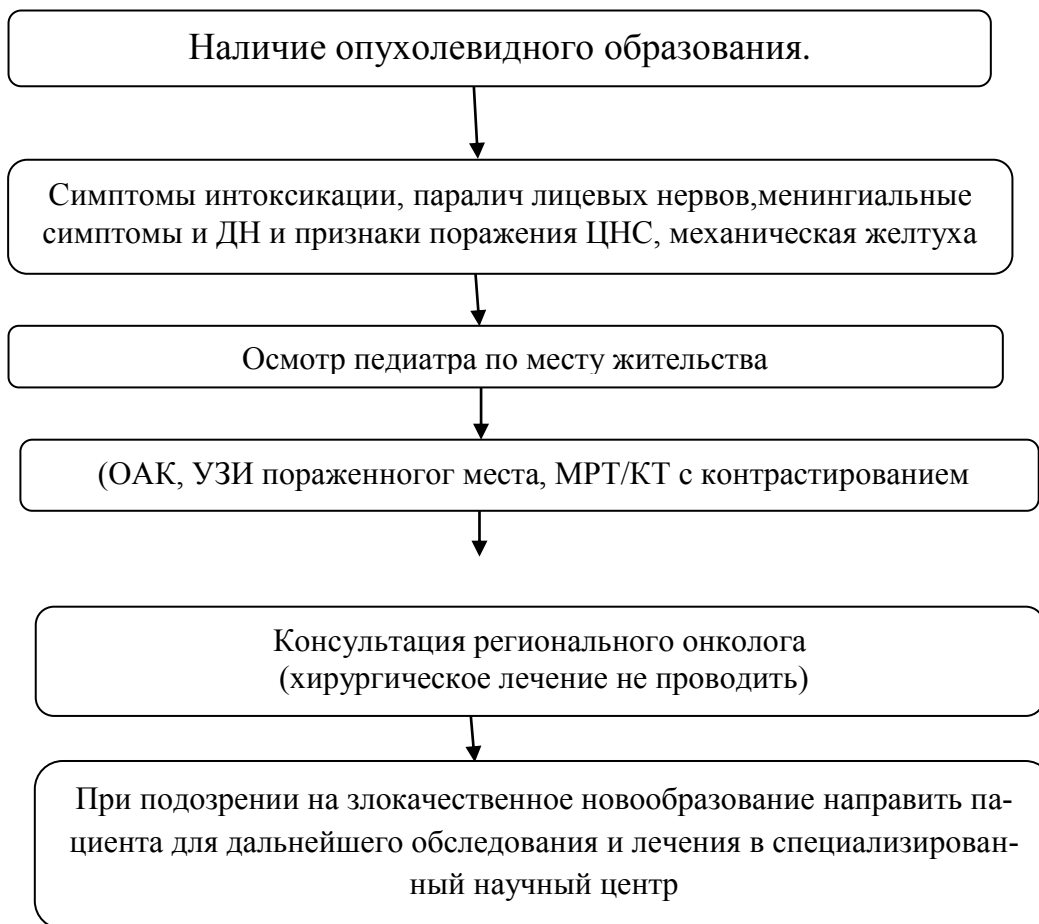
b = ширина (в см)

c = толщина (в см)

$$V = \pi / 6 \times a \times b \times c = 0.52 \times a \times b \times c \text{ в см}^3$$

В случае **опухолей сложной формы** необходимо непосредственное измерение объема. Для правильного расчета объема площади поперечных сечений умножаются на толщину среза и складываются (с учетом зазоров между сечениями).

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований* проводится с другими видами доброкачественных и злокачественных новообразований, на основании клиническо-лабораторных, визуальных и патоморфологических исследований.

4) Тактика лечения: Симптоматическая терапия, стабилизация общего состояния, транспортировка в специализированное отделение.

Немедикаментозное лечение:

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

- Диета по тяжести состояния пациента: стол №11.

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

- анальгезирующая терапия (парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, трамадол, морфин),
- заместительная терапия (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат, плазма свежемороженая, альбумин человека 10% и 20%).
- Антибактериальная терапия по показаниям.

Перечень основных лекарственных средств: парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, трамадол, морфин.

Перечень дополнительных лекарственных средств: нет.

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

К неотложным отнесены признаки, для которых существует международный консенсус:

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

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

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

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

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

После проведения необходимых видов неотложной терапии, которыми должны обладать все сотрудники приемного отделения, проводится повторная оценка состояния ребенка, постановка диагноза и лечение основной проблемы. Инструкции и

схемы действий в неотложных ситуациях, предложены в руководстве ИВБДВ, дают достаточный объем знаний для оказания экстренной помощи в стационарах первого уровня.

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация окулиста, невропатолога, психиатра – по показаниям;
- консультация онколога по месту жительства – для направления в специализированный центр.

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

Первичная профилактика:

- Онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети;
- Санитарно просветительская работа с населением об онконастороженности.

Вторичная профилактика:

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

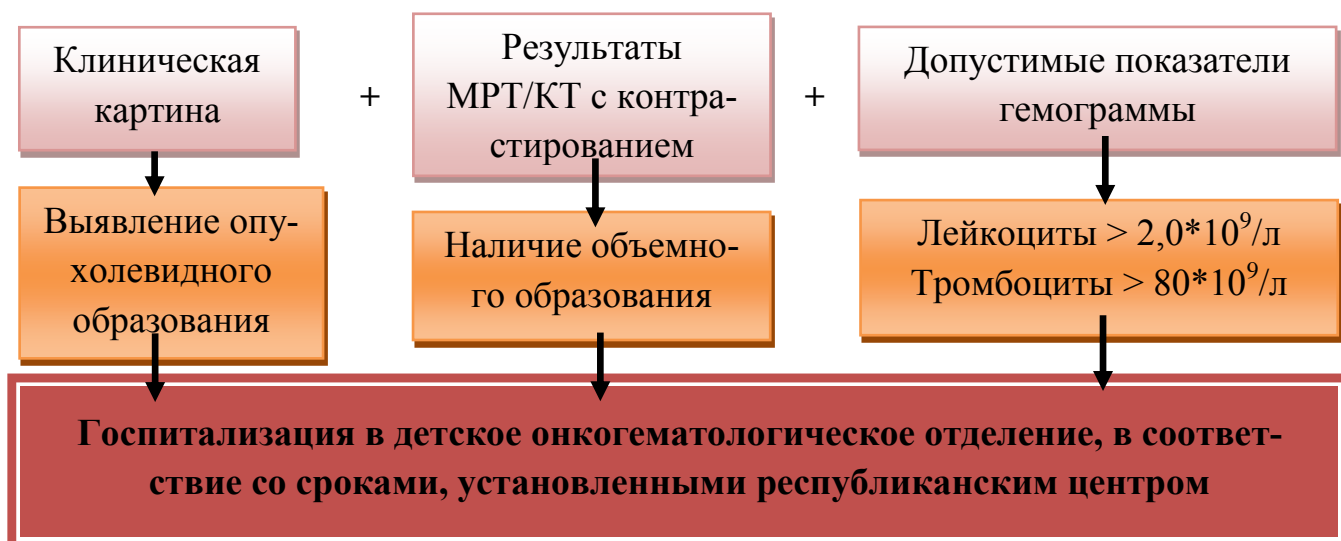
1) Мониторинг состояния пациентов:** см. пункт №12

2) Индикаторы эффективности лечения:

- своевременное выявление первичных случаев,
- своевременное направление в специализированное (онкогематологическое) отделение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации:



10.2 Показания для экстренной госпитализации: больные плановые.

В случае ухудшении общего состояния в перерывах между лечением (развитие

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

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

При ухудшении 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. При запущенных случаях, поздней диагностике, таких пациентов также необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства в профильное отделение.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

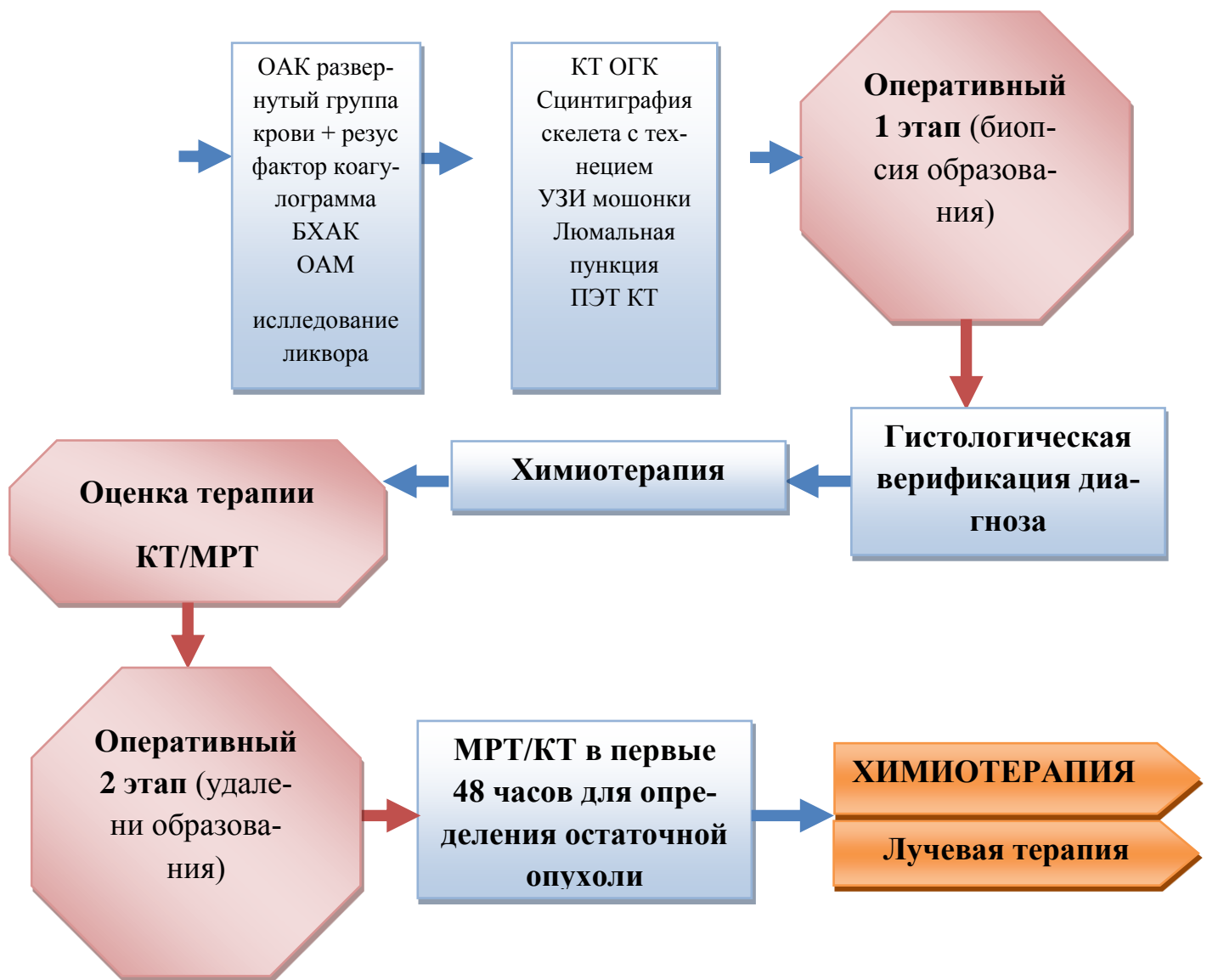
1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

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

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

- ОАК развернутый (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоформула), коагулограмма 1 (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику), исследование биохимических показателей крови (общий белок, альбумин и его фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза, тимоловая проба, С-реактивный белок, ЛДГ, фибриноген, иммуноглобулины А, G, M, калий, натрий, кальций) перед проведением специализированной терапии;
- Определение группы крови и резус-фактора (не исключается проведение заместительной терапии);
- Общий анализ мочи, для оценки функции почек;
- Суточная моча на пробу Реберга (для оценки фильтрационной функции почек, перед проведением курсов химиотерапии).

2) Диагностический алгоритм:



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- КТ-исследование первичного очага с оценкой размеров опухоли. Если возможно выполнение МРТ, то это исследование предпочтительнее при опухолях конечностей, таза, при параспинальных опухолях. КТ имеет преимущества при опухолях костей, при наличии назофарингеальных масс, для оценки лимфоузлов брюшной полости и метастазов в легких. Ответ на терапию оценивается тем же исследованием (МРТ или КТ);
- ПЭТ КТ в момент первичной диагностики для определения распространенности процесса, в последующем для определения ответа на лечение;
- КТ - органов грудной клетки с контрастированием, для исключения мтс поражения;
- Сканирование скелета с Tc^{99} с дополнительным КТ-исследованием или МРТ подозрительных на поражение областей;
- При паратестикулярных опухолях необходимо УЗИ мошонки, УЗИ малого таза и органов брюшной полости и КТ малого таза и брюшной полости для оценки парааортальных лимфоузлов;
- При опухолях нижних конечностей необходимо оценить тазовые лимфоузлы (КТ или МРТ), даже если паховые и бедренные лимфатические узлы интактны;
- При параспинальных опухолях при возможности необходимо выполнить МРТ с контрастированием;
- Анализ пунктата костного мозга (ЖКМ, ИФТ, миелограмма) при наличии костно-мозговых метастазов;
- Консервирование спермы у мальчиков половозрелого возраста перед началом химиотерапии (по мере возможности);
- Иммуногистохимическое исследование – по показаниям;
- Цитогенетика - для дифференциальной диагностики сарком мягких тканей и определения подгрупп. С помощью этого метода возможно определение генетических aberrаций, специфичных только для данного типа опухоли, которые невозможно определить молекулярными методами диагностики. Проведение данного метода возможно только с использованием свежего опухолевого материала;
- FISH (Флуоресцентная in-situ гибридизация): при помощи меченных фрагментов ДНК может определить генетические аномалии в структуре гена/хромосомы и определить их число. С помощью данного метода можно определить специфичные хромосомные транслокации, включая реципрокные транслокации. Также может быть определена амплификация или потеря генетического материала. Проведение данного метода возможно только с использованием свежего опухолевого материала.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ плевральных полостей, УЗИ периферических лимфоузлов, при их диаметре больше 2,0см или прогрессивном увеличении – по показаниям;
- Рентгенография обзорная органов грудной клетки (в одной/двух проекция), Рентгенография обзорная брюшной полости (в одной/двух проекция) - по показаниям;
- ЭКГ, ЭхоКГ (для исключения сопутствующей патологии, ввиду высокой кардиотоксичности цитостатиков)

- Консультация анестезиолога (выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен Braviac, Nickman, установка порт-систем)

4. Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Диагностика и наблюдение во время лечения, помимо рутинных обследований по протоколу, целиком зависит от жалоб и симптомов пациента.

- Сонография черепа при открытом родничке;
- ЭЭГ до начала терапии - по показаниям
- Исследование ликвора (цитоспин, подсчет клеток) при опухолях, топографически близко расположенных к ликворным путям и, возможно, связанных с ними (опухоли головы, шеи и паравертебральных областей).
- Пункция и/или биопсия костного мозга на неделях 9 и 27 в случае инициального поражения костного мозга и **исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни;**
- Измерение функции легких – по показаниям;
- МРТ-исследование головного и спинного мозга - до и после контрастирования для обнаружения метастазов в головном мозге или интраспинального роста опухоли (параспинальные опухоли), а также поражения мозговых оболочек.
- Определение гаммаглутамилтранспептидазы – по показаниям, для оценки гепатотоксичности, при патологии печени и желчевыводящих путей, на фоне приема цитостатиков
- Определение времени кровотечения, определение времени свертываемости капиллярной крови, коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов, тест на беременность – по показаниям;
- Аудиограмма – фоне приема цитостатиков группы Платины;
- ИФА на гепатиты В, С, при положительном результате ПЦР на гепатиты В, С, согласно приказу №501 МЗ РК от 26 июля 2012года приложение №3 «Правила хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» (изменение и дополнение к приказу №666 МЗ РК от 06 ноября 2009года.
- Биопсия лимфоузлов, определение кариотипа, квантифероновый тест, исследование кала на копрологию, бактериальный посев кала, бак посев кала на дисбактериоз, бактериологические исследования (бакпосевы крови на бактериемию, на грибы, мазок из зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) – по показаниям;
- Консультация радиолога (выбор и тактика этапа лучевой терапии)
- Протеины: γ -глобулин и α -2-глобулин (при увеличении или дефиците общего белка).
- УЗИ предстательной железы и яичек, ИФА исследование на грибы рода кандиды, ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на ЦМВ, ИФА крови и мочи на краснуху, ИФА крови и мочи на токсоплазмоз, ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на ЦМВ, ПЦР крови и мочи на краснуху, ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз, ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, ПЦР HbV-ДНК, aHCV IgM, a-Hbcore-IgM, HBeAg, Хелик тест – по показаниям;
- Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к ан-

тибиотикам – при подозрении на септический процесс, для подбора адекватной комбинации антибиотиков;

- Исследование кислотно-основного состояния – для определения метаболических и респираторных нарушений;
- Цитогенетическое исследование на хромосомные абберации.

5. Тактика лечения:** после гистологической верификации диагноза (оперативный этап в объеме биопсии или резекции), проведение курсов химио и лучевой терапии, с решением вопроса о возможности проведения второго этапа оперативного лечения.

Немедикаментозное лечение:

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

Медикаментозное лечение: протокол cws-2009-guidlance.

Перечень основных лекарственных средств:

Риск-стратификация для рабдомиосаркомы (РМС)

Риск-стратификация для опухолей РМС						
Группа риска	Под-группы	Гистология	Послеоперац. стадия (группа IRS)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	<i>A</i>	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятные
	<i>B</i>	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятн.
Стандартный	<i>C</i>	Благоприятная	II,III	Благоприятная	N0	Любые
	<i>D</i>	Благоприятная	II,III	Неблагоприятн.	N0	Благоприятные
Высокий	<i>E</i>	Благоприятная	II, III	Неблагоприятн.	N0	Неблагоприятн.
	<i>F</i>	Благоприятная	II,III	Любая	N1	Любые
	<i>G</i>	Неблагоприятн.	I, II, III	Любая	N0	Любые
Очень высокий	<i>H</i>	Неблагоприятн.	II,III	Любая	N1	Любые

Далее приведена краткая общая информация по стратификации и терапии рабдомиосаркомы.

1) РМС, группа низкого риска

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	<i>A</i>	Благоприятная	I	Любая	N0	Favourable

Стратификация: Благоприятная гистология (не альвеолярная), группа IRS I, любая локализация, N0, M0, благоприятный возраст (< 10 лет) и благоприятный размер опухоли (≤ 5 см) – **Подгруппа А.**

Операция: После первоначального полного удаления дальнейшие операции не проводятся.

Химиотерапия: Винкристин + актиномицин D (VA), 4 курса (22 недели).

Лучевая терапия: Не показана этим пациентам.

2) РМС, группа стандартного риска

Группа риска	Подгруппы	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Стандартный	B	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятн.
	C	Благоприятная	II,III	Благоприятная	N0	Любые
	D	Благоприятная	II,III	Неблагоприятн.	N0	Благоприятные

Стратификация: В эту группу риска входят три различные подгруппы пациентов. У всех пациентов должна быть благоприятная гистология и отсутствие признаков вовлечения лимфоузлов или метастатической опухоли.

Подгруппа B: IRS группа I, любая локализация, неблагоприятные размер опухоли (> 5 см) и/или возраст пациента (≥ 10 лет).

Подгруппа C: IRS II или III, благоприятная локализация, любой размер опухоли, любой возраст.

Подгруппа D: группа IRS II или III, неблагоприятная локализация, но благоприятные размер (≤ 5 см) и возраст (< 10 лет).

Операция: В группах IRS I и II после первоначального удаления дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Ифосфамид + винкристин + актиномицин D (IVA), 9 курсов (25 недель). Однако введение ифосфамида в подгруппе B после начальных 4 курсов не производится. То же самое относится к подгруппе C после 5 курсов, если используется ЛТ.

Лучевая терапия: Облучение не используют, когда опухоль полностью удалена (R0) при постановке диагноза (подгруппа B), а также у пациентов из подгруппы C со вторичным полным (R0) удалением и благоприятными размером и возрастом. Все прочие пациенты должны получать лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 36 до 50.4 Гр. Исключения могут быть сделаны для пациентов самого младшего возраста (< 3 лет) или для пациентов с опухолями в особенно чувствительных областях.

3) РМС, группа высокого риска

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Высокий	E	Благоприятная	II,III	Неблагоприятн.	N0	Неблагоприятн.
	F	Благоприятная	II,III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятн.	I, II, III	Любая	N0	Любые

Стратификация: Подгруппа E: Пациенты из группы IRS II или III с благоприятной гистологией, но неблагоприятной локализацией, неблагоприятным размером и/или возрастом.

Подгруппа F: Пациенты из группы IRS II или III с благоприятной гистологией, любой локализацией, любым размером опухоли и любым возрастом пациента, но с поражением лимфоузлов.

Подгруппа G: Все пациенты с неблагоприятной гистологией, кроме альвеолярной с N1.

Операция: После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии или лучевой терапии.

Химиотерапия: Химиотерапия ифосфамидом, винкристином и актиномицином D (IVA), 9 курсов.

Лучевая терапия: Все пациенты должны получать лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от гистологии, состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 36 до 50.4 Гр.

4) РМС, группа очень высокого риска

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Очень высокий	H	Неблагоприятн.	II, III	Любая	N1	Любые

Стратификация: Неблагоприятная гистология (альвеолярная РМС) и поражение лимфоузлов (N1), но отсутствие метастазов (M0), вне зависимости от других факторов риска (**ПОДГРУППА H**).

Операция: После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Режим VAIA III как продолжение протокола CWS-2002-P. Первые два цикла включают в себя курс IVAd, чередующийся в каждом цикле с IVA и IVAd. Последний цикл содержит 3 курса IVA (всего 25 недель).

Лучевая терапия: Пациенты получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 41.4 до 50.4 Гр.

«РМС-подобные» опухоли: СинСар, внекостная СЮ/пПНЭО, недифференцированная саркома

Стратификация: Синовиальная саркома, внекостная саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоли и недифференцированная саркома (бывшая «РМС-подобная» группа CWS)

считаются опухолями с неблагоприятной гистологией. Для стратификации важна группа IRS.

Операция: После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Режим VAIA III: Первые два цикла включают в себя курс IVAd, чередующийся в каждом цикле с IVA и IVAd. Последний цикл содержит 3 курса IVA (всего 25 недель). Пациенты с синовиальной саркомой из группы IRS I или II (кроме T2b) должны получать только 6 курсов (2 цикла).

Лучевая терапия: Пациенты из группы IRS I не получают облучения. Пациенты из группы IRS II или III получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ. Доза составляет 50.4 Гр при обычном (конвенциональном) фракционировании или 44.8 Гр при гиперфракционированном ускоренном облучении.

«Не-РМС-подобные» опухоли:

Стратификация: Отнесение к группе низкого, стандартного или высокого риска зависит от гистологии, размера опухоли, группы IRS и вовлечения лимфоузлов. Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль и злокачественная рабдоидная опухоль считаются опухолями высокого риска.

Операция: После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной и более агрессивной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Пациенты низкого и стандартного риска не получают химиотерапию (но могут быть исключения). Пациенты из группы высокого риска должны получать химиотерапию (режим VAIA III). Первые два цикла включают в себя курс IVAd, чередующийся в каждом цикле с IVA и IVAd. Последний цикл содержит 3 курса IVA (всего 25 недель).

Лучевая терапия: Пациенты из группы низкого риска не получают облучения. Пациенты из группы стандартного или высокого риска получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ. Доза составляет 50.4 Гр при обычном (конвенциональном) фракционировании или 44.8 Гр при гиперфракционированном ускоренном облучении.

Метастатические мягкотканые опухоли (стадия IV):

Пациенты получают терапию CEVAIE плюс O-TIE.

Стратификация: Любая первично-метастатическая мягкотканная опухоль (M1) вне зависимости от всех прочих факторов риска.

Операция: Хирургические меры должны соответствовать инструкциям для локализованных мягкотканых опухолей. Первичное хирургическое удаление метастазов не всегда необходимо, кроме жизнеугрожающих ситуаций, но сомнительные очаги следует проанализировать посредством биопсии. Хирургические вмешательства по поводу первичной опухоли и метастатических очагов могут быть необходимыми после первоначальной системной терапии в зависимости от ответа или клинической ситуации.

Химиотерапия: Один цикл состоит из 1 курса I³VA, за которым следуют CEV и I³VE. Пациент получает 3 цикла (9 курсов) в течение 25 недель. За этим следует пероральная поддерживающая терапия трофосфамидом и идарубицином, чередующаяся с трофосфамидом и этопозидом (общая продолжительность терапии 51 неделя). Для пациентов >10 лет и/или метастазами в К/КМ следует рассмотреть экспериментальные варианты терапии.

Лучевая терапия: Пациенты получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от гистологии, состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 41.4 до 50.4 Гр.

ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАБДОМИОСАРКОМЕ (РМС)

Схема стратификации рабдомиосаркомы

М-статус	N-статус	Патоморфология	Группа IRS	Локализация	Размер и возраст	Под-группа	Группа риска
M0	N0	эРМС	I	Любая	≤ 5 см и < 10 лет	A	Низкий
					> 5 см или ≥ 10 лет	B	
			II, III	ORB, UG-non BP, HN-non PM	Любые	C	Стандартный
					≤ 5 см и < 10 лет	D	
	E	EXT, UG-BP, HN-PM, OTH	> 5 см или ≥ 10 лет	E	Высокий		
			Любые	F			
	N1	эРМС	II, III	Любые	F	Очень высокий	
	N0	аРМС	Любые	Любые	G		
N1	аРМС	Любые	Любые	Любые	H		
M1							Метастатическая опухоль (гл. 10)

эРМС = эмбриональная рабдомиосаркома, аРМС = альвеолярная рабдомиосаркома, ORB = орбита, UG-non BP = опухоль мочеполовой системы, но не мочевого пузыря или простаты, HN-non PM = непараменингеальная опухоль головы или шеи, HN-PM = параменингеальная, UG-BP = мочеполовая система, опухоль мочевого пузыря или простаты, EXT = конечности, OTH = другие локализации.

Для RMS nos (без дополнительной характеристики = подтип нельзя определить): NOS означает, что можно поставить диагноз РМС, но нельзя провести дальнейшее отнесение к тому или иному подтипу (в том числе при централизованной экспертизе). Решение по поводу ведения таких пациентов приходится принимать на местах, учитывая клиническую информацию. Группа риска определяется исходя из благоприятных или неблагоприятных характеристик: возраста пациента, размера и локализации опухоли, вовлечения лимфатических узлов.

РМС, группа низого риска:

Все пациенты со следующими характеристиками:

- Локализованная неальвеолярная РМС,
- микроскопически полное удаление (группа IRS I),
- любая локализация,
- и отрицательный результат исследования лимфоузлов,
- и размер ≤ 5 см,
- и возраст пациента < 10 лет (благоприятные размер и возраст).

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	А	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	I (микроскопически полное удаление опухоли)	Любая	N0	Благоприятные (размер ≤ 5 см и возраст < 10 лет)

Примечание*: Группу пациентов с РМС низкого риска нужно выделять очень осторожно, так как эти больные получают ограниченную химиотерапию. Поэтому необходимо быть очень внимательным при анализе адекватности краев резекции и обеспечить детальное обсуждение каждого случая с хирургом и патоморфологом, прежде чем будет принято решение о лечении согласно таковому для группы низкого риска.

Местное лечение:

После первоначального полного удаления не требуется дальнейшее местное лечение. Если первичное повторное удаление производится как минимум через 4 недели после гистологической диагностики, пациента относят к группе низкого риска и он получает соответствующее лечение, только если при анализе препарата удаленной опухоли подтверждаются «чистые» края, независимо от того, если ли в этом препарате остаточная опухоль. Первичное повторное удаление является оправданным, если его можно провести без существенного функционального или косметического ущерба и если цель достижения микроскопически полной резекции является реалистичной. Если есть какие-либо сомнения по поводу полноты резекции, пациента следует отнести к группе стандартного риска и лечить соответственно.

Химиотерапия:

После первоначальной операции (полная резекция R0 с микроскопически «чистыми» краями, группа IRS I) лечение должно состоять из 4 курсов винкристина и актино-

мицина D (VA), разделенных трехнедельными перерывами для восстановления. Винкристин вводится в дни 1, 8, 15 и 22 каждого курса, актиномицин D – в дни 1 и 22. Общая продолжительность химиотерапии – 22 недели.

Повторная оценка опухоли:

Рекомендуется полная клиническая и радиологическая повторная оценка по окончании химиотерапии (неделя 23).

Обратите внимание:

Пациентам с паратестикулярной опухолью и чрезмошоночным инициальным хирургическим доступом должна быть проведена гемискротэктомия. В противном случае они будут переведены в группу стандартного риска, подгруппу В

План лечения РМС в группе низкого риска

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс VA

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной в/в болюсной инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в дни 1, 8, 15 и 22 каждого курса VA (с недельными интервалами).

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной в/в болюсной инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в дни 1 и 22 каждого курса VA (недели 1 и 4).

Курс терапии VA

День	Винкристин	Актиномицин D	Дата введения цитостатика
1	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	
8	1.5 мг/м ² в/в болюс		
15	1.5 мг/м ² в/в болюс		
22	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	
Итого	6 мг/м ²	3 мг/м ²	

РМС, группа стандартного риска:

Пациенты, включенные в подгруппы В, С и D, составляют группу стандартного риска РМС. Лечение варьируется в зависимости от подгруппы.

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Стандартный	В	Благоприятная (неальвеолярная РМС)	I (микроскопически полное удаление опухоли)	Любая	N0	Неблагоприятные (размер > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет)
	С	Благоприятная (неальвеолярная РМС)	II, III (микроили макроскопическая остаточная опухоль)	Благоприятная (ORB, UG-non BP, HN-non PM)	N0	Любые

	D	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	II, III (микро- или макроскопическая остаточная опухоль)	Неблагоприятная (HN-PM, UG-VP, EXT, OTH)	N0	Благоприятные (размер ≤ 5 см и возраст < 10 лет)
--	----------	--	---	--	----	---

Местное лечение:

Операция: Необходимо с особым вниманием удостовериться в полноте первоначальной резекции (R0). Следует также тщательно пересмотреть варианты хирургического лечения при опухолях группы IRS III после оценки ответа опухоли на 9 неделе. Надо учесть специальные рекомендации для опухолей в конкретных анатомических областях – таких как параменингеальные или орбитальные опухоли.

В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии \pm лучевой терапии. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидирующей операцией («операция спасения»).

Лучевая терапия: Большинство пациентов из группы стандартного риска должны получать облучение. Дозы будут различаться в зависимости от ответа на химиотерапию и от результатов отсроченной операции (см. главу 19). Лучевая терапия должна проводиться параллельно с 5-м курсом (неделя 13). Рекомендации для пациентов младше 3 лет изложены в разделе 19.6. Во время лучевой терапии необходимы поправки в график химиотерапии; особенно это касается введения актиномицина D.

Химиотерапия:

Все пациенты получают 9 курсов химиотерапии. В зависимости от подгруппы это либо 9 курсов I²VA, либо комбинация I²VA и VA 2.

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курсы 1 и 2: интенсификация благодаря дополнительному применению 1.5 мг/м² VCR в дни 8 и 15 курсов 1 и 2.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата введения цитостатика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	

8		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курсы 1 и 2) 1.5 мг/м ² (курсы 3 и 4)	1.5 мг/м ²		

Курс VA 2

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в день 1 каждого курса VA 2.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в день 1 каждого курса VA 2.

Необходимо учесть вопрос об исключении AMD в случае одновременного проведения лучевой терапии.

Курс терапии VA 2

День	Винкристин	Актиномицин D	Дата введения цитостатика
1	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	
Итого	1.5 мг/м ²	1.5 мг/м ²	

РМС, группа стандартного риска – подгруппа В

Все пациенты со следующими характеристиками:

- Локализованная неальвеолярная РМС,
- микроскопически полное удаление (группа IRS I),
- любая локализация,
- отрицательный результат исследования лимфоузлов,
- размер опухоли > 5 см,
- и/или возраст пациента ≥ 10 лет (неблагоприятные размер и возраст).

Примечание*: Пациенты с паратестикулярной опухолью и чрезмошоночным инициальным хирургическим доступом должны получать лечение в рамках этой группы, если не было проведено первичное повторное удаление с гемискротэктомией, даже если у них наблюдаются благоприятные характеристики.

Эти пациенты находятся в полной ремиссии после первоначальной операции (группа IRS I), и поэтому они не должны получать дальнейшее местное лечение (лучевую терапию или плановую повторную [second look] операцию).

Лечение включает в себя 4 курса I²VA с ифосфамидом, винкристином и актиномицином D, за которыми следует 5 курсов VA 2 (только винкристин и актиномицин D). Интервал между курсами – 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель.

План лечения РМС в подгруппе В группы стандартного риска

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

- ВМА = аспирация костного мозга.

РМС, группа стандартного риска – подгруппа С

Все пациенты со следующими характеристиками:

- Локализованная неальвеолярная РМС,

- микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III),
- локализация – орбита, непараменингеальные области головы и шеи, мочеполовая система, но не мочевого пузыря или простата (благоприятная локализация)
- и отрицательный результат исследования лимфоузлов,
- и любые размер опухоли и возраст пациента.

В зависимости от ответа пациенты получают 9 курсов I²VA (подгруппа C1) или 5 курсов I²VA, за которыми следует 4 курса VA 2 (подгруппа C2). Интервал между курсами – 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель.

План лечения РМС в подгруппе С группы стандартного риска

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

*Актиномицин D можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

- ВМА = аспирация костного мозга.

После 3 начальных курсов химиотерапии (неделя 9) должна быть проведена полная клиническая и радиологическая оценка ответа опухоли. В этот момент необходимо принять решение по поводу местного контроля опухоли и спланировать лечение:

Только пациенты с благоприятным размером опухоли ≤ 5 см и благоприятным возрастом (< 10 лет) при постановке диагноза, у которых была проведена достоверная вторичная резекция R0 (микроскопически полное удаление с «чистыми» краями), будут после первых 3–4 курсов химиотерапии продолжать лечение до общего числа 9 курсов I²VA без лучевой терапии (C1).

Все остальные пациенты должны получать лучевую терапию до или после операции в соответствии с индивидуально определяемыми условиями. После 5 курсов I²VA проводятся 4 курса только VA 2 (C2).

У пациентов со стабилизацией (уменьшение объема опухоли < 1/3) или прогрессией болезни следует рассмотреть возможность проведения терапии второй линии. Исследовательский центр предоставляет консультационные услуги для пациентов–участников исследования.

Примечание*: В этой подгруппе проведение неинвалидирующей радикальной операции может быть затруднено из-за анатомической локализации. Отложенная операция может быть нежелательной, особенно при орбитальной РМС. В этих случаях предпочтительным местным лечением должна быть лучевая терапия. Однако в некоторых обстоятельствах инвалидирующая операция может быть целесообразной. Нужно обратить особое внимание на то, чтобы удостовериться в полноте резекции, так как решение о применении лучевой терапии в основном базируется на гистологической оценке краев опухоли.

РМС, группа стандартного риска – подгруппа D:

Все пациенты со следующими характеристиками:

- Локализованная неальвеолярная РМС, микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III),

- локализация – параменингеальная, конечности, мочеполовая система – мочевого пузыря/простата или «другие участки» (неблагоприятная локализация) и отрицательный результат исследования лимфоузлов, и размер опухоли ≤ 5 см и возраст пациента < 10 лет (благоприятные размер и возраст).

Лечение включает в себя 9 курсов ифосфамида, винкристина и актиномицина (I²VA). Интервал между курсами составляет 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель. Местное лечение (лучевая терапия + операция) проводится на неделе 13 (как минимум после 4-го курса).

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли $< 1/3$) или прогрессией заболевания удовлетворяют условиям проведения терапии второй линии.

План лечения РМС в подгруппе D группы стандартного риска

(та же схема, что и для РМС группы высокого риска)

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

*Актиномицин D можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

- ВМА = аспирация костного мозга.

РМС, группа высокого риска:

В группу высокого риска входят пациенты с различными характеристиками. Однако лечение для разных подгрупп будет одним и тем же (подгруппа D группы стандартного риска; подгруппы E, F, G группы высокого риска).

Группа риска	Подгруппа	Патоморфология	Группа IRS (последоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Высокий	E	Благоприятная (неальвеолярная РМС)	II, III (микро- или макроскопическая остаточная опухоль)	Неблагоприятная (HN-PM, EXT, UG-BP, OTH)	N0	Неблагоприятные (размер > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет)
	F	Благоприятная (неальвеолярная РМС)	II, III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятная (альвеолярная РМС)	I, II, III	Любая	N0	Любые

РМС = рабдомиосаркома, HN-PM = параменингеальная, UG-BP = мочеполовая система, опухоль мочевого пузыря или простаты, OTH = другие локализации.

Местное лечение:

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется. Операция должна быть консервативной, при этом следует избегать инвалидизирующих вмешательств или хирургических мер, ведущих к нарушениям функции. Необходимо с особым вниманием удостовериться в полноте резекции (R0). Радикальное иссечение

лимфоузлов не показано в обычных случаях. В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии, когда радиологически обнаруживается остаточная опухоль или же в сомнительных случаях. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидизирующей операцией («операция спасения»).

Лучевая терапия: Все пациенты должны получать облучение. Дозы будут различаться в зависимости от ответа на химиотерапию и от результатов отложенной операции. По поводу облучения вовлеченных лимфоузлов см. раздел 19.2.5. Лучевая терапия должна проводиться одновременно с 5-м курсом (неделя 13). Рекомендации по поводу лечения пациентов младше 3 лет даны в разделе 19.6.

Химиотерапия:

Лечение включает в себя 9 курсов I²VA с ифосфамидом, винкристином и актиномицином D. Интервал между курсами составляет 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель. После первых трех курсов химиотерапии (неделя 9) необходимо принять решение о дальнейшем лечении:

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли < 1/3) или прогрессией болезни удовлетворяют условиям проведения терапии второй линии.

После оценки ответа опухоли проводится еще один курс химиотерапии. В это время планируется необходимый вид лечения для локального контроля; он осуществляется на 13 неделе как минимум после 4-го курса. Обратите внимание на специальные рекомендации для опухолей конкретных анатомических областей – таких как параменингеальные или орбитальные опухоли (глава 1).

План лечения РМС в подгруппах E, F и G группы высокого риска

(та же схема, что и для РМС группы стандартного риска)

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

*Актиномицин D можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина на неделе 19.

NB! повторная радиологическая оценка опухоли.

- ВМА = аспирация костного мозга.

Курс I²VA:

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуются гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курсы 1 и 2: интенсификация благодаря дополнительному применению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3 и недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкрестин	Актиномицин D	Месна	Дата введения цитостатика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курсы 1 и 2) 1.5 мг/м ² (курсы 3 и 4)	1.5 мг/м ²		

РМС, ГРУППА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Все пациенты со следующими характеристиками:

- Локализованная альвеолярная РМС,
- И положительный результат исследования регионарных лимфоузлов (радиологического или гистологического),
- вне зависимости от всех прочих переменных, таких как локализация первичной опухоли, размер опухоли или возраст пациента.

Группа риска	Подгруппа	Патоморфология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Очень высокий	Н	Неблагоприятная (альвеолярная РМС)	II, III	Любая	pN1 или N1pNX	Любые

Местное лечение:

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется. Операция должна быть консервативной, при этом следует избегать инвалидизирующих вмешательств или хирургических мер, ведущих к нарушениям функции. Радикальное иссечение лимфоузлов не показано в обычных случаях. В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии, когда радиологически обнаруживается остаточная опухоль или же в сомнительных случаях. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидизирующей операцией («операция спасения»).

Лучевая терапия: Все пациенты в этой группе риска должны получать облучение. Дозы будут различаться в зависимости от ответа на химиотерапию и от результатов отложенной операции. Лучевая терапия должна проводиться одновременно с 5-м курсом (неделя 13).

Химиотерапия:

Лечение состоит из ифосфамида, винкристина, адриамицина (I^2VAd); ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I^2VA); и снова I^2VAd . Такая схема используется в течение 6 курсов, за которыми следуют 3 курса только I^2VA ($VAIA III$). Интервал между курсами составляет 3 недели, а продолжительность химиотерапии – 25 недель. После первых 3 курсов химиотерапии (неделя 9) необходимо принять решение о дальнейшей терапии.

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли $< 1/3$) или прогрессией болезни удовлетворяют условиям проведения терапии второй линии.

После оценки ответа опухоли проводится еще один курс химиотерапии. В это время планируется необходимый вид лечения для локального контроля; он осуществляется на 13 неделе как минимум после 4-го курса.

План лечения РМС в группе очень высокого риска – подгруппа Н ($VAIA III$)

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

* Актиномицин D или адриамицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

NB! повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс I^2VAd

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd . Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуются гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I^2VAd (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Адриамицин (ADR): 40 мг/м² адриамицина в виде двух отдельных в/в инфузий (2 x 20 мг/м²/сут – 3-часовые инфузии с интервалом 8–12 часов) в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd .

Курс терапии I^2VAd

День	Ифосфамид	Винкристин	Адриамицин	Месна	Дата введения цитостатика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1)	80 мг/м ²		

		1.5 мг/м ² (курсы 3, 4 и 6)		
--	--	--	--	--

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуются гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкрестин (VCR): 1.5 мг/м² винкрестина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкрестин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5,7,8,9)	1.5 мг/м ²		

ДРУГИЕ «РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ (СинСар, ВНЕКОСТНАЯ СЮ/пПНЭО, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА)

Синовиальная саркома (СинСар), внекостная саркома Юинга (СЮ), внекостная периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) и недифференцированная саркома включены в группу так называемых «РМС-подобных» мягкотканых сарком согласно определению CWS.

Местное лечение:

Решения, касающиеся местного лечения, соответствуют общим рекомендациям для локализованных опухолей. Местное лечение (облучение ± операция) должно проводиться после первой повторной оценки опухоли (неделя 13, как минимум после 4-го курса).

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется. Первичная или вторичная операция, как правило, должна быть консервативной. Инвалидизирующая операция или хирургические меры, ведущие к функциональным нарушениям, в определенных обстоятельствах могут быть целесообразны. Необходимо с особым вниманием удостовериться в полноте резекции (R0). Радикальное иссечение лимфоузлов не показано в обычных случаях. В конце лечения может быть целесообразно

проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии.

Лучевая терапия: Обойтись без лучевой терапии можно только у пациентов с первичной резекцией R0. Пациенты из групп IRS II и III (резекция R1 или R2) должны получать облучение. Лучевая терапия должна проводиться одновременно с 5-м курсом (неделя 13).

Химиотерапия:

Лечение состоит из чередующихся курсов ифосфамида, винкристина, адриамицина (I²VAd); ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I²VA); и снова I²VAd. Такая схема используется в течение 6 курсов, за которыми следуют 3 курса только I²VA (схема лечения VAIA III, соответствующая лечению РМС в группе очень высокого риска). Интервал между курсами составляет 3 недели, а продолжительность химиотерапии – 25 недель.

Обратите внимание:

Пациенты с синовиальной саркомой, относящиеся к группам **IRS I и II, но не T2b**, получают только 6 курсов VAIA (2 цикла)

План лечения для СинСар, внекостной СЮ/пПНЭО и недифференцированной саркомы

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

*Актиномицин D или адриамицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

NB! повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Окончание терапии для пациентов с СинСар из групп IRS I и II, но не T2b.

Курс I²VAd

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VAd. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуются гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VAd (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Адриамицин (ADR): 40 мг/м² адриамицина в виде двух отдельных в/в инфузий (2 x 20 мг/м²/сут – 3-часовые инфузии с интервалом 8–12 часов) в дни 1 и 2 каждого курса I²VAd.

Курс терапии I²VAd

День	Ифосфамид	Винкристин	Адриамицин	Месна	Дата введения цито-
------	-----------	------------	------------	-------	---------------------

					статика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1) 1.5 мг/м ² (курсы 3, 4 и 6)	80 мг/м ²		

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуются гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкрестина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата введения цитостатика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5,7,8,9)	1.5 мг/м ²		

Повторная оценка состояния опухоли и решение тактики терапии

После трех первых курсов химиотерапии (неделя 9) проводится полная клиническая и радиологическая оценка ответа опухоли. В это время принимается решение по поводу дальнейшей терапии и производится ее планирование.

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли < 1/3) или прогрессией болезни могут удовлетворять условиям проведения терапии второй линии.

Вторая оценка ответа опухоли производится после 6–7 курсов химиотерапии (неделя 18). После 9 курсов химиотерапии (окончание стандартного лечения) следует провести третью оценку.

«НЕ-РМС-подобные» опухоли (НРПО):

Так называемые «не-РМС-подобные» опухоли представляют собой гетерогенную группу редких мягкотканых опухолей детского и подросткового возраста, различающихся по гистотипу и биологическому поведению. Некоторые из этих опухолей чаще встречаются у взрослых.

Обычно считается, что не-РМС-подобные опухоли обладают умеренной или низкой чувствительностью к химиотерапии. Поэтому хирургическое лечение (\pm лучевая терапия) является основой лечения и важным фактором стратификации. Качество операции играет ключевую роль, и пациентов с мягкоткаными саркомами рекомендуется направлять для местного лечения в специализированные центры, предпочтительно еще до проведения биопсии.

К группе НРПО принадлежат следующие опухоли:

- Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (AFH, АФГ);
- Альвеолярная мягкотканная саркома (ASPS, АМГТС);
- Хордома (CHORD);
- Светлоклеточная саркома (CCS, СКС);
- Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС);
- Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (DSRCT, ДМКО);
- Внекостная хондросаркома (ECS, ВХС; включая мезенхимальную (MesCS) и миксоидную хондросаркому (MuxCS));
- Эпителиоидная саркома (ES, ЭС);
- Эмбриональная саркома печени (ESL, ЭСП) (лечение должно быть как при РМС);
- Эндометриальная стромальная саркома (ESS, ЭСС);
- Фибросаркома (FS, ФС; см. также ниже: инфантильная фибросаркома);
- Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST, ГИСО);
- Гигантоклеточная опухоль, внекостная (GCT, ГКО);
- Воспалительная миофибробластическая опухоль (IMFT, ВМФО) и саркома (IMFS, ВМФС);
- Ювенильная фиброма носоглотки (JNF, ЮФН);
- Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (LGFMS, ФМСНЗ);
- Лейомиосаркома (LMS, ЛМС);
- Липосаркома (LPS, ЛПС);
- Миофибробластическая саркома (MFS, МФС);
- Злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH, ЗФГ);
- Злокачественная мезенхимальная опухоль (MMM, ЗММ);
- Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST, ЗООПН; также нейрофибросаркома (NFS, НФС) или злокачественная шваннома);
- Злокачественная рабдоидная опухоль (MRT, ЗРО);
- Микофибросаркома (MYX, МИКС);
- ПЕКома (PES, ПЕК);
- Плевропульмональная бластома (PPB, ППБ);
- Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль (PFT, ПФО);

- Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage, RAT);
- Сосудистые опухоли (VS), такие как гемангиоэндотелиома (HE, ГЭ), гемангиоэпителиома (HE, ГЭ), ангиосаркома (AS, AC);
- Инфантильная фибросаркома (cFS, вФС);
- Мио-/фиброматозы.

Проекты, относящиеся к специфическим гистотипам:

- При **плевропульмональной бластоме (РРВ, ППБ)** лечение должно проводиться в рамках группы высокого риска;
- **Гастроинтестинальная стромальная опухоль и взрывающаяся дерматофибросаркома.**

РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ ДЛЯ «НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ» ОПУХОЛЕЙ (НРПО)

В нижеприведенной таблице описана риск-стратификация не-РМС-подобных опухолей в соответствии с их гистологией, состоянием лимфоузлов, послеоперационной стадией (группа IRS) и размером опухоли.

Риск-стратификация для НРПО (согласно протоколу CWS-2002-P)

Группа риска	Гистология	Статус л/у	Группа IRS	Исходный размер опухоли
Низкий	Любая (кроме ЗРО и ДМКО)*	N0	I	≤ 5 см
Стандартный	Любая (кроме ЗРО и ДМКО)*	N0	I	> 5 см ¹
		N0	II	Любой
		N0	III	≤ 5 см ²
Высокий	ЗРО / ДМКО*	N0 / N1	I, II, III	Любой
	Любая	N0	III	> 5 см
	Любая	N1	II, III	Любой
Очень высокий	Любая	N0 / N1	IV	Любой ³

* ЗРО (злокачественная рабдоидная опухоль), ДМКО (десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль): лечение в рамках группы **высокого риска**.

¹ Исключение: для типичных опухолей низкой степени злокачественности (степени 1), > 5 см, из группы IRS I лечение должно проводиться в рамках группы **низкого риска**.

² Исключение: для опухолей высокой степени злокачественности (степень 2 или 3), ≤ 5 см, из группы IRS III лечение должно проводиться в рамках группы **высокого риска**.

³ По поводу лечения мягкотканых сарком стадии IV.

В соответствии с группой риска лечение НРПО будет состоять только из хирургического вмешательства (низкий риск), его сочетания с лучевой терапией (стандартный риск) и дополнительной химиотерапии VAIA III (высокий риск). Подробности приведены ниже.

Терапия НРПО

<i>Chemo</i>	<i>“Non-RMS-like”</i>	<i>RTX</i>

NONE	Low Risk	NONE
NONE	Standard Risk	44.8 Gy ¹ 50.4 Gy ²
VAIA III	High Risk	44.8 Gy ¹ 50.4 Gy ²

¹ Доза для гиперфракционированного, ускоренного облучения.

² Доза для конвенционального фракционированного облучения.

По поводу пациентов с метастазами (НРПО, группа очень высокого риска) см. инструкции по лечению опухолей стадии IV.

НРПО, группа низкого риска

Пациенты из группы низкого риска не нуждаются в дальнейшем местном или системном лечении, но настоятельно рекомендуется тщательное и регулярное последующее наблюдение через небольшие интервалы времени.

НРПО, группа стандартного риска

Все пациенты в группе стандартного риска должны получать облучение. Исключение: у пациентов с типичными опухолями низкой степени злокачественности (степень 1), > 5 см, из группы IRS I без облучения можно обойтись. Подробности о лучевой терапии см. в разделе 19.2.3. Роль адъювантной химиотерапии в этой группе риска остается неясной; ее следует оценить в ходе рандомизированных испытаний. Поэтому применение химиотерапии в общем случае не рекомендуется в данных инструкциях. Исключение: пациенты с НРПО высокой степени злокачественности (степень 2-3) и группой IRS III должны получать лечение в рамках группы высокого риска.

НРПО, группа высокого риска

Пациенты из этой группы должны получать адъювантную или неадъювантную химиотерапию VAIA III. Подробности см. ниже. Этим пациентам явным образом показана лучевая терапия для локального контроля опухоли.

НРПО, группа очень высокого риска

Пациенты с первично-метастатическими не-РМС-подобными опухолями (стадия IV) должны получать терапию для стадии IV независимо от других факторов риска.

ЛЕЧЕНИЕ

Местное лечение: Решение о местном лечении соответствует общим рекомендациям для локализованных мягкотканых сарком.

Операция: Операция является основой лечения для локального контроля опухоли при НРПО. Следует рассматривать и тщательно планировать возможность широкой резекции опухоли в сочетании с ранней реконструкцией. Особое внимание следует уделить установлению полноты резекции (R0). Первичная резекция R1 в сочетании с последующей лучевой терапией может оказаться единственным возможным подходом к лечению при НРПО; это зависит от размера и локализации опухоли. Опухоли, которые исходно являлись нерезектабельными и не демонстрируют ответа

на химиотерапию, обычно требуют радикальной резекции, даже если такая операция приводит к нарушению функций или к инвалидизации («операция спасения»). Настоятельно рекомендуется внимательное рассмотрение рисков и преимуществ таких радикальных хирургических мер и их обсуждение с пациентом и его/ее родителями или опекунами. Радикальное иссечение лимфоузлов обычно не показано.

Лучевая терапия: Облучение не-РМС-подобных опухолей зависит главным образом от послеоперационной стадии (группа IRS), возраста пациента и исходного размера опухоли. Пациенты из группы низкого риска (размер опухоли ≤ 5 см и полная резекция опухоли, группа IRS I) не должны получать облучение. Пациенты с максимальным диаметром опухоли > 5 см должны быть облучены независимо от статуса первичной резекции (R0 или R1). Исключение: при резекции R0 и при опухолях низкой степени злокачественности (степень 1) размером больше 5 см можно обойтись без лучевой терапии. Пациентам с инициальной группой IRS III лучевая терапия показана до или после отложенной операции.

Химиотерапия: Только пациенты с НРПО из группы высокого риска получают химиотерапию VAIA III.

Лечение состоит из чередующихся курсов ифосфамида, винкристина, адриамицина (I^2VAd); ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I^2VA); а затем снова I^2VAd . Так проводится 6 курсов, за которыми следует 3 курса только I^2VA (схема лечения VAIA III). Интервал между курсами составляет 3 недели, а продолжительность химиотерапии – 25 недель. Местное лечение (лучевая терапия + операция) проводится на 13 неделе (как минимум после 4-го курса).

План лечения для НРПО группы высокого риска

(та же схема, что и для РМС группы очень высокого риска)

(схему таблицу смотри в оригинале протокола оригинал протокола CWS-2009)

*Актиномицин D или адриамицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс I^2VAd

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd . Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I^2VAd (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Адриамицин (ADR): 40 мг/м² адриамицина в виде двух отдельных в/в инфузий (2 x 20 мг/м²/сут – 3-часовые инфузии с интервалами 8–12 часов) в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd .

Курс терапии I²VAd

День	Ифосфамид	Винкристин	Адриамицин	Месна	Дата введения цитостатика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1) 1.5 мг/м ² (курсы 3, 4 и 6)	80 мг/м ²		

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуются гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата введения цитостатика
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5,7,8,9)	1.5 мг/м ²		

Повторная оценка опухоли и решение тактики терапии:

После первых трех курсов химиотерапии (неделя 9) производится радиологическая оценка состояния опухоли. В этот момент принимается решение о дальнейшей терапии и происходит ее планирование. Опухоли, которые изначально являлись нерезектабельными и не ответили на химиотерапию, обычно требуют радикальной резекции, даже если это означает нарушение функций или инвалидизацию («операция

спасения»). Обратите внимание, что для не-РМС-подобных опухолей с сомнительной химиочувствительностью может быть необходимой более ранняя повторная оценка состояния опухоли.

Вторая оценка состояния опухоли должна производиться после 6–7 курсов химиотерапии (неделя 18). После 9 курсов химиотерапии (окончание стандартного лечения) следует провести третью оценку.

Локализованная инфантильная и врожденная фибросаркома (смотри оригинал протокола CWS 2009 guideline)

Так называемая инфантильная фибросаркома – наиболее часто встречающаяся не-РМС-подобная опухоль у детей младше 1 года. Ее клинические характеристики варьируют: может наблюдаться как изначально быстрый рост, так и индолентное развитие. Метастатическое распространение встречается нечасто (1–13%), но возможны местные рецидивы после лечения только путем хирургической операции (17–43%). Общий прогноз хороший, с выживаемостью 80–100%.

Местное лечение

Операция: Хирургическое вмешательство является основой лечения, и широкая резекция представляет собой адекватную стратегию для большинства пациентов. Однако инфантильная фибросаркома обычно считается химиочувствительной опухолью (можно достичь полной ремиссии только за счет химиотерапии). Поэтому первичная операция должна проводиться только тогда, когда она нацелена на полную резекцию (R0) и не влечет за собой инвалидизацию или нарушение функции. Первичное повторное удаление требуется в случае неполноты первоначальной операции (R1 или даже R2) или же в случае неверного исходного диагноза.

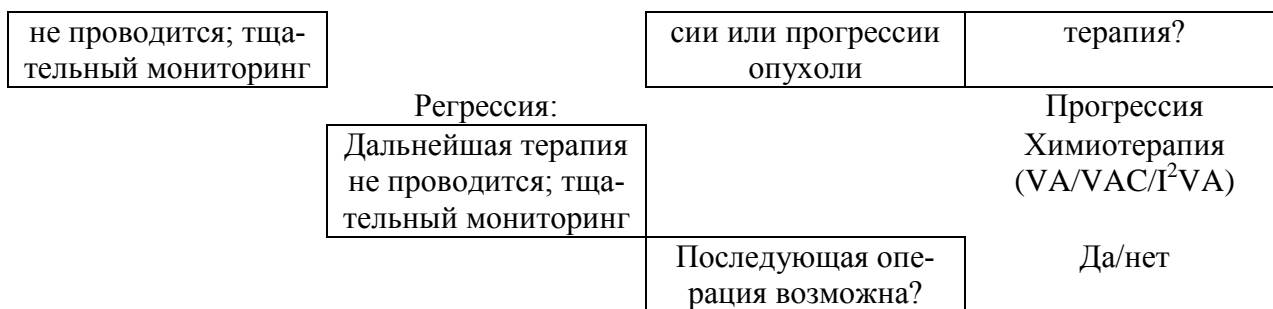
Так как сообщалось, что процент выживаемости после локальных рецидивов превышает 80%, использование только оперативного лечения может быть сочтено целесообразным не только для пациентов, для которых была достигнута полная резекция (гистологически «чистые» края), но и для пациентов группы IRS II.

Лучевая терапия: С учетом типичного возраста пациентов лучевая терапия обычно не рекомендуется.

Химиотерапия - Неоадьювантная химиотерапия рекомендуется в случае первично-нерезектабельных опухолей с целью добиться уменьшения их размеров и затем провести консервативную операцию. Однако адьювантная химиотерапия после макроскопической резекции не является общепринятой.

Рекомендации по лечению врожденной и инфантильной фибросаркомы





МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ – СТАДИЯ IV

Известно, что для пациентов с метастатической мягкотканной опухолью в возрасте старше 10 лет и/или с метастазами в кости/костный мозг прогноз заболевания очень плохой;

План лечения для пациентов стадии IV с метастатической опухолью (SEVAIE)

LOCAL TREATMENT	I ³ V V V A	C E V V V	I ³ V E	Re- sponse ≥ 33%	I ³ V A*	LOCAL TREATMENT	C E V	I ³ V E	I ³ V A	C E V	I ³ V E	RESTAGIN G	8 x O-TI/E
	2 nd line treatment												
Weeks	1 2 3	4 5 6	7	9	10 11-12	13	16	17-18	19	22	25		28-52
Course Date	1	2	3	Response evaluation	4	5	6		7	8	9		
Radiolog. evaluation	▲			▲				▲				▲	
BMA	●			○								○	

* Актиномицин D или эпирубицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Во время лучевой терапии актиномицин D можно заменить этопозидом. Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

NB! повторная радиологическая оценка опухоли.

● BMA = аспирация костного мозга.

○ Обязательна для пациентов с цитологически определяемым поражением костного мозга; может проводиться или не проводиться у пациентов, участвующих в исследовании минимальной метастатической/резидуальной болезни.

ХИМИОТЕРАПИЯ - SEVAIE:

Интенсивная химиотерапия (SEVAIE) состоит из 9 чередующихся курсов ифосфамида, винкристина, актиномицина D (I³VA); карбоплатина, эпирубина, винкристина (CEV); и ифосфамида, винкристина, этопозид (I³VE). Интервал между курсами составляет 3 недели, а общая продолжительность интенсивной химиотерапии – 25 недель.

Курс I³VA:

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I³VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I³VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Курс терапии I³VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	9000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1) 1.5 мг/м ² (курсы 4 и 7)	1.5 мг/м ²		

Курс CEV:

Карбоплатин (CARBO): 500 мг/м² карбоплатина в 200 мл/м² 5% раствора декстрозы вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в день 1 каждого курса CEV.

Эпирубицин (EPI): 150 мг/м² эпирубицина в 5% растворе декстрозы вводится в виде 6-часовой в/в инфузии в день 1 каждого курса CEV – после введения карбоплатина.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса CEV (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Курс терапии CEV

День	Карбоплатин	Эпирубицин	Винкристин	Дата
1	500 мг/м ² в/в	150 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	
8			1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!	
15			1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!	
Итого	500 мг/м ²	150 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5 и 8)	

Курс I³VE:

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VE. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I³VE (максимальная разовая доза 2 мг).

Этопозид (ETO): 150 мг/м² этопозида вводится в виде 2–4-часовой в/в инъекции в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VE.

Курс терапии I³VE

День	Ифосфамид	Винкристин	Этопозид	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	150 мг/м ² в/в	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		150 мг/м ² в/в	3000 мг/м ²	
3	3000 мг/м ²		150 мг/м ² в/в	3000 мг/м ²	
Итого	9000 мг/м ²	1.5 мг/м ²	450 мг/м ²		

По поводу интратекальной химиотерапии в случае параменингеальных опухолей с распространением опухолевых клеток в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) см. раздел с тиотепой далее.

Пероральную поддерживающую терапию ОТИЕ

• (Trofosfamide / Idarubicine / Etoposid)

Пероральную поддерживающую терапию еще на пол года может быть предоставлено после 3-х циклов CEVAIE и местной терапии пациентам с частичной регрессией. Состоит из периодических применений Трофосфамид +Идарубицина с Трофосфамид+Этопозид. Максимум 8 курсов (продолжительностью 3 недели) может быть применена с общей продолжительностью терапии 24 недели.

Физические и лабораторные исследования до начала обслуживания:

- тщательное физическое обследование;
- полный анализ крови (включая дифференциальный подсчет лейкоцитов и тромбоцитов);
- уровень сывороточного креатинина, электролитов и функциональных проб печени;
- ОАМ;
- Мониторинг нефротоксичности.

Рестадирирование в конце CEVAIE лечения, чтобы подтвердить достижение частичной регрессии.

Курсы химиотерапии по настоящему протоколу не следует начинать, если следующих условий:

- отсутствие беременности, отсутствие кормления грудью;
- хорошее общее клиническое состояние пациента;

- нет мукозита;
- отсутствие инфекционных признаков и отсутствием лихорадки, как минимум, в течение 3 дней после последнего заражения;
- отсутствие каких-либо соответствующих дисфункций органов (особенно почки, печень, сердце и ЦНС);

Гематологические критерии:

Лейкоциты больше 2,0тыс, тромбоциты больше 100тыс.

Управление во время поддерживающей терапии:

- Регулярные ОАМ пациента (дважды в неделю);
- Анализ крови: как минимум раз в неделю.

План лечения на пероральную поддерживающую терапию

	TRO IDA	TRO ETO	TRO IDA	TRO ETO	TRO IDA	TRO ETO	TRO IDA	TRO ETO
Week	1	4	7	10	13	16	19	22
Course Date	1. O-TI	1. O-TE	2. O-TI	2. O-TE	3. O-TI	3. O-TE	4. O-TI	4. O-TE
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Курс ОТ-I:

Трофосфамид (TRO): 150 мг/м² Trofosfamide в день перорально, разделенные на 2 дозы/д от 1 дня до 10.

Идарубицин (МАТ): 5 мг/м² Idarubicine в день перорально, один раз утром в дни 1, 4, 7 и 10.

TRO p.o. 2 x 75 mg/m ²	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	Break
IDA p.o. 1 x 5 mg/m ²	↓			↓			↓			↓		Break
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11...20	

Курс ОТ-E:

(TRO): 150 мг/м² Trofosfamide в день перорально, разделенные на 2 дозы/д от 1 дня до 10.

Etoposid (ето): 50 мг/м² Etoposid в день перорально, разделенные на 2 дозы/д от 1 дня до 10.

TRO p.o. 2 x 75 mg/m ²	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	Break
ЕТО p.o. 2 x 25 mg/m ²	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	Break
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11...20	

Терапия второй линии и лечение при рецидиве

Общие замечания:

Необходимо рассмотреть возможность проведения терапии второй линии для пациентов со следующими признаками:

- Стабилизация заболевания (SD: сокращение размера опухоли < 33%) или
- Прогрессия заболевания (PD: возрастание объема любого измеримого очага поражения на > 40% или площади на > 25%, или же появление новых очагов), наблюдаемая при первой оценке ответа.

В некоторых случаях пациенты с незначительным частичным ответом (сокращение объема опухоли > 33%, но < 66%) могут быть кандидатами на терапию второй линии (например, сокращение объема опухоли < 50%). В настоящее время ведение пациентов с признаками плохого ответа на инициальную химиотерапию включает в себя следующие меры:

- Применение препаратов, ранее не использовавшихся. Необходим контроль кумулятивных доз уже введенных препаратов и переносимости препаратов пациентом.
- Более раннее и более агрессивное местное лечение (операция и лучевая терапия). В особенности следует рассмотреть возможность более радикальной и даже инвалидизирующей операции, при этом тщательно взвешивая соотношение рисков и возможных преимуществ.

Сходные принципы относятся к ведению пациентов с рецидивом.

Предложение по лечению пациентов с неудовлетворительным ответом на инициальную химиотерапию или с рецидивом

Ответ	Использованная ХТ	ХТ второй линии	Местное лечение	Примечания
Прогрессия заболевания	Любая	Прекращение ХТ	<ul style="list-style-type: none"> • Радикальная, при необходимости инвалидизирующая резекция; • В случае R1 последующая ЛТ 	Может ли пациент быть включен в текущие испытания фазы II/III?
Стабилизация (SD), прогрессия (PD), сокращение объема опухоли < 50% или рецидив	VA	VAIA III	<ul style="list-style-type: none"> • Радикальная операция /ЛТ 	1, 2,
	IVA	CEVAIE, VAIA III	<ul style="list-style-type: none"> • Радикальная операция /ЛТ 	1, 2,
	VAIA	ХТ второй линии или CEVAIE при ответе < 50%	<ul style="list-style-type: none"> • Радикальная операция /ЛТ 	1, 2,
	CEVAIE	Можно рассмотреть участие в текущих испытаниях фазы II/III	<ul style="list-style-type: none"> • Обсудить использование радикальной операции/ЛТ с паллиативной целью 	1, 2,

Примечание*: Необходимо учитывать кумулятивную токсичность предшествующей терапии!

- ¹ Для рецидивировавших пациентов с неблагоприятным прогнозом следует рассмотреть возможность применения новых препаратов и терапевтических методов, в настоящее время проходящих клиническую оценку в ходе испытаний фазы I-II.
- ² В индивидуальном порядке может рассматриваться вариант терапии второй линии в соответствии с исследованием CWS-2002-P. За дальнейшей информацией обращаться в исследовательский центр.

Прогрессия заболевания:

Следует рассмотреть прекращение химиотерапии и немедленное проведение местного лечения. По возможности следует стремиться к радикальной резекции. Может быть неизбежной инвалидизирующая операция.

Стабилизация заболевания:

Объем операции и необходимость инвалидизирующих процедур рассматриваются индивидуально. Может быть целесообразно проведение химиотерапии второй линии до осуществления мер по локальному контролю, если возможна только резекция R2 или если резекция вообще невозможна из-за неоправданного риска для жизненно важных структур. Более того, терапия второй линии может оказаться допустимой для пациентов младшего возраста, для которых местное лечение считается излишне токсичным или невозможным.

Необходима оценка ответа опухоли после как минимум 2 курсов терапии второй линии, чтобы решить, является ли опухоль резектабельной к этому моменту времени.

В случае ответа на терапию второй линии с сокращением объема опухоли на > 50% следует по возможности провести резекцию. Важно сочетание с лучевой терапией, и химиотерапия должна быть продолжена.

Если уменьшение опухоли составило < 50% и все еще остается шанс на излечивающие меры, показано радикальное хирургическое вмешательство. Вопрос о комбинации с лучевой терапией и особенно о продолжении химиотерапии решается индивидуально с учетом остаточной опухоли, локализации, возраста пациента и кумулятивной токсичности.

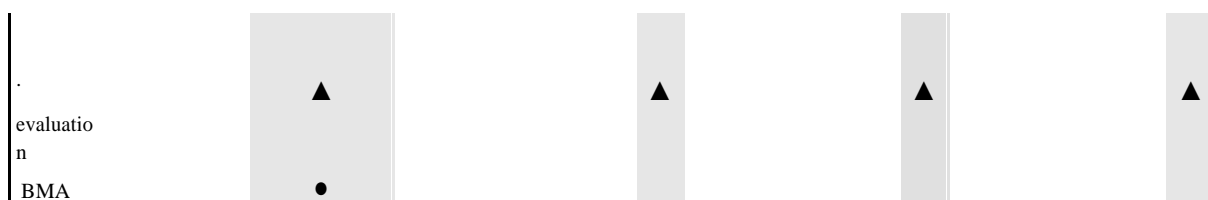
Химиотерапия второй линии:

После двух курсов карбоплатина/этопозида проводится один курс ифосфамида/этопозида. Впоследствии проводится третий курс карбоплатина/этопозида. Лечение завершается двумя курсами карбоплатина/ифосфамида.

Условия начала химиотерапии соответствуют общим рекомендациям.

План лечения для терапии второй линии

	First line treatment	Resp. <50%, PR <2/3 or PD, Relapse	CARBO ETO	CARBO ETO	IFO ETO	CARBO ETO	CARBO IFO	CARBO IFO
Week			1	4	7	10	13	16
Course			A	A	B	A	C	C
Date	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Radiolog	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



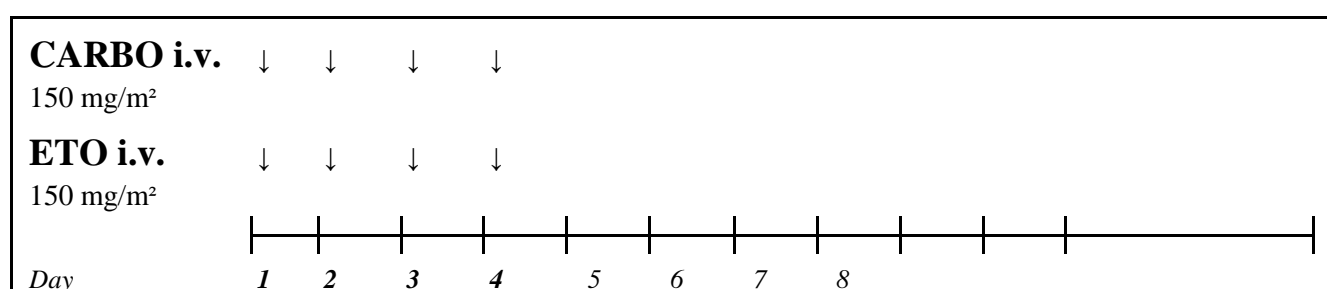
▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● BMA = аспирация костного мозга.

Курс А

Карбоплатин (CARBO): 150 мг/м²/сут карбоплатина вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

Этопозид (ETO): 150 мг/м²/сут этопозид вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

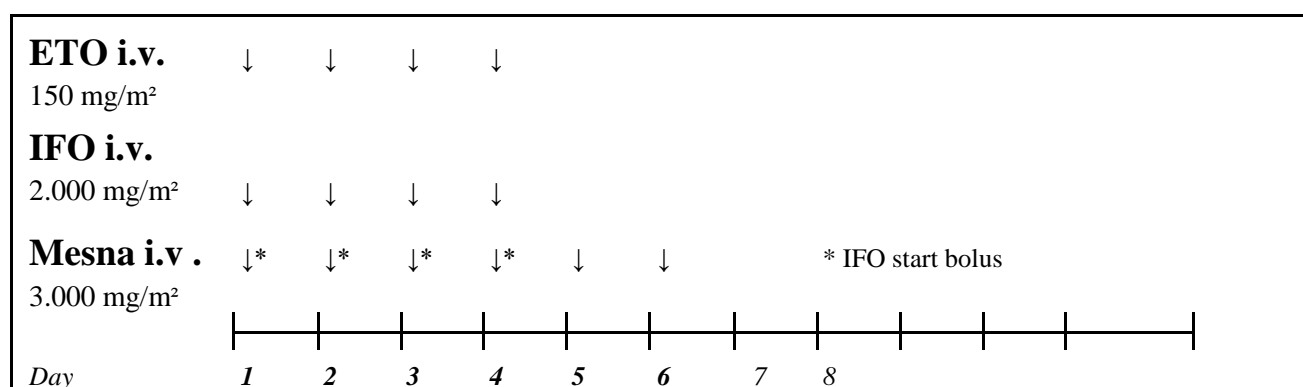


Курс В

Ифосфамид (IFO): 2000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Параллельное введение месны

3000 мг/м²/сут до момента времени 48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 48 ч после введения IFO.

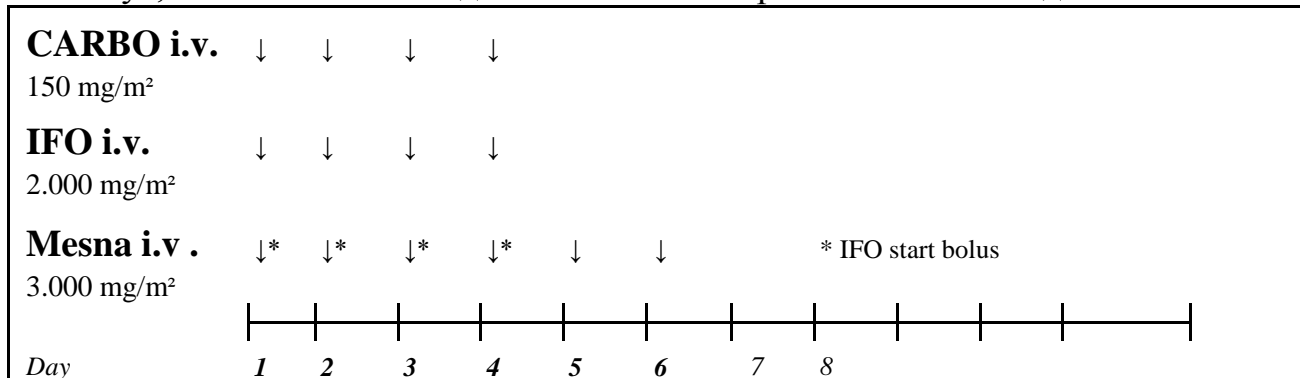
Этопозид (ETO): 150 мг/м²/сут этопозид вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.



Курс С

Карбоплатин (CARBO): 150 мг/м²/сут карбоплатина вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

Ифосфамид (IFO): 2000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени 48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 48 ч после введения IFO.



ВАРИАНТ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

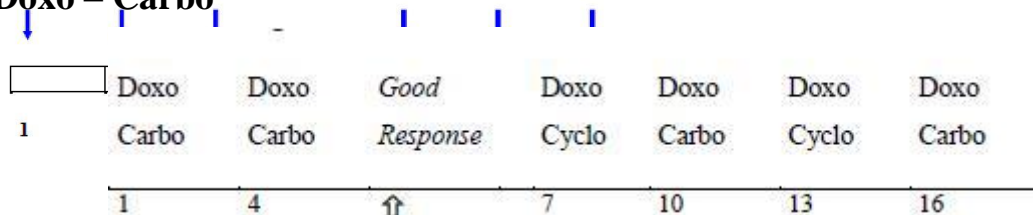
Плохой ответ на первично проведенную химиотерапию часто соответствует плохому прогнозу у больных RMS.

Режим Торо-Carbo

Топотекан: 2 мг/м²/день 1,2,3 дни (общая доза 6 мг/м²/курс) в течение 30 минут.
 Карбоплатин: 250 мг/м²/день, в течение 1 часа, 4 и 5 дни с топотеканом, 1 и 2 дни с этопозидом (общая доза 500 мг/м²/курс).

Циклофосфан: 1500 мг/м²/день, 1 и 2 дни (общая доза 3000 мг/м² /курс) в течение 4 часов. Этопозид: 100 мг/м²/день, 1,2, 3 дни (общая доза 300 мг/м²/курс) в течение 2-4 часов.

Режим Дохо – Carbo



Доксорубин: 60 мг/м²/день, 1 день (общая доза 60 мг/м²/курс) в течение 1-6 часов. Карбоплатин: 250 мг/м²/день, 1 и 2 дни, (общая доза 500мг/м²/курс) в течение 1 часа.

Циклофосфан: 1500 мг/м²/день, 1 и 2 дни, (общая доза 3000 мг/м²/курс) в течение 4 часов.

Метрономная химиотерапия при саркомах мягких тканей

Циклофосфамид (Цикло) 2 x 25mg/m²/d x 14 день PO

+ Месна
Винбластин (Винб)

50 mg/m²/ 0 & 4h) x 14 день
3mg/m²/неделю

PO
IV

	Цикло	Цикло			Цикло	Цикло		
	Месна	Месна			Месна	Месна		
	Винб	Винб			Винб	Винб		
Дата								
Недели	1	2	3	4	5	6	7	8

	Цикло	Цикло			Цикло	Цикло		
	Месна	Месна			Месна	Месна		
	Винб	Винб			Винб	Винб		
Дата								
Недели	9	10	11	12	13	14	15	16

	Цикло	Цикло			Цикло	Цикло		
	Месна	Месна			Месна	Месна		
	Винб	Винб			Винб	Винб		
Дата								
Недели	17	18	19	20	21	22	23	24

МОДИФИКАЦИИ ДОЗИРОВОК И ЛЕЧЕНИЯ

В случае **тяжелого сепсиса с уровнем нейтрофилов < 500/мкл** следует учесть возможность редукции доз препаратов в следующих курсах:

- Курс А: 25% редукция дозы этопозида,
- Курс В: 25% редукция дозы ифосфамида,
- Курс С: 25% редукция дозы ифосфамида.

В случае возникновения **серьезных побочных эффектов**:

1. Ифосфамид:

Нефротоксичность (серьезная тубулопатия) или серьезная ЦНС-токсичность: заменить ИФО на СУС, 4 x 250–300 мг/м²/сут в виде однократной инфузии.

2. Этопозид:

Тяжелая аллергическая реакция: заменить этопозид на топотекан 4 x 1 мг/м²/сут в виде 4-часовой или 23-часовой инфузии (в зависимости от предпочтительности стационарного или амбулаторного лечения) в составе курса А; заменить в курсе В, только если СУС использован для замены ИФО.

ФИБРОМАТОЗ И МИОФИБРОМАТОЗ

Фиброматозы представляют собой уникальное множество новообразований с разнообразными гистологическими и прогностическими характеристиками. В целом их можно подразделить на две различные группы:

1. Агрессивные (взрослого типа) фиброматозы (АФ, АФ);
2. Фиброматозы ювенильного типа (JF, ЮФ).

Агрессивный (взрослого типа) фиброматоз (АФ)

Агрессивные фиброматозы (АФ, АФ), или фиброматозы взрослого типа, представляют собой группу доброкачественных пролиферативных процессов в фиброзной ткани с промежуточным биологическим поведением.

Терапия

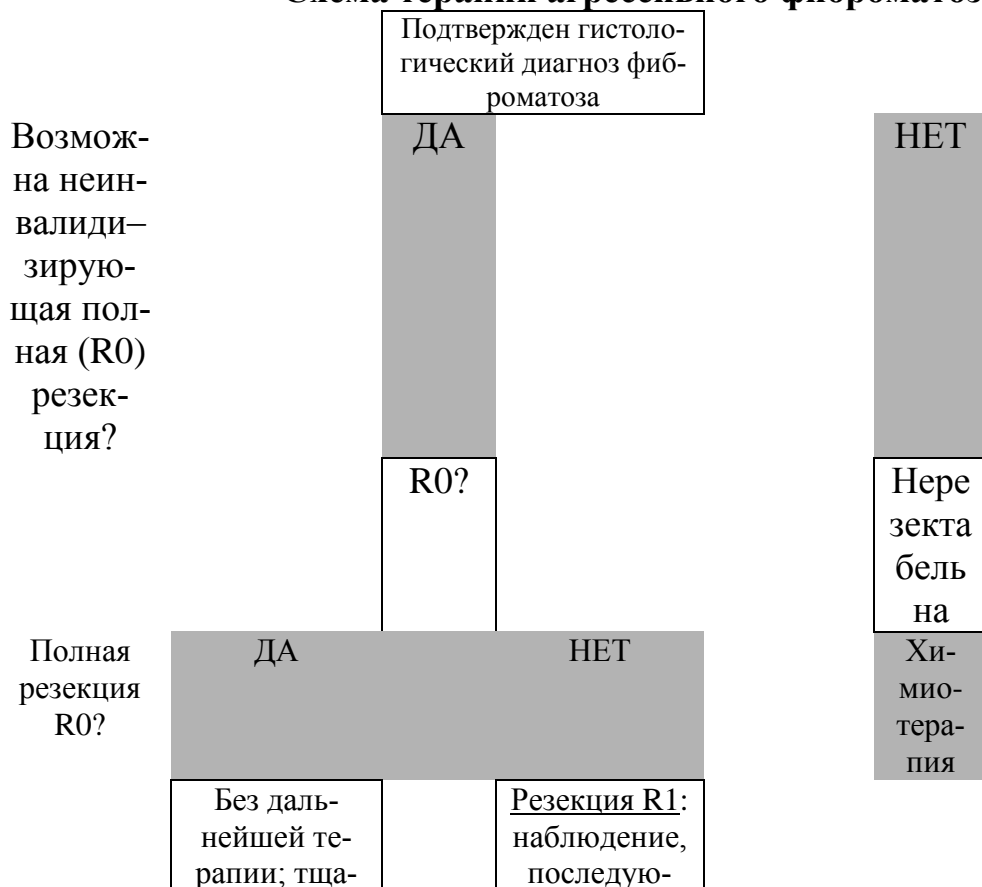
Указания по терапии в рамках данного протокола зависят от гистологического подтипа, локализации, размера опухоли и степени нарушения функций. Настоятельно рекомендуется патоморфологическая экспертиза всех случаев болезни, так как иногда трудно отличить АФ от фибросаркомы. То же самое относится к оценке краев резекции в сложных случаях.

Принятие решения по поводу терапии нерезектабельного агрессивного фиброматоза

Первым шагом должна быть биопсия, чтобы подтвердить диагноз посредством патоморфологической экспертизы.

Второй шаг – тщательная оценка возможности полной резекции опухоли. Если резекция возможна, она является методом выбора. После макроскопически полной резекции не рекомендуется никакая адъювантная терапия. Если неинвалидизирующая полная резекция невозможна, возможность достичь полной резекции после регрессии опухоли может представиться благодаря системной и/или лучевой терапии. Однако следует помнить, что АФ может очень медленно отвечать на любую терапию и может быть необходимым ее продолжительное применение до момента оценки, в отличие от других мягкотканых опухолей.

Схема терапии агрессивного фиброматоза (АФ)



	тельное наблюдение (рецидив?)	щее наблюдение (рецидив?) <u>Резекция R2:</u> иная терапия?		
Большая и/или распространенная опухоль?			ДА	НЕТ
Ответ на терапию?			VAC (3 курса)	MTX / VBL (9 курсов)
		Ответ или стабилизация	Прогрессия	Ответ Стабилизация или прогрессия
Альтернативные виды терапии? См. 12.1.4	⇔	Еще 3 курса VAC; если нет полной ремиссии, перейти на MTX / VBL, решение об облучении или операции	3 курса I ² VA (см. 7.3); решение об облучении или операции	Продолжать MTX / VBL; потом облучение или операция
				Перейти на VAC, потом перейти на I ² VA, либо облучение или операция

Операция: В целом операция является основным методом лечения АФ, хотя наблюдалась и спонтанная регрессия. Состояние краев после удаления было идентифицировано в качестве единственного значимого прогностического фактора возникновения рецидива при АФ детского возраста.

После того как диагноз «агрессивный фиброматоз» подтвержден патоморфологической экспертизой, вторым и принципиально важным шагом является оценка возможности полной резекции без инвалидизации пациента. Первичная ампутация или удаление важнейших нервно-сосудистых структур не рекомендуется. Не следует также в качестве первичного вмешательства пытаться использовать «циторедуктивную» (debulking) операцию. Она оправдана только по жизненным показаниям. Если полная (R0) резекция представляется достижимой без инвалидизации, следует попытаться произвести такую резекцию, даже если пациент – очень маленький ребенок. Это предложение основано на том, что резекция R0 позволяет избежать дальнейшей терапии.

Первичная операция. Таким образом, первичная операция должна быть направлена на достижение одной из следующих целей:

- Полная, «неинвалидизирующая» резекция (R0) с широким отступом из здоровых тканей или
- Достижение «стационарного состояния» (то есть угнетение дальнейшего роста без функциональных и косметических нарушений).

Вторичная операция также должна удовлетворять вышеуказанным критериям. Однако если ответ на системную терапию (см. ниже) недостаточен, в исключительных случаях может быть неизбежной инвалидизирующая операция. Во всех случаях перед такой инвалидизирующей операцией следует рассмотреть возможность проведения облучения и альтернативных видов терапии (см. ниже).

Химиотерапия

При опухолях меньшего размера, не угрожающих жизненно важным структурам, первоначально следует использовать МТХ/VBL. Ответ следует оценивать как минимум через 6 месяцев посредством МРТ, проведенной так же, как первоначальное исследование. Если есть признаки ответа опухоли на лечение, следует продолжать терапию МТХ/VBL либо до момента, когда станет возможной полная резекция, либо до исчезновения признаков дальнейшей регрессии. Если не наблюдается ответа, терапию следует сменить на VAC.

План терапии VAC при нерезектабельном агрессивном фиброматозе (АФ)

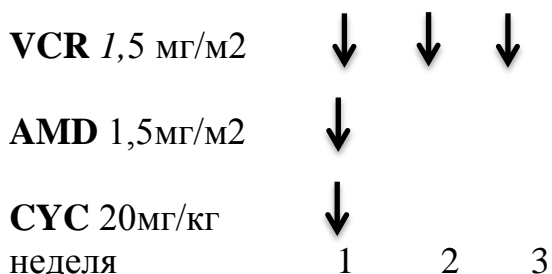
Начальное МРТ гистология	V	V	V	V	V	V	V	V	V	МРТ контроль: - возможна резекция? - повторение цикла? - переход на другую линию терапии?
	A			A			A			
	C			C			C			
Дата										
Неделя	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Курс VAC:

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² вводится в виде единичной в/в инъекции в день 1 недель 1, 2 и 3 каждого курса VAC. Разовая доза не должна превышать 2 мг VCR.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² вводится в виде единичной в/в инъекции в день 1 недели 1. Разовая доза не должна превышать 2 мг AMD.

Циклофосфамид (СУС): 20 мг/кг веса тела в виде единичной в/в инъекции в день 1 недели 1. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12–48 ч после окончания инфузии СУС, 20% всей дозы месны должно быть в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация как минимум 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24–48 ч после введения СУС.



План терапии МТХ/VBL при нерезектабельном агрессивном фиброматозе (АФ)

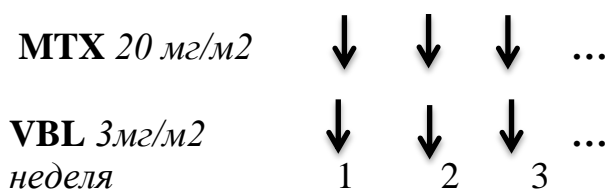
Начальное МРТ	МТХ	МТХ	МТХ	...	МТХ	МРТ контроль: - возможна резекция?
---------------	-----	-----	-----	-----	-----	---------------------------------------

гистология						- повторение цикла? - переход на другую линию терапии?
	VBL	VBL	VBL	...	VBL	
Дата						
Неделя	1	2	3	...	10	

Курс MTX / VBL

Метотрексат (MTX): 20 мг/м² перорально или в виде единичной в/в инъекции в день 1 каждой недели (продолжать).

Винбластин (VBL): 3 мг/м² в виде единичной в/в инъекции в день 1 каждой недели. Доза VBL может быть повышена максимум до 6 мг/м².



Минимальные требования и контроль в ходе терапии VAC или MTX / VBL

Минимальные требования для проведения терапии:

- В начале терапии: лейкоциты > 2000/мкл, нейтрофилы > 500/мкл и тромбоциты > 100 000/мкл;
- Прервать терапию: если лейкоциты < 1.000/мкл (и/или нейтрофилы < 500/мкл) и тромбоциты < 50 000/мкл)

Контроль:

- В ходе терапии СУС: еженедельно анализ мочи с использованием индикаторных полосок
- Еженедельно: общий анализ крови
- Ежемесячно: печеночные и почечные пробы, общий белок
- Клинический осмотр и документирование

Лучевая терапия

Несмотря на отсутствие крупных проспективных рандомизированных исследований, лучевая терапия (ЛТ, РТХ) считается эффективным методом. В значительной доле случаев можно достигнуть локального контроля, особенно в сочетании с хирургическим лечением. При лечении растущих детей ЛТ должна использоваться с большой осторожностью с учетом отдаленных последствий (таких как задержка роста, фиброз, вторичные злокачественные опухоли), промежуточной чувствительности к облучению и по сути полу-злокачественной природы АФ. Следует помнить, что чем младше ребенок, тем серьезнее побочные эффекты. Как и в случае химиотерапии, ответ на облучение может проявиться не сразу. Следует избегать ЛТ у пациентов младше 3 лет.

Облучение не следует использовать после полной резекции (R0). Мы предлагаем оставить этот метод для случаев, когда полное неинвалидизирующее удаление невозможно, причем с помощью химиотерапии также не удалось уменьшить опухоль настолько, чтобы добиться полной резектабельности. Можно рассмотреть возможность его применения при рецидивах нерезектабельного АФ, а также у более стар-

ших детей после микроскопически неполного удаления (R1), если локализация опухоли не позволяет удалить ее после рецидива и если побочные эффекты ЛТ представляются приемлемыми.

Альтернативные методы терапии

Гормональные препараты

Чаще всего используется тамоксифен, воздействие которого изучалось также и у детей младшего возраста. Используемые дозировки тамоксифена в исследованиях варьируют от 1 мг/кг дважды в день у детей до 120 мг в день у более старших пациентов. Воздействие гормональных препаратов на рост и развитие детей неизвестно, поэтому их применение должно быть ограниченным.

При использовании тамоксифена для лечения девочек-подростков мы рекомендуем консультацию с гинекологом до начала терапии. В большинстве исследований применяются дозы от 20 до 40 мг в сутки (1–2 x 20 мг/сут). Чтобы обеспечить возможность сравнения, мы предлагаем использовать дозировку 2 x 5 мг/сут у детей до 10 лет и 2 x 10 мг/сут у детей старше 10 лет. Ответ следует оценивать не позднее чем через 10 недель после начала терапии. При очевидных признаках регрессии опухоли терапию следует продолжить.

Ювенильный фиброматоз (ЮФ):

Фиброматозы ювенильного типа представляют собой широкий спектр фибробластических/миофибробластических опухолей:

- *Инфантильные (мио-)фиброматоз и (мио-)фиброма*
- *Фиброматоз шеи (colli)*
- *Инфантильный фиброматоз пальцев*
- *Фиброзная гамартома младенцев*
- *Кальцинирующий апоневротический фиброматоз*
- *Ювенильная фиброма носоглотки*
- *Ювенильный гиалиновый фиброматоз*
- *Наследственный гингивальный фиброматоз*
- *Липофиброматоз*

Миофиброма и миофиброматоз

Миофиброматоз иногда классифицируют как подтип фиброматоза, хотя другие специалисты считают его отдельным заболеванием. Он считается одной из самых часто встречающихся фиброзных опухолей младенческого и детского возраста. Он также может встречаться у подростков и взрослых, но большинству пациентов диагноз ставится уже при рождении или в течение первого года жизни.

Миофиброма обычно имеет вид припухлости или узелка в кожных/подкожных тканях головы/шеи, туловища или конечностей, но также может обнаруживаться в костях, особенно черепа. При миофиброматозе многочисленные очаги могут поражать дерму, мышцы, органы брюшной полости, кости, легкие, сердце, поджелудочную железу и даже ЦНС, что объясняет широкий спектр симптомов. Узелки в основном растут в перинатальном периоде, но и позже в течение жизни может происходить их непрерывное увеличение или образование новых очагов поражения.

Миофиброма и миофиброматоз является принципиально доброкачественными, самоограничивающимися клеточно-пролиферативными процессами. Они демонстрируют тенденцию к спонтанной регрессии и часто не требуют никакого дальнейшего лечения, кроме биопсии, оценки вовлеченных участков, сбора истории болезни и динамического/последующего наблюдения или полной резекции. Типичный естественный ход болезни – первоначальный рост, стабилизация и часто спонтанная регрессия. По-видимому, основным фактором, обуславливающим механизм регрессии, является апоптоз. Однако миофиброма и особенно миофиброматоз с вовлечением жизненно важных органов и множественными очагами (особенно во внутренних органах) могут даже привести к смерти. Сообщается, что общий процент смертности < 15%, но может достигать и 75%, если вовлечены множественные очаги и брюшная полость.

Диагностика и лечение

Если диагностирована миофиброма или миофиброматоз, необходим скрининг всего тела, чтобы оценить распространенность болезни и вовлеченные участки. Это в особенности относится к жизненно важным органам и брюшной полости. Необходимо тщательное составление истории болезни (семейные случаи?). Часто случается спонтанная регрессия, и можно ждать ее в местах, где опухоль не угрожает (в том числе потенциально, после дальнейшего роста) жизненно важным структурам. В других случаях методом выбора является полная резекция, после которой частота рецидивов низка. При нерезектабельном фиброматозе, если не происходит спонтанная регрессия или же болезнь угрожает жизненным органам или прогрессирует, использовались несколько методов лечения (рекомендуется проконсультироваться с исследовательским центром).

Фиброматоз шеи:

Это участок пролиферации фибробластов без четких границ, обычно располагающийся в дистальной части грудинно-ключично-сосцевидной мышцы у грудных детей мужского пола. Этот фиброматоз встречается в 0.4% случаев рождения живого ребенка и в большинстве случаев диагностируется до шестимесячного возраста. Он ассоциируется с аномальным положением внутри матки и другими костно-мышечными аномалиями развития. В отличие от АФ лечение этого заболевания у большинства пациентов нехирургическое, основанное на физиотерапии, и рецидивы редки.

Фиброзная гамартома младенцев:

Возникает в первые 2 года жизни, чаще у мальчиков, и обычно располагается выше талии (75% в плечевом поясе). 20% случаев наблюдается уже при рождении. Представляет собой смесь участков незрелых клеток, зрелых фиброзных трабекул и островков зрелой, одновакуольной жировой клетчатки. Рост может быть быстрым, и о случаях спонтанной регрессии пока не сообщалось.

Инфантильный фиброматоз пальцев:

Инфантильный фиброматоз пальцев (дигитальный фиброматоз) иногда называют «фиброматоз с тельцами включения». Он наблюдается только в пальцах рук и ног у очень маленьких детей. Очаги нечетко ограничены, и рецидивы возникают очень часто. Сообщается о высокой частоте спонтанной регрессии, что оправдывает

стратегию динамического наблюдения. В опухолях присутствуют характерные эозинофильные внутрицитоплазматические тельца включения.

Кальцинирующий апоневротический фиброматоз:

В типичных случаях это небольшая опухоль, возникающая у детей на ладонях, запястьях, лодыжках и подошвах ног и склонная к местному рецидивированию. Она встречается очень редко; при этом у пациентов наблюдается единичная, медленно растущая безболезненная опухолевая масса. При гистопатологическом исследовании видны два типичных компонента с нодулярными известковыми отложениями и менее клеточным, веретенообразным компонентом между этими кальцинированными узлами. При лечении методом выбора является иссечение, но часто возникают рецидивы, особенно в первые 3 года.

Ювенильная фиброма носоглотки:

Редкая опухоль носоглотки. Встречается в основном у мальчиков-подростков. Симптомы включают в себя заложенность носа, деформацию лица и носовые кровотечения. В редких случаях эта опухоль ассоциируется с семейным аденоматозным полипозом. При лечении методом выбора является хирургическое удаление.

Ювенильный гиалиновый фиброматоз:

Заболевание, не являющееся неопластическим и обычно проявляющееся в младенческом возрасте. Очень редкое: к настоящему времени сообщено менее чем о 50 случаях. По-видимому, оно наследуется по аутосомно-рецессивной схеме, и больные дети часто являются отпрысками родственных браков. Очаги поражения включают в себя кожу, десны и окосуставные мягкие ткани. К симптомам относятся кожные папулы, в основном поражающие лицо и шею. При лечении методом выбора является операция, но часто возникают локальные рецидивы.

Наследственный гингивальный фиброматоз:

Клинически обособленная разновидность заболевания, в основном возникающая у молодых людей и имеющая тенденцию к рецидивированию. Клиническое проявление – медленно растущая, без четких очертаний припухлость десен.

Липофиброматоз:

Считается отдельной разновидностью заболевания в группе ювенильных фиброматозов ввиду отличительной тенденции к содержанию жира в качестве неотъемлемого компонента. При микроскопическом исследовании видна жировая ткань с веретенообразными фибробластическими элементами. В недавнем исследовании Fetsch и др. средний возраст пациентов составлял 1 год (от врожденного до 11 лет), и опухоли часто охватывали кровеносные сосуды и нервы. Рецидивы часты (около 70%).

Плевромульмональная бластома (ППБ):

ППБ – очень редкая, но агрессивная первичная внутригрудная опухоль раннего детского возраста.

ППБ обнаруживается почти исключительно у детей младше 5 лет в виде большой внутригрудной массы. Диагностические трудности обусловлены слабыми злокачественными изменениями при ППБ типа I и симптоматикой обычной респираторной инфекции (кашель, лихорадка, затруднение дыхания или спонтанный пневмоторакс).

Опухоль может возникнуть как из самой легочной паренхимы, так и из внелегочных структур, часто поражая окружающие ткани агрессивным и непредсказуемым образом. ППБ типов II и III демонстрируют тенденцию к рецидивам и/или метастазированию, чаще всего в головной мозг.

Исход болезни описывается как очень плохой: пятилетняя общая выживаемость составляет 45%, а десятилетняя – лишь 8%. В течение первых двух лет заболевания у детей имеется высокий риск ранней прогрессии, локальных рецидивов или молниеносного метастазирования в ЦНС.

Среди ППБ выделяют, согласно Dehner, три патоморфологических подтипа:

- Тип I: полностью кистозная опухоль.
- Тип II: включает в себя кистозные и солидные участки.
- Тип III: полностью солидная опухоль.

ТЕРАПИЯ

Краеугольными камнями при лечении ППБ являются оперативное лечение и химиотерапия. Принципы хирургического вмешательства для всех типов ППБ идентичны общим рекомендациям для мягкотканых сарком:

- Предпочтительна первичная резекция. Настоятельно рекомендуется полное хирургическое удаление (резекция R0). Если первичная резекция невозможна, следует провести адекватную биопсию, за которой последует неoadьювантная химиотерапия и отсроченная полная резекция.
- Рекомендуется локальный контроль, при необходимости с использованием вторичной или третичной плановой операции.
- Лимфатические узлы редко бывают вовлечены; расширенного иссечения лимфоузлов следует избегать.

ППБ типа I

Кистозные структуры ППБ типа I могут быть случайно обнаружены при рентгенографии легких и выглядеть как спонтанный пневмоторакс. Кистозную ППБ бывает трудно отличить от не-злокачественных кист, таких как врожденные кистозные аденоматозные мальформации, так как их клинические и визуализационные признаки имеют общие черты (Hill 2005). Злокачественность подозревается редко, и в некоторых случаях возможен мониторинг кист в течение некоторого времени. Присутствие многокамерных или двусторонних кист, а также их сосуществование с другими дизонтогенетическими изменениями, весьма подозрительно на наличие ППБ типа I. Метастазы ППБ типа I не наблюдались никогда, но она может развиться в ППБ типа II.

- Операция: Рекомендуется торакотомия с полным удалением (R0) кист (цистэктомия для экзофитных опухолей, сегментэктомия или лобэктомия в зависимости от степени замещения легких кистами). В случае распространенных многокамерных или двусторонних кист, когда полное удаление невозможно, следует удалить самую крупную кисту (кисты) для проведения диагностических процедур. Если в дополнение к большой многокамерной кисте присутствуют также многоочаговые мелкие кисты (диаметром 1–2 см), не рекомендуется резекция всех мелких кист, кроме очевидных. Повторную операцию надо провести (а) когда

определено, что опухоль является ППБ типа II и края при торакоскопической резекции положительны и/или (б) когда при послеоперационном визуализирующем исследовании обнаруживается, что остались части крупной кистозной структуры.

- Химиотерапия: Преимущества химиотерапии при ППБ типа I не доказаны.
- Лучевая терапия: Облучение при ППБ типа I не рекомендуется.

ППБ типов II и III

ППБ типов II и III обычно обнаруживается в виде крупной внутригрудной опухолевой массы с частичным или полным затемнением гемиторакса. Типичным явлением при визуализации является смещение средостения. Даже в ходе операции может быть сложно определить, откуда исходит опухоль, и за короткое время может возникнуть чрезвычайно обширная агрессивная инвазия окружающих тканей, таких как плевра, диафрагма, грудная стенка и перикард, или структур средостения, таких как тимус. Необходима специальная хирургическая экспертиза, так как существует риск внутриоперационного разрыва опухоли с излитием ее содержимого, который может произойти из-за наличия в опухоли некротизированных участков. Часто обнаруживается плевральный выпот, но без положительных результатов цитологического исследования. ППБ типов II и III демонстрируют тенденцию к рецидивированию и/или метастазированию, чаще всего в головной мозг. Наиболее важен локальный контроль опухоли.

- Операция: Если возможно, рекомендуется первичная полная резекция (R0). В зависимости от распространенности опухоли может быть необходима лобэктомия, билобэктомия или даже пневмонэктомия при очень больших опухолях. Может понадобиться резекция плевральных структур, диафрагмы или структур грудной стенки. Если полная резекция невозможна, рекомендуется адекватная биопсия. Как описано выше, ППБ характеризуется разнообразной гистологической морфологией, что требует взятия образца опухоли. Следует использовать открытую биопсию. Если используется трукат(tru-cut)-биопсия, необходимо взять несколько биоптатов из различных участков опухоли. Тонкоигольная биопсия не даст адекватных результатов. В таких случаях необходимо достичь локального контроля опухоли после неоадьювантной химиотерапии, в ходе вторичной (например, на 10-й неделе) или третичной (например, на 19-й неделе) плановой операции. Помните, что необходимо отметить нерезектабельные края для дальнейших радиографических исследований.

- Химиотерапия: ППБ, будучи опухолями мезенхимального происхождения, чувствительны к тем же химиопрепаратам, что и мягкотканые саркомы. Поэтому дети с ППБ типов II и III должны получать терапию VAIA в соответствии с принципами лечения для не-РМС-подобных опухолей, группы высокого риска.

- Лучевая терапия: В общем случае оно не рекомендуется.

Рекомендации по последующему наблюдению:

У детей с ППБ типов II и III существует большой риск ранней прогрессии, местных рецидивов или метастазов в ЦНС в течение первых 24-36 месяцев после постановки диагноза. При ППБ типа I метастазы не наблюдались. Двустороннее поражение редко встречается даже при наличии ранее существовавших кист, но такую

возможность надо учитывать. Оставшиеся кисты требуют внимательного наблюдения. Рецидивы по истечении 3 лет возникают редко, но в подавляющем большинстве рецидивов болезнь протекает молниеносно, и «терапия спасения» пока не разработана.

Настоятельно рекомендуется тщательное последующее наблюдение - МРТ или КТ грудной клетки каждые 3 месяца в течение первого и второго года и дальше каждые 6 месяцев до пятого года после постановки диагноза) и центральной нервной системы.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ И ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST) представляют собой наиболее распространенные мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта. У детей и подростков ГИСО встречаются очень редко.

Клинические признаки

Самым частыми клиническим признаком ГИСО в детском и подростковом возрасте является кровотечение в верхней части желудочно-кишечного тракта, часто приводящее к тяжелой (гипохромной, микроцитарной) анемии и связанным с ней симптомам, таким как бледность, утомляемость, обмороки или головокружения. К другим неспецифическим симптомам относятся потеря аппетита/плохое питание, боли в животе, вздутие живота, тошнота, рвота, запор или понос. У очень маленьких детей эти симптомы в первую очередь обусловлены непроходимостью тонкого или толстого кишечника, где чаще всего и возникает ГИСО в этой возрастной группе. Нередко наблюдается пальпируемая масса в брюшной полости, что говорит о более запущенной стадии болезни. Симптомы могут проявляться от нескольких часов до 2 лет. Большинство ГИСО детского возраста расположены в желудке. Иногда ГИСО обнаруживаются и в других участках желудочно-кишечного тракта, таких как двенадцатиперстная кишка, остальной тонкий кишечник, толстый кишечник или прямая кишка. Размеры ГИСО у детей и подростков широко варьируют: от 1.5 до 35 см. У некоторых пациентов обнаруживаются множественные опухоли или опухоли с многочисленными «сателлитными» очагами поражения даже без ассоциированного с ними опухолевого синдрома. ГИСО обычно демонстрируют узловый характер роста, часто с изъязвлением поверхности, но может наблюдаться и подслизистое распространение. Изъязвление может привести к острому или хроническому кровотечению. При метастатическом распространении чаще всего поражается печень, но в момент постановки диагноза печеночные метастазы наблюдаются редко. Также нечасто при постановке диагноза обнаруживаются метастазы в лимфоузлы, брюшину или брыжейку, но эти локализации типичны для рецидивов.

Диагностика:

Магнитно-резонансная (или компьютерная) томография обязательна как при диагностике, так и при последующем наблюдении с пациентами с ГИСО. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) представляется полезным дополнительным диагностическим методом, особенно при мониторинге ответа опухоли. Некоторым пациентам проводится эндоскопия, особенно в случае кровотечений в верхней части желудочно-кишечного тракта. Окончательная диагностика

основана на гистологии и иммуногистохимии. Образцы тканей можно получать путем (эндоскопической или чрескожной) биопсии или путем резекции опухоли. Эндоскопическая биопсия часто дает результаты, недостаточные для диагностики, в то время как чрескожная биопсия может увеличить риск внутрибрюшинного распространения опухоли. Таким образом, биопсия не нужна, если речь идет о локализованной и резектабельной опухоли.

Лечение:

Наиболее важным компонентом лечения является операция. Основная цель – добиться локального удаления с микроскопически «чистыми» краями. Резекция локализованных ГИСО, расположенных в желудке, обычно производится путем антрэктомии, частичной (дистальной) гастроэктомии или реже путем клиновидной резекции; у большинства пациентов это приводит к излечению. Однако известны и случаи неполного удаления после первичной операции, с микроскопической или макроскопической остаточной опухолью. Когда ГИСО находится в тонком или толстом кишечнике, производится широкое локальное иссечение, сегментальная резекция или гемиколэктомия. Хотя вовлечение лимфоузлов, по-видимому, встречается чаще, чем у взрослых пациентов, иссечение лимфоузлов описывалось лишь в трех случаях/сериях. Удаление печеночных метастазов производится путем клиновидной резекции, частичной гепатэктомии, гемигепатэктомии или атипичной резекции печени.

Прогноз:

ГИСО детского возраста часто имеют относительно доброкачественное клиническое течение, несмотря на рецидивы опухоли и возникновение метастазов.

Последующее наблюдение

В соответствии с инструкциями ESMO больные ГИСО промежуточного и высокого риска должны проходить КТ-мониторинг каждые 3-4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев до срока 5 лет, а впоследствии ежегодно. Мониторинг пациентов низкого риска осуществляется путем КТ-сканирования каждые 6 месяцев в течение 5 лет. Однако у пациентов-детей следует учитывать облучение при повторяющихся КТ. Поэтому МРТ, если есть возможность ее проводить, может быть предпочтительнее КТ. В качестве альтернативы можно использовать чередование МРТ и УЗИ.

Выбухающая дерматофибросаркома:

Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС) – фиброгистиоцитарная опухоль дермы и подкожного слоя, которая характеризуется агрессивным локальным ростом и низкой склонностью к метастазированию. Чаще всего опухоль располагается в туловище, следующая по частота локализация – конечности.

Локальное удаление с микроскопически “чистыми” краями является краеугольным камнем лечения пациентов с ВДФС.

Условия начала/прекращения химиотерапии

Курсы химиотерапии в рамках настоящего протокола можно начать только при выполнении следующих условий:

- отсутствие беременности
- хорошее клиническое состояние пациента
- отсутствие мукозита

- отсутствие признаков инфекции и отсутствие лихорадки по крайней мере в течение 3 дней после последнего эпизода инфекции
- отсутствие значимой дисфункции органов (особенно почек, печени, сердца и ЦНС)

Гематологические критерии для интенсивного лечения:

Лейкоциты ≥ 2000 /мл (и/или АЧН ≥ 500 /мл) и тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл.

Гематологические критерии для поддерживающей терапии (О-ТГ/Е или МТХ/VBL):

Лейкоциты ≥ 2000 /мкл (и/или АЧН ≥ 1000 /мл) и тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл. Терапия корректируется в зависимости от клинического статуса, функции органов и анализов крови пациента (например, функция сердца, нейтропения), чтобы уменьшить необходимость в стационарном лечении. В случае уровня лейкоцитов < 1500 /мкл (и/или нейтрофилов < 500 /мкл) или тромбоцитов $< 50\ 000$ /мкл лечение необходимо прервать!

Контроль во время химиотерапии

В ходе интенсивного лечения:

- Тщательный мониторинг основных показателей жизнедеятельности, баланса жидкости.
- Регулярный контроль ОАК, электролитов, функции печени, почек и сердца.
- При использовании ифосфамида или циклофосфамида – регулярные анализы мочи с использованием индикаторных полосок и анализы газов крови (бикарбонат). Регулярный мониторинг нефротоксичности.
- Регулярный контроль ЭхоКГ и ЭКГ при терапии с использованием антрациклинов.
- Регулярные педиатрические аудиометрические обследования при терапии с использованием карбоплатина.
- Регулярные клинические обследования и ведение документации.

В ходе поддерживающей терапии:

- Регулярные анализы мочи с помощью индикаторных полосок, производимые родителем/опекуном.
- Анализы крови: как минимум раз в 4 дня, в том числе в периоды, когда терапия не проводится.
- Печеночные/почечные пробы и общий белок раз в неделю.
- Контроль ЭКГ/ЭхоКГ (суточный мониторинг ЭКГ) перед каждым курсом с идарубицином.
- Регулярные клинические обследования и ведение документации.

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 1 ГОДА

Возраст ≤ 3 месяцев

Эти пациенты должны первоначально получать терапию VA или VAC в дозах, рассчитанных на 1 кг веса тела, с дополнительным сокращением дозировок на 1/3. Следует избегать введения антрациклинов и ифосфамида в начальных курсах.

Возраст > 3 месяцев и ≤ 6 месяцев

Дозы препаратов рассчитываются на 1 кг веса тела с дополнительным сокращением доз на 1/3.

Возраст > 6 месяцев и ≤ 12 месяцев (или вес тела ≤ 10 кг)

Дозы препаратов должны рассчитываться на 1 кг веса тела без дальнейшего сокращения.

В общем случае:

В случае переносимости нужно в следующем курсе увеличить дозы лекарств до полных.

Ифосфамид не должен вводиться детям младше 3 месяцев в начальных курсах (курсе), однако его следует вводить в последующих курсах по мере роста ребенка, если химиотерапия хорошо переносится.

Антрациклины не следует вводить детям, которым при постановке диагноза меньше 3 месяцев. Поэтому первоначально у этих детей следует использовать циклы VA (VAC), а затем I²VA.

Модификация дозировок для детей младше 1 года

Возраст	Препараты и расчет дозировок	Режим
0 – 3 месяцев	Дозы лекарств рассчитаны на вес тела*. Дополнительное сокращение доз на 1/3. Расчет СУС по весу тела (20 мг/кг). Не вводится ифосфамид. Не вводятся антрациклины.	VA или VAC
> 3 - ≤ 6 месяцев	Дозы лекарств рассчитаны на вес тела*. Дополнительное сокращение доз на 1/3. При переносимости увеличить в следующем курсе до полной дозы.	VA, I ² VA или VAIA (в зависимости от группы риска)
> 6 – ≤ 12 месяцев (или ≤ 10 кг)	Дозы лекарств рассчитаны на вес тела*. Без дальнейшего сокращения доз.	VA, I ² VA или VAIA (в зависимости от группы риска)
> 12 месяцев и > 10 кг	Полная доза на м ² , без дальнейшего сокращения. Если > 12 месяцев, но < 10 кг, то дальнейшие расчеты на вес тела.	VA, I ² VA или VAIA (в зависимости от группы риска)

* Дозировки в расчете на вес тела: $1 \text{ м}^2 = 30 \text{ кг}$ ($\text{мг/м}^2 = \text{х}/30 \text{ мг/кг}$)

Пациенты с ожирением:

Рекомендуются следующие возможности (существующее определение ожирения по версии ВОЗ – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 (расчетный ИМТ = вес тела (кг) / рост (м)²):

В любом случае дозы химиопрепаратов необходимо перерасчитывать для каждого курса химиотерапии в соответствии с весом и площадью поверхности тела в настоящее время.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ

Адриамицин, эпирубицин и идарубицин, будучи антрациклинами, имеют сходный механизм действия и спектр токсичности. Для оценки риска поздних токсических эффектов следует рассчитывать кумулятивную дозу всех типов антрациклинов.

Актиномицин D (AMD):

Механизм действия: Ингибирование синтеза ДНК.

Побочные эффекты: Связанные с токсичностью побочные эффекты, кроме тошноты и рвоты, обычно возникают через 2–4 дня после окончания химиотерапии. Обычные побочные эффекты – раздражение желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэнтерит, понос, боли в животе, язвенный стоматит, анорексия, черный стул/кровь в стуле), гепатотоксичность (веноокклюзивная болезнь, особенно у маленьких детей; асцит, гепатомегалия, гепатит, изменения уровней печеночных ферментов, изменения кроветворения), подавление функции костного мозга, алоpecia, экзантема и дерматит (кожная сыпь, угри, гиперпигментация, отсроченные реакции в ранее облученных областях [radiation recall reaction]). Могут наблюдаться утомляемость, слабость, подавленность, лихорадка/озноб, мышечные боли, проктит, нарушение почечной функции, гипокальциемия, раздражение интимы (при внутривенном введении). Препарат повышает чувствительность к облучению и могут усилить вредное воздействие лучевой терапии при одновременном применении. Впоследствии более высокая частота вторичных злокачественных опухолей. Возможна потеря фертильности. При экстравазии возможно тяжелое местное и региональное изъязвление.

Введение: Только парентеральное применение. Разовая доза не должна превышать 2.0 мг. Препарат может вводиться через периферическую в/в канюлю или через центральный катетер с принятием необходимых мер во избежание экстравазии.

Доксорубицин (ADR):

Механизм действия: Ингибирование синтеза ДНК (интеркаляция в ДНК и ингибирование ДНК-топоизомеразы II).

Побочные эффекты: Миелосупрессия, острая и поздняя кардиотоксичность (переходящая аритмия, застойная сердечная недостаточность, дозозависимая кардиомиопатия), раздражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, стоматит, изъязвление), аллергические реакции с кожной сыпью, лихорадка и озноб, алоpecia, дерматит (покраснение лица, гиперпигментация, изменения ногтей), отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall), красный цвет мочи в течение 1–2 дней, бесплодие. Было показано, что ADR обладает мутагенными и канцерогенными свойствами. Экстравазия может вызвать локальный некроз.

Введение: Только парентеральное применение. Более продолжительная инфузия (>12 ч), как представляется, не имеет кардиопротекторного эффекта и может повышать риск мукозита, особенно если ADR вводится совместно с актиномицином D (см. информацию о препаратах). Препарат может вводиться через периферическую в/в канюлю или через центральный катетер с принятием необходимых мер во избежание экстравазии. Важен тщательный мониторинг функции сердца. С осторожностью при параллельном применении других кардиотоксических препаратов или облучении грудной клетки.

Карбоплатин (CARBO):

Механизм действия: Алкилирующий, цитотоксический препарат.

Побочные эффекты: Миелосупрессия (тромбоцитопения, реже лейкопения, нейтропения и анемия). Гиперчувствительность: анафилаксия и анафилактоидная реакция с бронхоспазмом и падением артериального давления, зудом, кожной сыпью, лихорадкой, ознобом и отеком. Тошнота и рвота, болезненное раздражение желудочно-кишечного тракта, желудочные боли, спазмы, потеря аппетита, снижение веса, понос, запор, анорексия, инфекции и/или кровотечения, дрожь, нарушения вкусовых ощущений, мукозит. Нейротоксичность: периферическая сенсорная нейропатия, астения. Известны случаи воспаления зрительного нерва и ухудшения зрения, слепоты. Нефротоксичность. Вторичные злокачественные заболевания в случае применения полихимиотерапии с карбоплатином; отдельные случаи гемолитико-уремического синдрома, сердечно-сосудистые побочные эффекты (сердечная недостаточность, эмболизм), инсульт без достоверной причинной связи с введением карбоплатина. Гипертония.

Введение: Только для внутривенного введения. В случае почечной недостаточности доза корректируется: процентная доля (%) необходимой дозы = $(0.82 * \text{скорости клубочковой фильтрации}) + 18$. Осторожно: повышает чувствительность к облучению.

Циклофосфамид (СУС):

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: Геморрагический цистит (микро- и макрогематурия у 10% пациентов, получающих низкодозный циклофосфамид, и у 40% получающих высокодозный СУС), задержка жидкости с гипонатриемией, гиперурикемией (в периоды острого лизиса клеток), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Миелосупрессия. Иммуносупрессия. Кардиотоксичность (геморрагический некроз), особенно при использовании высокодозного СУС. Редко анафилактические реакции. Химический флебит в месте укола, возможные отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall). Редко – острый интерстициальный пневмонит или хронический легочный фиброз. Аменорея, нарушения функции яичников, азооспермия, бесплодие. Ощущение заложенности носа или неприятные ощущения в лице во время введения препарата. Вторичные злокачественные заболевания.

Введение: Пероральное или парентеральное введение. Необходимо перед введением исключить почечную дисфункцию, непроходимость мочевых путей, инфекции и электролитные нарушения.

Эпирубицин (ЕРІ):

Механизм действия: Противоопухолевый антибиотик с интеркаляцией в ДНК, стереоизомер АDR.

Побочные эффекты: Сердечно-сосудистые: преходящие аритмии, застойная сердечная недостаточность, дозозависимая кардиомиопатия. Миелосупрессия (в первую очередь касается лейкоцитов). Желудочно-кишечные: тошнота и рвота, стоматит, понос; алоpecia, крапивница, химический флебит в месте укола. Отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall). В случае одновременного введения эпирубицина и цитостатиков, взаимодействующих с ДНК, в некоторых случаях вторичные злокачественные опухоли, даже спустя недолгое время. Иногда

лихорадка, озноб, гепатотоксичность. Красное окрашивание мочи в течение 1–2 дней.

Введение: Только внутривенное применение. Обратите внимание на кумулятивный риск кардиотоксичности при введении антрациклинов. Необходимо скорректировать дозировки при сердечно-сосудистых заболеваниях и при гепатотоксичности.

Этопозид (ЕТО):

Механизм действия: Ингибирование топоизомеразы II. Синоним: VP-16.

Побочные эффекты: Дозозависимая миелосупрессия с лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией, инфекциями (пневмония, сепсис). Тошнота и рвота, мукозит, стоматит, боли в животе, потеря аппетита, запор, изменения вкусовых ощущений. Слабость, утомляемость, головные боли, озноб, лихорадка, обратимая алопеция. Химический флебит в месте укола. Кровотечения, в том числе петехиальные; кровохарканье, боли в груди, проходящая одышка. Легочная эмболия. Нейротоксичность (редко): мышечные боли, нарушения функции центральной нервной системы (раздражение, сонливость, гиперкинезия, акинезия), периферическая нейропатия, обратимая потеря центрального зрения. Тяжелые реакции гиперчувствительности: озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка, артериальная гипотензия, зуд, кожная сыпь. Анафилактоидная реакция при в/в введении и проходящее снижение артериального давления при быстром в/в введении, апноэ с самопроизвольным восстановлением дыхания после прекращения инфузии, артериальная гипертензия, покраснение кожи, кожные реакции (экзема, крапивницы, пигментация, зуд). В отдельных случаях – серьезное повышение уровня печеночных ферментов и функциональных печеночных проб, острый лейкоз, инфаркт миокарда и аритмия, синдром Стивенса-Джонсона (без доказательств причинной связи с введением ЕТО).

Введение: Пероральное или парентеральное введение. Обратите внимание на потерю эффективности в случае параллельного применения этопозида фосфата с ингибиторами фосфатазы. Перекрестная резистентность с антрациклинами. Корректировка дозы при печеночной недостаточности и нейротоксичности.

Идарубицин (ИДА):

Механизм действия: Интеркаляция в ДНК и ингибирование ДНК-топоизомеразы II, противоопухолевый антибиотик.

Побочные эффекты: Кардиотоксичность, аритмии (редко, проходящие), застойная сердечная недостаточность (дозолимитирующее осложнение). Миелосупрессия (дозолимитирующее осложнение), желудочно-кишечные симптомы: тошнота и рвота, стоматит, понос, нейтропенический энтероколит с перфорацией. Химический флебит в месте инъекции, проходящее повышение функциональных печеночных проб, гиперчувствительность (сыпь, лихорадка, озноб), алопеция, покраснение лица при быстром введении, отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall) – редко. Гиперурикемия, нарывы, красное окрашивание мочи в течение 1–2 дней.

Введение: Пероральное введение в ходе поддерживающей терапии. Прием препарата в амбулаторном режиме. Необходим тщательный мониторинг кардиотоксичности. В случае нарушения функции сердца исключить прием идарубицина.

Ифосфамид (ИФО):

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: Геморрагический цистит (микро- и макрогематурия), нефротоксичность (тубулопатия с глюкозурией, аминоацидурией, потерями фосфата и кальция, полный спектр тубулопатий от субклинических изменений до выраженного синдрома Фанкони). Нейротоксичность с преходящей сонливостью, дезориентацией, депрессивным психозом, галлюцинациями, ментальными расстройствами, редко с судорожными приступами в 10–20% случаев. Подавление функции костного мозга, иммуносупрессия, раздражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос, стоматит), лихорадка и озноб, алоpecia, бесплодие, нарушения овуляции, аллергические реакции. Редко – печеночная дисфункция, легочный фиброз, пневмонит и кардиотоксичность. ИФО обладает потенциально мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами; особенно это касается повышенной частоты карцином мочевого пузыря и миелодиспластических изменений.

Введение: Только парентеральное введение. Перед введением необходимо исключение почечной дисфункции, непроходимости мочевых путей, инфекций и электролитных нарушений.

Метотрексат (МТХ):

Механизм действия: Антиметаболит. Конкурентное ингибирование дигидрофолатредуктазы ведет к блокированию синтеза тетрагидрофолата.

Побочные эффекты: Желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота, геморрагический энтерит, перфорация кишечника, понос, анорексия. Миелосупрессия, иммуносупрессия, мегалобластоз. Повышенные функциональные печеночные пробы (временно), печеночный фиброз, цирроз. Анафилактические реакции (редко), лихорадка и озноб (редко). Конъюнктивит. Отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall), алоpecia, депигментация, гиперпигментация, фоточувствительность, эритематозная сыпь. Химический менингит (редко), острая энцефалопатия (в высоких дозах), лейкоэнцефалопатия (редко). Отек легких, плевральные боли в груди, интерстициальный пневмонит, токсическая нефропатия (при высоких дозировках). Выкидыши, пороки внутриутробного развития.

Введение: Пероральное или парентеральное введение. С осторожностью при печеночной дисфункции.

Тиотепа:

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, миелосупрессия, мукозит, эзофагит, гонадная дисфункция, боль в месте введения, головокружения, головные боли, крапивница, кожная сыпь. Фебрильные реакции (редко). Анафилактические реакции (редко).

Введение: Внутривенное или интратекальное. Необходимо учитывать кумулятивную токсичность и избегать параллельного облучения.

Трофосфамид (ТРО):

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: Желудочно-кишечные симптомы, тошнота, рвота, понос. Иммуносупрессия, нарушения кроветворной функции. Алоpecia, раздражение кожи и

слизистых оболочек. Гиперурикемия, гепатотоксические побочные эффекты, нейротоксичность. Нефротоксичность, повреждения мочевыводящих путей.

Введение: Пероральный прием при поддерживающей терапии в амбулаторном режиме. Исключить прием трюфосама при нейтропении и почечной дисфункции.

Винбластин (VBL):

Механизм действия: Ингибитор митоза, блокирует полимеризацию микротрубочек.

Побочные эффекты: Нейропатии с поражением вегетативной нервной системы (запор, боли в животе, задержка мочи, паралитический илеус) и черепно-мозговых нервов (парез или паралич голосовых связок, дисфункция глазодвигательного нерва, двусторонние параличи лицевых нервов, челюстные боли), нейротоксичность (онемение, парестезии, депрессии, потеря глубоких сухожильных рефлексов, головные боли, ощущения дискомфорта, головокружения, судороги или психозы). Некроз тканей при экстравазации, боли при инъекции, химический флебит. Гиперурикемия в периоды активного лизиса клеток, в редких случаях синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона. Миелосупрессия, иммуносупрессия. Анафилактические реакции (редко). Желудочно-кишечные симптомы: небольшая тошнота и рвота, стоматит, запоры, боли в животе, паралитический илеус. Боли в мышцах и в опухоли. Бесплодие. Синдром Рейно. Алопеция (часто), фоточувствительность (редко). Экстравазация может привести к тяжелому локальному и региональному изъязвлению.

Введение: Только внутривенное введение. Смертелен при интратекальном введении. Необходима корректировка дозы при неврологических побочных эффектах. Препарат должен вводиться через периферическую в/в канюлю или центральный катетер с принятием должных мер во избежание экстравазации.

Винкристин (VCR):

Механизм действия: Ингибитор митоза; блокирует полимеризацию микротрубочек.

Побочные эффекты: Нейропатии периферических и черепно-мозговых нервов, включая запор и/или паралитический илеус, птоз, паралич голосовых связок, челюстные боли, арефлексию, парестезии, мышечную слабость, атаксию (в норме обратимую); центральная нейротоксичность (включая галлюцинации, судороги, синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона, атрофию зрительного нерва, двоение в глазах, временную слепоту), боли в суставах и мышцах, минимальное подавление функции костного мозга, утомляемость, головные боли, головокружения, депрессия, алопеция, раздражение желудочно-кишечного тракта (небольшая тошнота и рвота, потеря аппетита, спазмы, понос, стоматит), атония мочевого пузыря, нарывы. Потенциально мутагенное и канцерогенное действие. Экстравазация может привести к тяжелому локальному и региональному изъязвлению.

Введение: Только внутривенное применение. Смертельно при интратекальном введении. Разовая доза не должна превышать 2.0 мг. Корректировка доз при печеночной недостаточности или неврологических побочных эффектах. Препарат должен вводиться через периферическую в/в канюлю или центральный катетер с принятием должных мер во избежание экстравазации.

ТОКСИЧНОСТЬ И МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ

Гематологическая токсичность:

Если гемопоэтическое восстановление задерживается более чем на 5 дней после запланированного начала следующего курса химиотерапии (\geq СТС степени III, например, жизнеугрожающая нейтропеническая инфекция), дозы всех препаратов в следующем курсе сокращаются до 75% предшествовавшей дозы (кроме VCR). Можно рассмотреть возможность использования факторов роста. Если ситуация с гематологическим восстановлением не улучшается, можно подумать о дальнейшей модификации химиотерапии (сокращение дозы AMD на 50% или даже его исключение).

Токсическое воздействие на мочевой пузырь:

Геморрагический цистит, вызванный использованием ифосфамида или циклофосфамида, редко возникает при надлежащей гидратации и правильном применении месны. Микрогематурия обычно переносима. В случае макрогематурии важно продолжить (или возобновить) гидратацию. При кровотечении из мочевого пузыря во время инфузии IFO/CYC или в течение 24 часов после ее окончания следует продолжить или вновь начать введение месны с защитными целями. Возобновляющаяся макроскопическая гематурия – показание для прекращения терапии IFO/CYC.

Почечная токсичность:

Серьезная почечная токсичность, в особенности тубулярная дисфункция, может возникнуть при введении IFO, причем ее вероятность повышается с возрастанием кумулятивной дозы. Эта дисфункция обычно является преходящей и не требует модификации дозировок. Повышенная экскреция тубулярных ферментов, аминокислот или белков может наблюдаться в скором времени после инфузии IFO. Однако при серьезном тубулярном поражении (синдром Фанкони) следует рассмотреть возможность замены IFO (6 г/м^2) в остающихся курсах на циклофосфамид в дозировке 1200 мг/м^2 на курс. В случае клубочковой дисфункции (вне зависимости от причинной связи) следует принять индивидуальное решение о модификации дозировок или исключении препаратов с учетом клиренса креатинина.

Кардиотоксичность:

Кумулятивная доза адриамина составляет 320 мг/м^2 у пациентов, получающих блок VAIA III, а эпирубицина – 450 мг/м^2 при интенсивной терапии SEVAIE (и дополнительно 80 мг/м^2 идарубицина в случае пероральной поддерживающей терапии). Рекомендуются тщательный мониторинг по поводу возможной острой или поздней кардиотоксичности. Значительное снижение функции сердца регистрируется, если фракция укорочения (ФУ) $< 28\%$. В этом случае антрациклины надо исключить из терапии. Их дальнейшее применение после улучшения функции сердца можно рассмотреть только в случаях, когда терапия антрациклинами сочтена абсолютно необходимой (соотношение между риском и ожидаемой пользой).

Снижение фракции укорочения по абсолютному значению на $> 10\%$ по сравнению с предыдущими измерениями, но при сохранении значения ФУ $> 28\%$ (например, с ФУ 42% до 31%), может также означать существенное ухудшение функции. В этом случае надо исключить антрациклины из следующего курса. Если снижение не фиксируется постоянно, то есть дисфункция не воспроизводится в повторных исследованиях, можно рассмотреть возможность приема антрациклинов. Если возникает по-

стоянное снижение функции миокарда, то есть воспроизводимое снижение ФУ по абсолютному значению на $> 10\%$ по сравнению с предыдущими измерениями или значение ФУ $< 28\%$, рекомендуется избегать дальнейшего использования антрациклинов! Необходимы регулярные кардиологические обследования, особенно перед каждым курсом терапии, содержащей антрациклины.

Печеночная токсичность и венноокклюзивная болезнь (ВОБ):

Может возникнуть дисфункция печени, связанная с химиотерапией или облучением брюшной полости. Особым проявлением печеночной токсичности является венноокклюзивная болезнь печени (ВОБ), которая, как представляется, связана с применением различных препаратов, в особенности актиномицина D. Пока не найдено никакого специфического предрасполагающего фактора, позволяющего идентифицировать пациентов с повышенным риском ВОБ. Индикатором ВОБ может быть априорная рефрактерность к переливаниям тромбоцитов.

При легкой форме ВОБ можно в следующем курсе сократить дозу AMD вдвое и затем вернуться к полной дозе при нормальной переносимости. Если симптомы возобновляются в ходе терапии AMD, следует совсем исключить этот препарат. При ВОБ умеренной или тяжелой степени необходимо прервать терапию AMD. В следующих курсах можно заменить AMD на этопозид (курс VIЕ).

Нейротоксичность: центральная нейротоксичность:

Серьезная неврологическая токсичность в результате приема Ифосфамида (IFO) встречается редко, но ее вероятность выше у пациентов с нарушенной почечной экскрецией этого препарата. Механизм возникновения энцефалопатии при терапии IFO неизвестен; высказывались предположения о различных метаболических путях. Признаки тяжелой энцефалопатии – сонливость $> 30\%$ времени, дезориентация, галлюцинации, эхолалия, повторяющиеся движения, кома или приступы, в ходе которых происходит изменение сознания или которые являются длительными, повторяющимися и плохо поддающимися контролю. Симптомы обычно возникают малозаметно и усиливаются медленно. Для всех пациентов с нейрокортикальной токсичностью степени 2 следует рассмотреть возможность лечения метиленовым синим; пациентам с токсичностью степени 3 или 4 это лечение показано.

Дозировка метиленового синего:

- Взрослые – 50 мг в/в инфузия каждые 4-8 ч
- Дети – 1 мг/кг/доза каждые 4-8 ч

Обычно симптомы исчезают быстро и достаточно 2–3 инфузий метиленового синего. При последующих курсах IFO можно рассмотреть возможность профилактического перорального приема метиленового синего (первая доза за 24 часа до IFO, каждые 6-8 часов в ходе инфузии IFO).

Метиленовый синий противопоказан при:

- Недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- Известной чувствительности к этому препарату
- Тяжелых почечных нарушениях

Если возникает центральная нейротоксичность степени 3 или 4, надо рассмотреть вариант с исключением дальнейшего приема IFO и его заменой на СУС в дозе 1200

мг/м² (3 x 400 мг/м²) на курс. В качестве альтернативы можно рассмотреть ввод дозы ИФО в ходе 72-часовой непрерывной инфузии вместо двух 3-часовых инфузий.

Периферическая нейротоксичность при терапии VCR – частый, но обычно нетяжелый и обратимый побочный эффект. Если возникает периферическая нейротоксичность степени 3 или 4 (непереносимые парестезии, значительные двигательные нарушения, паралич или паралитический илеус), следует пропустить одну или две инъекции VCR, а затем возобновить использование этого препарата в 50%-ной дозировке. При еженедельных введениях VCR и после них следует при необходимости использовать слабительные для предотвращения запоров.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ:

Применяется лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями ImageGuidedRadiotherapy (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.

ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

Этот раздел относится к детям в возрасте 3 года и старше. Назначаемая доза облучения зависит от гистологии опухоли, ее ответа на лечение и группы IRS (степень первоначальной резекции).

Рабдомиосаркома

РМС, группа IRS I

Пациенты с изначальной полной резекцией, отсутствием микро- или макроскопической остаточной опухоли, без поражения лимфоузлов:

Лучевая терапия проводится только пациентам с альвеолярной РМС. Доза – **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**

РМС, группа IRS II

Подгруппы IRS IIa (макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью, без признаков поражения регионарных лимфоузлов), IIb и IIc (с поражением регионарных лимфоузлов):

Все пациенты получают ЛТ независимо от гистологии. Доза – **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**

РМС, группа IRS III

У всех пациентов с макроскопической остаточной опухолью и наличием остаточной болезни после инициальной химиотерапии рекомендуется проведение вторичной полной резекции (R0, с “чистыми” краями) до лучевой терапии, если на основании визуализирующих исследований это было сочтено возможным. Лучевая терапия обычно следует за вторичной резекцией. Когда после химиотерапии индукции полная вторичная резекция маловероятна, но может стать возможной после дальнейшего сокращения размера опухоли, следует провести ЛТ до вторичной резекции. Кроме того, пациентам с реконструктивной вторичной резекцией (даже при возможности проведения R0) может быть рекомендована ЛТ до проведения этой процедуры.

Следует использовать следующие дозы и фракции:

Благоприятная гистология (эмбриональная РМС – эРМС)

- Пациенты стандартного риска, подгруппы С, со вторичной полной (R0) резекцией и благоприятными размерами опухоли и возрастом **могут не получать послеоперационную лучевую терапию.**

- Все остальные пациенты с полной вторичной резекцией (R0) и хорошим клиническим ответом (сокращение объема опухоли $\geq 66\%$) при рестадировании после инициальной химиотерапии: **36 Гр с разделением на 20 фракций.**

- Полная вторичная резекция (R0) и плохой клинический ответ (сокращение объема опухоли $< 66\%$) при рестадировании после инициальной химиотерапии: **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**

При лечении пациентов, получающих ЛТ до (предполагаемой) полной вторичной резекции (R0), используются те же самые дозы. **Когда не предполагается никакая резекция R0, рекомендуется доза 50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

- Полная клиническая ремиссия после инициальной химиотерапии, лечение без проведения вторичной резекции: **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**

- Неполная вторичная резекция (достигнута R1 или R2): **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

- Остаточная опухоль после инициальной химиотерапии (частичная ремиссия, прогрессия заболевания), лечение без проведения вторичной резекции: **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

Исключение: орбита (см. ниже).

- Большие опухоли с плохим ответом на химиотерапию: **возможно дополнительное облучение (буст) 5.4 Gy с разделением на 3 фракции.**

-> Неблагоприятная гистология (альвеолярная РМС – аРМС)

- Полная вторичная резекция (R0): **41.4 Гр с разделением на 23 фракции**

При лечении пациентов, получающих ЛТ до (предполагаемой) полной вторичной резекции (R0), используются те же самые дозы. Когда не предполагается никакая резекция R0, рекомендуется доза 50.4 Гр с разделением на 28 фракций.

- Неполная вторичная резекция (R1 или R2): **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

- Полная клиническая ремиссия после инициальной химиотерапии (отсутствие вторичной резекции) и пациенты с остаточной опухолью после инициальной химиотерапии (частичная ремиссия, прогрессия заболевания) при лечении без проведения вторичной резекции: **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

- Большие опухоли с плохим ответом на химиотерапию: **возможно дополнительное облучение (буст) 5.4 Гр с разделением на 3 фракции.**

-> Исключения:

- Вагинальная локализация опухоли и эмбриональная гистология (эРМС): Лучевая терапия не применяется, если после окончания химиотерапии достигнута полная ремиссия. У пациентов без полной ремиссии можно рассмотреть возможность применения брахитерапии.

- Орбитальная локализация опухоли: Решение в пользу или не в пользу проведения ЛТ у пациентов с эмбриональной РМС группы IRS II или III принимается индивидуально после получения полного информированного согласия (см. раздел 20.1). Пациенты в частичной ремиссии (сокращение опухоли более чем на 66%) получают 45 Гр вместо 50.4 Гр.

- Пациенты младше 3 лет:

-> **Облучение лимфоузлов:**

Лучевая терапия при рабдомиосаркоме

Дозы облучения первичной опухоли в соответствии с гистологией и группой IRS для детей не младше 3 лет. ЛТ – лучевая терапия; Ф – фракции. См. главу 20 по поводу особых локализаций.

Группа IRS	Резекция и ответ	Эмбриональная РМС (эРМС)	Альвеолярная РМС (аРМС)
I		нет ЛТ	41.4 Гр; 23 Ф
II		41.4 Гр; 23 Ф	41.4 Гр; 23 Ф
III	Полная вторичная резекция (R0) до или после ЛТ	36 Гр; 20 Ф (хороший ответ) 41.4 Гр; 23 Ф (плохой ответ) Подгруппа С: нет ЛТ, только если благоприятные размер и возраст.	41.4 Гр; 23 Ф
III	Неполная вторичная резекция (R1 или R2)	50.4 Гр; 28 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
III	Клиническая полная ремиссия, без вторичной резекции	41.4 Гр; 23 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
III	Частичная ремиссия, без вторичной резекции или без расчета на проведение R0	50.4 Гр; 28 Ф Орбита и ЧО (>2/3): 45 Гр; 25 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
III	Плохой ответ, прогрессия заболевания, без вторичной резекции	50.4 Гр; 28 Ф	50.4 Гр; 28 Ф (+ возможен буст 5.4 Гр; 3 Ф)

Другие РМС-подобные опухоли

Пациенты с первичной резекцией R0 (группа IRS I) не нуждаются в облучении. Пациенты с опухолями из группы IRS II или III и пациенты с поражением лимфоузлов должны получать облучение в дозах 50.4 или 54 Гр с разделением соответственно на 28 или 30 фракций (конвенциональное фракционирование). В случае прогрессии заболевания или плохого ответа допускается бустерное облучение в дозе 5.4 Гр (конвенциональное фракционирование), если оно возможно с точки зрения риска для органов, возраста и т.п. В качестве альтернативы может использоваться гиперфракционированное ускоренное облучение в дозе 44.8 Гр, 2 x 1.6 Гр/день.

Лучевая терапия для других РМС-подобных опухолей (СинСар, внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома)

Дозы облучения для первичной опухоли в зависимости от гистологии и группы IRS для детей не младше 3 лет (ЛТ – лучевая терапия; Ф – фракции).

СинСар, пПНЭО/внекостная СЮ, недифференцированная саркома: по возможности предоперационное облучение

Группа IRS	Резекция и ответ	Конвенциональное фракционирование	Ускоренная, гиперфракционированная
I		без ЛТ	без ЛТ
II		50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Полная вторичная резекция (R0) до или после ЛТ	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Неполная вторичная резекция (R1 или R2)	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Клиническая полная ремиссия, без вторичной резекции	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Частичная ремиссия, без вторичной резекции или без расчета на проведение R0	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Плохой ответ, прогрессия заболевания, без вторичной резекции	54 Гр; 28 Ф + возможен буст 5.4 Гр; 3 Ф	48 Гр; 2 x 1.6 Гр + возможен буст 4.8 Гр; 3 Ф

Не-РМС-подобные опухоли

Пациенты с не-РМС-подобными опухолями (НРПО) получают облучение согласно общим рекомендациям для прочих РМС-подобных опухолей. Только пациенты с опухолями ≤ 5 см и первичной резекцией R0 (группа низкого риска) не нуждаются в облучении. Все пациенты из групп стандартного и высокого риска должны получать ЛТ. Предоперационная лучевая терапия рекомендуется для пациентов с хорошим/полным ответом на химиотерапию (сокращение объема опухоли $> 66\%$ к неделе 9), чтобы еще сильнее уменьшить опухоль до операции.

Доза для всех пациентов составляет **50.4–54 Гр с разделением на 28–30 Ф** (конвенциональное фракционирование). В качестве альтернативы может использоваться гиперфракционированное ускоренное облучение в дозе **44.8 Гр, 2 x 1.6 Гр/день**, согласно предшествующим рекомендациям CWS.

Пациенты с опухолями стадии IV

Облучение – важный элемент терапии метастатических мягкотканых опухолей. В общих чертах можно выделить две различные возможности использования лучевой терапии:

1. ЛТ в сочетании с операцией, либо послеоперационная после маргинальной резекции (R1 или R2), либо предоперационная, чтобы вызвать ремиссию и обеспечить резектабельность опухоли.
2. ЛТ при локализациях или проявлениях опухоли, затрудняющих хирургическую резекцию (например, скелетные и мягкотканые метастазы или распространенное поражение центральной нервной системы).

Первичная опухоль должна быть облучена согласно рекомендациям для локализованных опухолей. Методы лучевой терапии следует использовать только после тщательного анализа соотношения рисков и возможной ожидаемой пользы для пациентов (например, резектабельность, индукция ремиссии, единственно возможный

метод местного лечения), не забывая об определенных факторах риска радиотоксичности и поздних побочных эффектах (возраст, частота осложнений и т.п.). В ситуациях паллиативного лечения операция может быстрее привести к стабилизации состояния пациента (например, в случаях остеолитических, изолированных и легкодоступных метастазов в головной мозг, периферийных легочных метастазов). Часто после операции показана консолидирующая лучевая терапия.

Метастазы отвечают на облучение так же, как первичная опухоль. Решение об облучении метастазов необходимо принимать, основываясь на *междисциплинарной концепции* лечения и следуя правилам, принятым для облучения первичной опухоли. Дозы облучения адаптируются в зависимости от гистологии опухоли и конкретной ситуации с тем или иным пациентом. Метастазы, образующие группы, нужно включать в объединенный объем мишени.

В случае метастазов в головной мозг необходимо облучение всего черепа с боковых противоположных полей. Следует помнить о кумулятивной костномозговой токсичности из-за объема облучения.

При легочных метастазах внекостной СЮ/пПНЭО пациентам может помочь двустороннее облучение легких в дозе 15–18 Гр с дневными фракциями 1.5 Гр. При РМС нет явных фактов, свидетельствующих о преимуществах тотального облучения легких. Поэтому его использование в общем случае не рекомендуется.

Вовлеченные регионарные лимфатические узлы

Лучевая терапия регионарных лимфоузлов производится только в случае четких клинических, радиологических или патоморфологических признаков поражения лимфатических узлов.

Облучение местоположений вовлеченных лимфоузлов производится независимо от гистологии и ответа на химиотерапию. У пациентов с изначальными четкими радиологическими и/или патоморфологическими признаками поражения лимфоузлов используется доза облучения 41.4 Гр для РМС и 50.4 Гр для РМС-подобных и не-РМС-подобных опухолей. Дополнительное бустерное облучение в дозе 9 Гр используется только при лечении пациентов с рабдомиосаркомой и лимфоузлами, все еще увеличенными после химиотерапии к началу лучевой терапии. **Нельзя проводить облучение лимфатических узлов после радикального иссечения лимфоузлов!**

Дозы облучения для местоположений регионарных лимфатических узлов

ХТ – химиотерапия, Ф – фракции, ЛТ – лучевая терапия.

Лимфатические узлы – клиническая ситуация	эРМС, а РМС	other RMS-like, Non-RMS-like
Пациенты после радикального иссечения лимфоузлов	нет ЛТ	нет ЛТ
Радиологические и/или патоморфологические признаки поражения лимфоузлов при постановке диагноза; в полной ремиссии после ХТ и до ЛТ	41.4 Гр; 23 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
Макроскопическая остаточная опухоль после ХТ и перед ЛТ	41.4 Гр; 23 Ф + буст 9 Гр; 5 Ф	50.4 Гр; 28 Ф

Фракционирование

Для лечения используется конвенциональное фракционирование в дозе 1.8 Гр/день. При облучении пациентов с большими абдоминальными или краниоспинальными полями используются меньшие фракции.

ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

У пациентов с опухолями группы IRS III нужно рассмотреть вариант с проведением вторичной резекции (если возможна резекция R0) до начала лучевой терапии. После вторичной резекции послеоперационная лучевая терапия должна быть начата в пределах 21 дня, кроме случаев тяжелых послеоперационных осложнений. Предоперационная или радикальная (definitive) лучевая терапия должна быть начата на 13-й неделе.

У пациентов, в программу лечения которых входит реконструктивная операция, может быть целесообразной предоперационная лучевая терапия до вторичной резекции. Промежуток времени между окончанием ЛТ и вторичной резекцией не должен превышать 5 недель.

Синхронные химиотерапия и лучевая терапия

Следует избегать синхронного применения лучевой терапии и химиотерапии адриамицином и актиномицином D. Однако облучение (конвенциональное фракционирование) займет от 5 до 6 недель, и важно не слишком сильно уменьшить кумулятивные дозы получаемых препаратов.

Обычно АСТ-D или ADR можно вводить за две недели до и через две недели после облучения (то есть самый короткий интервал, при котором допустимо применение АСТ-D или ADR до или после облучения, составляет 2 недели).

Параллельное применение ЛТ и адриамицина может рассматриваться в следующих случаях:

- Терапия опухолей конечностей,
- В поле облучения не входят слизистые оболочки.

Химиотерапия должна быть исключена, если печень попадает в поле облучения, из-за риска ВОБ.

АДАПТАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Возраст > 1 и < 3 лет во время проведения лучевой терапии

эРМС (эмбриональная рабдомиосаркома):

Лучевая терапия проводится только при наличии резидуальной болезни в конце химиотерапии. Следует рассмотреть возможность применения специальных методов для минимизации дозы, получаемой нормальными тканями.

Исключение: При параменингальных опухолях всегда используется лучевая терапия, даже когда после химиотерапии достигнута полная клиническая ремиссия. По возможности следует отложить лучевая терапия (ЛТ) до окончания химиотерапии. Доза облучения используется та же, что и для более старших пациентов. В зависимости от размера и местоположения опухоли это может привести к неприемлемой токсичности. В таких особых случаях доза может быть сокращена. Это следует обсудить с Исследовательским центром CWS и экспертами CWS по лучевой терапии.

аРМС (альвеолярная рабдомиосаркома):

- Группа IRS I ЛТ не проводится.
- Группы IRS II и III ЛТ согласно рекомендациям для более старших пациентов (сокращение дозы следует обсудить с экспертами по лучевой терапии). Можно использовать меньшие фракции, особенно при облучении больших объемов (ЛТ всей брюшной полости, краниоспинальная ЛТ) – 1.5 или 1.6 Гр.
Другие РМС-подобные и не-РМС-подобные опухоли:
- Группа IRS I ЛТ не проводится.
- Группа IRS II ЛТ согласно рекомендациям для более старших пациентов (сокращение дозы следует обсудить с экспертами по лучевой терапии). Можно использовать меньшие фракции, особенно при облучении больших объемов – 1.5 или 1.6 Гр.
- Группа IRS III Вторичная полная резекция. Без дополнительной ЛТ.
Вторичная резекция невозможна или неполна: ЛТ согласно рекомендациям для более старших пациентов (сокращение дозы следует обсудить с экспертным центром). Можно использовать меньшие фракции, особенно при облучении больших объемов, – 1.5 или 1.6 Гр.

УКАЗАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ КОНКРЕТНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

В этой главе приведены рекомендации по поводу лечения рабдомиосаркомы конкретных локализаций, но они также могут использоваться при других РМС-подобных и не-РМС-подобных опухолях.

ОРБИТА (ORB)

40% случаев рабдомиосаркомы детского возраста – это опухоли, возникающие в голове и шее; при этом 10% имеют орбитальную локализацию. Хотя эти орбитальные опухоли относятся к области головы и шеи, они обсуждаются отдельно ввиду наличия четких анатомических границ и необходимости другого планирования лечения, особенно облучения и операции. Большинство таких относятся к эРМС, и поражение лимфоузлов встречается редко.

Оперативный этап - Во многих случаях локальный контроль может быть достигнут с помощью только операции, посредством радикального удаления опухоли. Однако это означает потерю глаза с энуклеацией или экзентерацией орбиты. Такие радикальные процедуры в общем случае не считаются желательными, особенно с учетом существования альтернативных терапевтических методов. Орбитальная РМС без поражения кости относится к благоприятным локализациям: пятилетняя выживаемость при орбитальных рабдомиосаркомах превышает 85%. Лечение при эРМС орбиты обычно проводится в рамках группы стандартного риска.

Примечание*: Мягкотканые саркомы орбиты с поражением кости относят к параменингеальным опухолям.

Аррозия, вызванная давлением, сама по себе не является основанием для отнесения к параменингеальной группе. Первоначальная операция должна включать в себя только биопсию.

Рекомендуется избегать использования экзентерации орбиты в качестве первоначальной хирургической меры.

Биопсия / Первичная резекция:

Должны быть доступными микрохирургические технологии. Обычно нужна только биопсия. Первичная резекция R0 опухоли без потери функции глаза и ближайших мышц в большинстве случаев невозможна.

Вторичная резекция: Повторная биопсия может быть необходимой при непонятных остаточных образованиях после химиотерапии и лучевой терапии. Необходимо обсудить возможности агрессивного хирургического лечения в случае стабилизации болезни (SD), прогрессии болезни (PD) или наличия остаточной опухолевой массы после химиотерапии и лучевой терапии. Есть две возможности с весьма различными перспективами реконструктивной операции:

- Экзентерация орбиты: Используется хорошо подогаанный эпитез, который в конечном итоге фиксируется костными имплантатами. С этим вариантом лечения часто нелегко смириться, особенно у детей и подростков. Возможна микрохирургическая реконструкция с использованием свободного лоскута, но эстетический результат реконструкции век и впадины для глазного протеза не гарантирован.
- Энуклеация с сохранением век: Возможно сохранение практически нормальной внешности, если можно оставить достаточно ткани для конструирования впадины, куда будет помещен глазной протез. Инвалидизация в этих случаях ограниченная. Эту возможность следует тщательно оценить с учетом отсроченных последствий облучения орбиты, особенно у маленьких детей^{8,19}.

Лучевая терапия

Решение “за” или “против” лучевой терапии у пациентов с эРМС групп IRS II и III и полной клинической ремиссией (CR) после химиотерапии принимается индивидуально. В этой ситуации у пациентов, получающих лучевую терапию, снижается риск локального рецидива и повышается бессобытийная выживаемость, однако возможны побочные эффекты облучения, такие как катаракта, ухудшение зрения и костная гипоплазия.

У пациентов, не получающих ЛТ, более высокий риск локального рецидива и более низкая бессобытийная выживаемость. При этом связанных с облучением побочных эффектов у них нет. Общая выживаемость при обоих подходах одинакова ввиду характера рецидивов (почти исключительно локорегионарных) и возможности эффективной “терапии спасения”¹⁹. Однако в случае рецидива следует учесть риск кумулятивной токсичности из-за терапии спасения. Поэтому решение о проведении или непроведении лучевой терапии остается на усмотрение лечащего врача, который обсуждает этот вопрос с пациентом и его родителями.

Облучение исходной опухоли с дополнительным краевым отступом CTV, равным 10 мм (плюс принятый в данном учреждении отступ PTV, равный 5-10 мм), производится до достижения дозы 36 Гр; затем PTV сокращается до исходного размера опухоли плюс отступ PTV, при этом по возможности следует избегать облучения слезной железы. Пациенты с благоприятной гистологией (эРМС) и полной клинической

ремиссией (CR) после индукционной химиотерапии получают 41.4 Гр. Пациенты с частичным ответом (уменьшение опухоли более чем на 66%) получают 45 Гр вместо 50.4 Гр. Пациенты с незначительным частичным ответом, стабилизацией или прогрессией заболевания получают 50.4 Гр.

ГОЛОВА И ШЕЯ / ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (HN-PM)

Отнесение опухоли к “параменингеальным” определяется ее близостью к мозговым оболочкам или проникновением в них. Пациентов с **интракраниальным** или **интраспинальным распространением опухоли** (инфильтрация или проникновение через твердую оболочку, которая определяется как граница между экстра- и интракраниальным пространством) относят к группе больных с параменингеальными опухолями. Следующие симптомы определяются как “параменингеальное поражение (involvement)” в группе параменингеальных опухолей и считаются дополнительным фактором риска:

- опухолевая эрозия основания черепа;
- паралич черепно-мозговых нервов;
- признаки наличия опухолевых клеток в цереброспинальной жидкости.

Оперативный этап: Полное хирургическое удаление затруднено и в общем случае невозможно. Сначала следует только взять биопсию. Не следует проводить первоначальную резекцию или циторедуктивную операцию с тяжелыми функциональными или инвалидизирующими последствиями. Кроме того, первоначально не следует проводить иссечение шейных лимфатических узлов и клетчатки (neck dissection). Лучевая терапия параменингеальных опухолей – важнейшая часть лечения у пациентов старше 1 года.

Биопсия / Первичная резекция: Чтобы избежать ненужного опухолевого обсеменения (излития, spillage) или повреждения жизненно важных структур, даже первую биопсию опухоли проводят в специализированных центрах с опытом операций на основании черепа, включая наличие систем навигации и микрохирургические возможности. Может быть целесообразной трукат-(Tru-cut)биопсия. Операция играет лишь ограниченную роль при лечении параменингеальных опухолей, потому что часто невозможно обеспечить достаточный страховочный краевой отступ без существенного повреждения частей мозга или черепно-мозговых нервов. Лечение параменингеальных опухолей большей частью основано на химиотерапии и лучевой терапии.

Вторичная резекция: После адекватной химиотерапии и лучевой терапии и достижения хорошего (но неполного) ответа некоторые остаточные опухоли удаётся удалить хирургически. Может понадобиться вторичная (second-look) биопсия для гистологического подтверждения наличия остаточной опухоли после химиотерапии и лучевой терапии. Решение об этом принимается в соответствующее время.

Лучевая терапия

Так как хирургические меры при параменингеальных опухолях обычно неполны или невозможны, лучевая терапия всегда показана таким пациентам старше 1 года (без ее использования излечение крайне маловероятно). ЛТ следует начать на неделе 13 независимо от ответа на инициальную химиотерапию.

- Отсутствие эрозии основания черепа / паралича черепно-мозговых нервов (ЧМН):

Головной мозг/мозговые оболочки в общем случае не облучаются. Облученный объем ЦНС будет представлять собой объем, включенный в поля облучения для обеспечения РТВ (например, носоглотка/параспинальные локализации) в соответствии с общими рекомендациями.

- Эрозия основания черепа/паралич ЧМН/нет внутримозгового компонента:

За РТВ принимают объем, необходимый для облучения первичной опухоли (исходный объем опухоли + отступ 10 мм, модифицированный для СТВ + принятый в учреждении отступ для РТВ, равный 5-10 мм). Поля облучения должны быть адекватного размера со включением области исходной эрозии основания черепа, но в норме не производится облучение всего головного мозга.

- Эрозия основания черепа/паралич ЧМН с интракраниальным компонентом:

РТВ для интракраниального компонента опухоли определяется в соответствии с остаточным интракраниальным компонентом при рестадировании до начала лучевой терапии с дополнительным страховочным отступом 10 мм для СТВ плюс дополнительный отступ для РТВ, принятый в данном учреждении и равный 5-10 мм. Нет необходимости учитывать всю исходную область интракраниального распространения опухоли. Размеры области основания черепа, включенной в РТВ, определены выше.

- Распространенное менингеальное поражение или положительная цитология ликвора: Это единственное показание к облучению всей краниоспинальной оси. Поле облучения должно включать в себя всю цереброспинальную жидкость и менингеальную ткань. Нижняя граница спинального поля облучения должна быть верифицирована посредством МРТ. Обычно она находится между крестцовыми сегментами 2/3 или 3/4. Предполагается, что пациенты старше 3 лет должны получать суммарную дозу 36 Гр (1.6 Гр/день), а пациенты 1–3 лет – 23.4 Гр (1.6 Гр/день). Проводится также локализованное бустерное облучение первичной опухоли в дозе 1.8 Гр/день до суммарной дозы, указанной выше. Кроме того, на спинномозговые метастазы, должно быть произведено бустерное облучение до кумулятивной дозы 45 Гр. Доза на спинной мозг не должна превышать 50 Гр. Бустерное облучение проводится на исходный объем опухоли по данным МРТ + 10 мм для СТВ плюс дополнительно 5-10 мм согласно принятому в данном учреждении отступу для РТВ.

- Определение объема мишени при параменингеальной РМС с поражением лимфоузлов:

РТВ в соответствии с рекомендациями для параменингеальной локализации (см выше) и рекомендациями для поражения лимфоузлов (см. раздел 19.2.5).

Инtrateкальная химиотерапия:

При параменингеальных опухолях с положительным результатом анализа ликвора на опухолевые клетки наблюдалось снижение их числа в ликворе.

Таким образом, показания для инtrateкальной терапии неочевидны, но в любом случае ее применение должно ограничиваться случаями с положительным результатом анализа ликвора на опухолевые клетки.

препарат:	тиотепа и/т
дозировка:	5 мг/м ²
время введения:	в 1-й день первых курсов в/в химиотерапии. Продолжительность зависит от токсичности и ответа опухоли
Примечание*: Необходимо помнить о кумулятивной токсичности при одновременном облучении.	

ГОЛОВА И ШЕЯ / НЕПАРАМИНГЕАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (HN-NON PM)

Опухоли головы и шеи с непарамингальной локализацией образуют очень гетерогенную группу, куда входят мягкотканые саркомы шейных мышц, мягких тканей и мышц лица, околоушной железы, языка, гортани и глотки.

Оперативный этап: Хирургическое лечение играет определяющую роль в этой группе, так как, в отличие от парамингальной группы опухолей, в значительном числе случаев возможно радикальное удаление (R0) с адекватной реконструкцией. Потенциальный функциональный и эстетический результат может сильно различаться в зависимости от вовлеченных структур. Поэтому такие пациенты должны получать лечение в передовых центрах, где имеет место тесное сотрудничество между пластическими хирургами, нейрохирургами, отоларингологами и челюстно-лицевыми хирургами.

Биопсия / Первичная резекция: Следует избегать ненужного опухолевого обсеменения (spillage) и повреждения жизненно важных структур. Если возможна первичная резекция R0 с “чистыми” краями, ее следует провести как можно раньше. После резекции R1 должно проводиться адекватное облучение, если немедленная повторная резекция не может привести к статусу R0. При первичном планировании лечения необходимо учесть реконструктивные меры.

Вторичная резекция: В некоторых обстоятельствах можно рассмотреть вариант с обширной резекцией опухоли и реконструкцией после неoadъювантной химиотерапии. Пациентам с отсутствием ответа (non-responders) может быть показана инвалидирующая операция.

Лучевая терапия

Облучение проводится согласно общим рекомендациям, описанным в соответствующей главе. Пациенты с РМС из подгруппы С группы стандартного риска (благоприятная гистология, благоприятный возраст < 10 лет и размер опухоли ≤ 5 см) не получают ЛТ, если проведена вторичная полная резекция (R0 с “чистыми” краями). После достижения дозы 36 Гр спинной мозг должен экранироваться.

КОНЕЧНОСТИ (EXT)

Саркомы плечевого и тазового пояса, а также мышц, соединяющих их с туловищем, относят к опухолям конечностей.

Оперативный этап: Операция с сохранением конечности возможна только при использовании комбинированной терапии и в некоторых случаях при существенном реконструктивном вмешательстве. Следует помнить основное правило “жизнь важнее руки или ноги”, особенно в случае стабилизации или прогрессии заболевания, а также рецидива.

Биопсия / Первичная резекция:

По возможности биопсию должен проводить тот же хирург, который также будет производить радикальную резекцию опухоли. Это позволит избежать частых ошибок (неверная локализация биопсийного разреза, отдаленный дренаж по Редону, недостаточная биопсия, ненужное распространение опухолевых клеток). Может быть целесообразной трукат(Tru-cut)-биопсия. Предпочтительна резекция R0 с “чистыми” краями в качестве первого шага лечения, если ее можно надежно провести. У детей до 3 лет необходима широкая резекция и существенная реконструктивная операция, так как показания к лучевой терапии в этой возрастной группе очень ограничены.

Реконструктивные меры, такие как замещение дефектов мягких тканей, сосудов или нервов, реконструкция после краевой или сегментальной резекции кости, реконструкция функции мышц путем переноса или интерпозиции сухожилий, надо уже на ранних стадиях включать в планирование лечения. Следует принять во внимание возможные последствия адъювантной лучевой терапии, такие как нарушение роста из-за облучения ростовых пластинок, патологические переломы после краевой резекции кости или лимфатический отек после иссечения регионарных лимфоузлов.

Вторичная резекция: Первично-нерезектабельные опухоли могут стать полностью резектабельными после химиотерапии и/или лучевой терапии, особенно при локализации на конечностях. Если нужна вторичная операция, ее следует провести после первой повторной оценки состояния опухоли. Формальные “компарментальные” резекции могут быть целесообразны в исключительных случаях, но в большинстве случаев применимы менее анатомические “широкие” резекции. Резекция R1 (микроскопическая остаточная опухоль) должна сочетаться с адекватной лучевой терапией. Шрам от биопсийного разреза должен быть включен в кожную область (skin paddle) резекции, как и области дренажей по Редону.

*Примечание**: Рекомендуется брать пробы лимфоузлов при всех мягкотканых опухолях конечностей, даже без клинических или радиологических признаков поражения лимфоузлов (опухоли верхних и нижних конечностей с подмышечными или паховыми лимфоузлами).

Лучевая терапия: После хирургических процедур все рубцы и места установки дренажей должны быть включены в планируемый объем мишени.

Кругового (circumferential) облучения следует избегать из-за риска констриктивного фиброза и лимфатического отека. У растущих пациентов следует также избегать градиента дозы облучения в пределах эпифизарных пластинок роста из-за риска асимметричного роста. Пластинки роста должны быть либо включены в поля облучения как минимум до достижения дозы 30 Гр, либо (если распространенность опухоли позволяет) быть исключены из этих полей.

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА (UG-ВР)

Цистоскопия должна производиться при постановке диагноза и в ходе последующего наблюдения. Инициальная резекция должна производиться только в случаях очень маленьких опухолей, возникающих в куполе мочевого пузыря, далеко от треугольника. Во всех прочих случаях нужно провести биопсию и запланировать вторичную операцию после химиотерапии и лучевой терапии.

Клинические признаки, вызывающие подозрение на опухоли мочевого пузыря/простаты:

- непроходимость мочевых путей и дизурия;
- приподнятая область мочевого пузыря/простаты;
- пальпируемая опухоль при ректальном исследовании.

Операция:

Биопсия / Первичная резекция:

Опухоли, выбухающие в мочевой пузырь, легкодоступны посредством цистоскопии, однако это не относится к опухолям или небольшим остаткам опухоли в области простаты. Даже при открытой биопсии есть значительный риск ложноотрицательных результатов. Поэтому рекомендуется МРТ-контролируемая трукат(Tru-cut)-биопсия. Первичная резекция возможна только для опухолей, находящихся далеко от треугольника.

Вторичная резекция / биопсия: Если на МРТ после химиотерапии и/или лучевой терапии не видна остаточная опухоль, повторная биопсия не является необходимой. Небольшие остаточные опухоли иногда могут быть адекватно удалены после химио- и лучевой терапии с сохранением функции. Можно также рассмотреть вариант проведения консервативной операции (частичная цистэктомия и/или частичная простатэктомия) в сочетании с брахитерапией. Частичная простатэктомия без лучевой терапии связана с высоким риском локального рецидива. Если предполагается, что консервативная резекция R0 будет невозможной даже после лучевой терапии, может быть неизбежной полная цистэктомия и/или полная простатэктомия.

Лучевая терапия:

Определение доз и объемов мишеней производится в соответствии с общими инструкциями. Гонады по возможности должны быть расположены вне облучаемого объема.

Опухоли мочевого пузыря/простаты: не мочевого пузыря/простаты (UG-NON BP)

К опухолям мочевого пузыря/простаты, но не мочевого пузыря/простаты, относятся опухоли различных локализаций, такие как:

- Паратестикулярные опухоли
- Мягкотканые опухоли матки, влагалища и вульвы

Эти локализации будут рассмотрены отдельно. Важно отличать такие опухоли от других опухолей малого таза, которые также могут инфильтрировать влагалище или матку, но относятся к “другим” локализациям. Опухоли малого таза обычно не расположены по средней линии и могут вызвать смещение срединных органов (например, матки или влагалища) в непораженную сторону.

При постановке диагноза и в ходе последующего наблюдения должны проводиться цистоскопия, вагиноскопия (если возможно) и ректоскопия.

Операция:

Паратестикулярные опухоли:

Опухоли должны быть удалены через паховый разрез, причем канатик сначала должен быть перевязан при внутреннем паховом кольце. Принципиальное значение

имеет орхиэктомию на пораженной стороне. В случае инфильтрации мошонки должна проводиться гемискротэктомия. Обе операции не относятся к инвалидизирующим.

Если исходная операция до направления в соответствующий центр была скротальной, должна быть проведена первичная повторная операция для иссечения канатика у внутреннего кольца. Дополнительная гемискротэктомия не является необходимой, если пациент будет получать более интенсивную химиотерапию. При колебаниях по поводу скротальной диссеминации следует провести гемискротэктомию. Пациент может быть отнесен к группе IRS I только при отсутствии подозрительных лимфоузлов в ходе визуализирующих исследований, полной резекции опухоли и гистологически подтвержденного отсутствия поражения проксимального конца семенного канатика.

Лимфоузлы при паратестикулярных опухолях:

Регионарные лимфоузлы расположены до места стыка семенных и почечных сосудов на пораженной стороне, поражение лимфоузлов в паху считается не поражением регионарных лимфоузлов, а отдаленным метастазом. Эта область должна очень тщательно анализироваться методами УЗИ, КТ или МРТ. Хотя лимфоузлы бывают вовлечены относительно часто, резекция регионарных лимфоузлов путем ретроперитонеальной лимфаденэктомии или взятие образцов тканей лимфоузлов не рекомендуется в момент начала терапии, даже если лимфатический узел удовлетворяет критериям опухолевого поражения (размер > 2 см, контрастирование при отсутствии признаков регионарной инфекции).

Если во время первой повторной оценки опухоли после химиотерапии остаются клинически или радиологически подозрительные лимфоузлы, следует планировать радикальную лимфаденэктомию или облучение. Так как для контроля лимфоузлового распространения в этой области облучение считается столь же эффективным, как и лимфаденэктомия, предпочтение отдается облучению в случае отсутствия противопоказаний (таких как возраст < 3 лет). Лимфаденэктомия для опухолей, расположенных слева, включает область над воротами левой почки вправо и правую границу полой вены, а дистально – вдоль подвздошных сосудов вниз до левой части паха. Для лимфоузлов с правой стороны резекция еще шире, включая лимфоузлы вокруг обеих почечных вен по обе стороны аорты и полой вены и справа вдоль подвздошных сосудов вниз до правой части паха.

Саркома влагалища:

Обычно саркомы влагалища относятся к ботриоидной рабдомиосаркоме, и происходит рост в просвет влагалища без инфильтрации малого таза. Как правило, они хорошо отвечают на химиотерапию. Первичную биопсию следует проводить эндоскопически из просвета влагалища. Первичная инвалидизирующая операция с удалением влагалища не рекомендуется. Важно очень точное описание участка проведения этой биопсии, чтобы обеспечить дальнейший контроль над опухолью и чтобы, например, вторичная резекция или биопсия были проведены в правильном месте.

После достижения хорошего ответа на химиотерапию есть две возможности исключить или сократить облучение после первой повторной оценки опухоли:

- Может быть проведена местная резекция с использованием вагиноскопии и без повреждения уретры и стенки прямой кишки. Если операционный препарат имеет “чистые” края, дополнительная дистанционная лучевая терапия может не использоваться.
- В некоторых случаях брахитерапия является доказанной альтернативой частичной вагинэктомии.

Лишь в редких случаях отсутствия ответа на химиотерапию и наличия обширной остаточной опухоли после ХТ и ЛТ необходимо радикальное удаление влагалища. Это следует обсудить с экспертным центром. В качестве неотъемлемой части лечения должны быть предложены варианты реконструкции влагалища.

Саркома матки:

Опухоли этого вида, обычно РМС, встречаются почти исключительно у девочек старшего возраста или после полового созревания. В соответствии с результатами исследований IRS высокие шансы на выживание наблюдаются только у девочек с полным удалением опухоли, включая гистерэктомию, поскольку такие опухоли практически не отвечают на химиотерапию. С другой стороны, согласно результатам исследований CWS, у пациенток с РМС матки без инвалидизирующих операций есть столь же хорошие шансы на выживание. Результаты SIOP по использованию химиотерапии и лучевой терапии (в форме брахитерапии) подтверждают последние выводы. Так как пока нет достаточных данных, приходится принимать индивидуальное решение. Возможны два варианта:

- Первичное полное удаление. До операции посредством УЗИ и МРТ (а в ходе операции – на основе замороженных срезов) следует оценить вовлечение лимфоузлов. Терапия по поводу вовлеченных лимфоузлов проводится в соответствии с общими рекомендациями.
- Сохранение матки после неoadъювантной химиотерапии и лучевой терапии.

Лучевая терапия:

Паратестикулярные опухоли

*Примечание**: Чтобы избежать облучения и более интенсивной химиотерапии, должны быть полностью использованы первичные неинвалидизирующие хирургические меры. Если есть сомнения по поводу краев резекции, должна производиться повторная первичная резекция (гемискротэктомия).

Пациенты с паратестикулярной рабдомиосаркомой из подгруппы С группы стандартного риска РМС (благоприятная гистология, первичная резекция R1) с полной вторичной резекцией (R0 – например, посредством гемискротэктомии) и благоприятным возрастом и размером опухоли не получают послеоперационную лучевую терапию.

Только в случае контралатеральной инфильтрации мошонки без возможности резекции R0 нужна лучевая терапия для локального контроля над опухолью. Дозами, определяемыми в соответствии с общими рекомендациями, должен быть облучен исходный объем опухоли + 10 мм для СТВ плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа РТВ. Инфильтрированная область мошонки должна быть облучена + 10 мм для СТВ плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа РТВ. Следует рассмотреть вари-

ант с орхидопексией контралатерального яичка. Облучение участков расположения лимфоузлов производится согласно общим рекомендациям.

Влагалище / Матка:

Рабдомиосаркома влагалища с благоприятной гистологией (эРМС) не требует лучевой терапии, если после химиотерапии достигнута полная клиническая ремиссия. Настоятельно рекомендуется облучение пациенток с неблагоприятной гистологией (аРМС) и пациенток, не находящихся в полной клинической ремиссии после химиотерапии.

Другие локализации (ОТН):

Группа локализаций “другие” включает в себя несколько участков туловища, брюшной полости и грудной клетки. Такие опухоли встречаются редко. По поводу определений локализаций.

*Примечание**: Опухоли ягодичных мышц и опухоли плечевого пояса, а также опухоли мышц, соединяющих их с туловищем, считаются опухолями конечностей.

Грудная клетка:

Торакоскопия широко применяется при всех опухолях, выступающих в плевральное пространство, особенно в случае остаточных опухолей, рубцевания на грудной стенке, плевре, диафрагме и в средостении. Плевральные спайки могут сделать торакоскопию невозможной, и в этом случае может потребоваться диагностическая торакотомия.

Биопсия / Первичная резекция: Грудная стенка – это область, где есть хорошие шансы на первичную резекцию R0, особенно в случае небольших опухолей с поражением только 1-2 межреберных пространств и/или ребер. Возможны резекция и реконструкция без более серьезных функциональных потерь. Напротив, в паравертебральной области первичная резекция R0 возможна лишь редко из-за близкого соседства спинного мозга. Как правило, плевральная или перикардиальная инвазия саркомы и особенно присутствие злокачественных клеток в плевральном или перикардиальном выпоте соответствуют группе IRS IV (pT3c, иногда даже стадия IV) и исключают первичную операцию, кроме паллиативных.

Вторичная резекция: В случаях значительного первоначального распространения опухоли и наличия остаточной опухоли после химиотерапии и/или лучевой терапии нужно провести вторичную резекцию. Следует стремиться к резекции R0. В случае резекции R1 необходимо ее сочетание с адекватной лучевой терапией. Манифестация опухоли в позвоночном столбе и/или распространение опухоли в межпозвоночные отверстия требуют междисциплинарного подхода в сотрудничестве со специалистом по хирургии позвоночника. В случае сохраняющейся опухолевой массы после ХТ и/или ЛТ могут быть показаны пневмонэктомия или резекция пищевода, если они позволяют достичь ситуации R0 или R1.

Грудная стенка:

Операция: По возможности следует произвести удаление опухоли единым блоком с окружающими мягкими тканями и неинфильтрированными межреберьями (краниально и каудально, в общем случае дорсально от головки ребра до реберного хряща). В случае опухолевой инвазии грудной стенки, мышц, соседствующих с межреберными, подкожных тканей или кожи, в резекцию следует включать все слои грудной

стенки. Может понадобиться полная реконструкция грудной стенки, в основном кожно-мышечными лоскутами.

Облучение грудной клетки и грудной стенки: Доза и объем мишени определяются согласно общим рекомендациям. Опухоли с неинфильтрирующим распространением в уже сформированную грудную полость часто содержат большую интраторакальную массу, которая резко сокращается в ходе химиотерапии. Если облучать весь объем опухоли до лечения, придется включать в поле облучения большие объем легочной ткани. В таких случаях объем мишени в области неинфильтрирующей опухоли включает только остаточную опухолевую массу после химиотерапии в начале лучевой терапии + 10 мм для СTV плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа РTV. Для всех остальных частей опухоли (инфильтрированные мышцы или кости) следует использовать обычные страховочные отступы в соответствии с исходной распространенностью опухоли.

У пациентов с плевральным выпотом и положительной цитологией может проводиться облучение гемиторакса. Облучение гемиторакса производится с боковых противоположных полей и включает все ипсилатеральное легкое вниз до синуса, включая все соседние позвонки. Используемая доза составляет 15 Гр у пациентов младше 14 лет и 19.5 Гр у более старших пациентов с дневной фракцией 1.5 Гр. Планирование лечения должно быть основано на КТ, чтобы избежать слишком высокой дозы на легкое. Обычно за облучением гемиторакса следует бустерное облучение местоположения первичной опухоли. Параллельное применение актиномицина D или адриамицина при облучении гемиторакса запрещено из-за риска пневмонита. Кроме того, ввиду риска пневмонита в ранее облученной области (recall pneumonitis), актиномицин D не должен вводиться также и после облучения гемиторакса. Таким образом, время проведения облучения гемиторакса является критически важным, и его нужно обсуждать с Исследовательским центром CWS в каждом конкретном случае.

Диафрагма:

Часть диафрагмы, пораженная опухолью, должна быть полностью удалена и замещена синтетическим материалом или мышцей. При опухолях стадии T2 есть лишь небольшой шанс на первичную резекцию R0. В исключительных случаях удаление R0 может достигаться при инвазии легкого; при этом возможна комбинированная резекция легочной ткани (например, лобэктомия) и диафрагмы.

Средостение:

Первичная резекция R0 возможна редко, и ее следует избегать.

Легкие:

Полная резекция требует лобэктомии из-за оттока лимфы через поверхность легкого к его корню. В случае опухолей, выходящих за рамки доли легкого, может быть необходима билобэктомия или пневмонэктомия. Проводится также адекватная лимфаденэктомия. Могут возникнуть функциональные кардиологические проблемы – не только из-за повреждения окрестностей сердца в ходе операции, но и из-за потенциально кардиотоксических эффектов адьювантной химиотерапии. Пневмонэктомия, особенно у маленьких детей, может привести к атрофии грудной клетки и сколиозу (уже выросшие дети сталкиваются с этой проблемой не так часто). Резек-

ция опухолей стадии T2, инфильтрирующих грудную стенку, перикард или диафрагму, сильно зависит от конкретной ситуации. Комбинированная частичная резекция этих структур может привести даже к достижению резекции R0 или R1. Время проведения операции и лучевой терапии необходимо рано определить. При инфильтрации бифуркации резекция R0 обычно невозможна.

Пищевод:

В редких случаях можно пожертвовать пищеводом для достижения резекции R0 или R1, и это потребует реконструктивной операции на пищеводе. В ситуации R1 необходимо облучение.

Туловище:

Сюда относятся две локализации:

- Передняя брюшная стенка,
- Поясничная область между грудной клеткой и ягодичной областью.

Если не затрагивается брюшина, то хороший шанс на первичную резекцию R0 есть даже при обширной резекции всех слоев брюшной стенки. Косметически и функционально достаточная реконструкция всех слоев возможна посредством современной реконструктивной хирургии. Паравертебральная локализация может осложнить ситуацию из-за близости опухоли к спинному мозгу и требует тесного сотрудничества со специалистами по спинальной хирургии.

Забрюшинные и внутрибрюшинные опухоли:

Забрюшинные мягкотканые саркомы обычно локализуются в паравертебральной мускулатуре (поясничные мышцы, квадратная поясничная мышца). Приблизительно в 1/3 случаев они распространяются до межпозвоночных отверстий. Размеры опухолевой массы часто не дают возможности точно определить орган, из которого исходит опухоль. Может быть трудно даже различить внутри- и забрюшинные опухоли. Выбор хирургического доступа (ретроперитонеального или трансперитонеального) для биопсии в дальнейшем также определяет доступ для удаления опухоли. Поэтому желательно, чтобы открытую биопсию и резекцию проводил один и тот же хирург. Следует избегать ненужной опухолевой контаминации перитонеальной полости.

Операция: Ввиду близкого соседства с жизненно важными структурами – воротами печени, головкой поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишкой, брыжеечными сосудами – шансы на первичную резекцию R0 весьма ограничены, но она может стать возможной после предоперационной химио- или лучевой терапии. Вид местного лечения следует обсудить во время первой повторной оценки состояния опухоли. Если затронута паравертебральная область, необходимо тесное сотрудничество между абдоминальным и спинальным хирургами.

Лучевая терапия: Интраперитонеальные мягкотканые опухоли тонкого и толстого кишечника должны удаляться хирургически. Ввиду локализации их можно облучать лишь в редких случаях. Использование высоких доз облучения для абдоминальных структур чаще всего невозможно. Если проводится лучевая терапия брюшной полости, следует учитывать предельно переносимые дозы для почек и печени. У растущих пациентов необходимо избегать формирования градиента дозы облучения в

пределах тел позвонков из-за риска сколиоза. Тела и ножки позвонков должны быть включены в поля облучения до дозы 30 Гр или, если распространенность опухоли позволяет, исключены из полей облучения. Облучение всей брюшной полости производится только в случае злокачественного асцита или существенного излития (spillage) опухоли в ходе операции.

Опухоли забрюшинного пространства должны облучаться согласно общим рекомендациям по лучевой терапии с КТ-планированием лечения. Следует помнить о максимально допустимых дозах для органов в этой области (почек, кишечника, спинного мозга). Настоятельно рекомендуется использование гистограмм “доза-объем”. Чтобы избежать сколиоза у растущих пациентов, тела позвонков должны либо симметрично облучаться, либо экранироваться. Тонкий кишечник/илеоцекальный переход может быть сдвинут в направлении от таза путем облучения пациента в положении лежа на животе и использования “доски для живота” (belly board). В некоторых случаях можно избежать облучения кишечника благодаря специальным хирургическим методикам с использованием спейсера. Опухоли с неинфильтративным распространением в сформировавшуюся тазовую полость часто содержат большую внутритазовую массу, которая резко сокращается в ходе химиотерапии. Облучение всего объема опухоли, существовавшей до лечения, приведет к включению больших объемов здоровых тканей (кишечника и мочевого пузыря) в поле облучения. В таких случаях объем мишени в области неинфильтрирующей опухоли включает только остаточную опухолевую массу после химиотерапии в начале лучевой терапии + 10 мм для СТВ плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа РТВ. Для всех остальных частей опухоли (инфильтрированные мышцы или кости) следует использовать обычные страховочные отступы в соответствии с исходной распространенностью опухоли.

Объем опухоли и методика:

У пациентов с большой внутрибрюшной опухолью или интраперитонеальной абдоминальной диссеминацией производится облучение всей брюшной полости. Объем мишени включает с краниальной стороны диафрагму, а с каудальной – запираемые отверстия. С латеральной стороны поля облучения включают боковые области (lateral extension) брюшины. Правая доля печени блокируется с самого начала; почки включены в поле облучения и экранируются после достижения предельно допустимой дозы. Местоположение почек должно быть определено посредством в/в контрастирования или КТ.

Фракционирование: Лучевая терапия всей брюшной полости производится с использованием дневных фракций 1.5 Гр.

Доза облучения в зависимости от возраста:

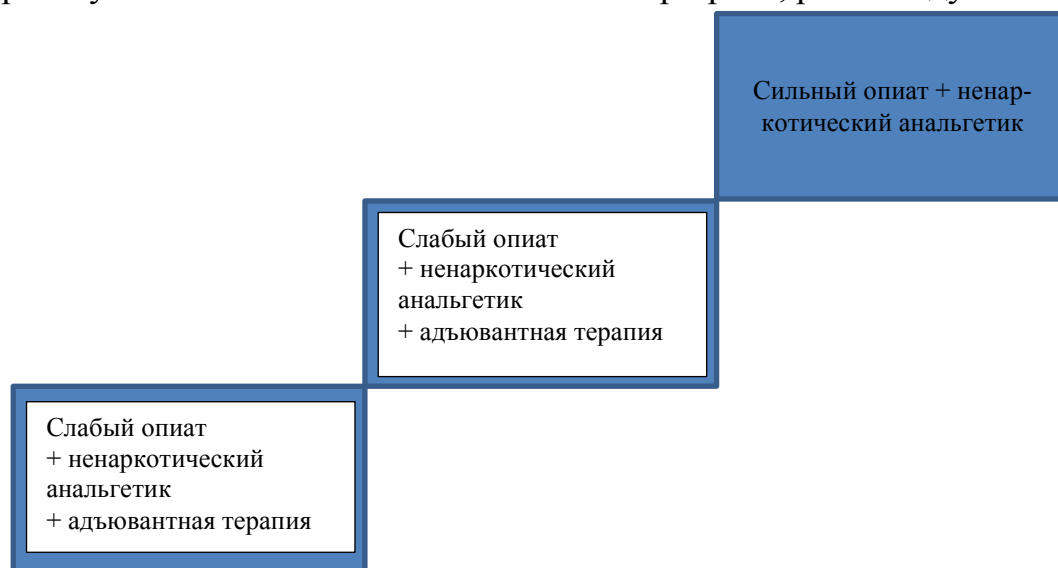
Дети до 3 лет:	18 Гр
Дети 4-14 лет:	24 Гр
Дети > 14 лет:	28.5 Гр

Сопроводительная терапия при осложнениях:

Адекватная анальгезия:

Для купирования болевого синдрома используются разные подходы.

Трехступенчатая система обезболивания при раке, рекомендуемая ВОЗ.



Слабая боль – ненаркотические анальгетики/коанальгетики:

Парацетамол (ацетоминофен) 20 мг/кг.

Умеренная боль – слабый опиат:

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

От слабой до умеренной боли:

Трамадол 1-2 мг/кг.

Сильная боль – сильные опиаты:

Морфин 0,08-0,2 мг/кг,.

Коанальгетики:

- кортикостероиды (Дексаметазон 4-20 мг*4р/сутки);
- антидепрессанты (Амитриптилин 0,2-0,5 мг/кг);
- противосудорожное средство (Карбамазепин 5-20 мг/кг);
- спазмолитическое средство (Дротаверин 20-40 мг*3р/сутки);
- НПВС (Ибупрофен 5-10 мг/кг).

Адьювантная терапия

Контроль за побочными эффектами:

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

Психотропные препараты:

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

Нейтропения:

Первичная профилактика с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ или ГМ-КСФ) обычно не требуется при режимах химиотерапии, указанных в данном протоколе. Применение Г-КСФ в качестве сопроводительной терапии может позволить сократить интервалы между курсами химиотерапии без влияния на прогноз или клинический результат. Можно рассмотреть возможность использования гемопоэтических факторов роста в случаях продолжи-

тельной нейтропении, которая приводит к дополнительной задержке терапии в одну или несколько недель, прежде чем будут удовлетворены гематологические критерии начала курса, если предыдущий курс плохо переносился или если терапия была осложнена лихорадкой, сепсисом или тяжелыми инфекциями. Пациент может получать Г-КСФ (5 мкг/кг п/к) или ГМ-КСФ (250 мкг/м² п/к). Продолжительность введения препарата определяется показаниями.

Мукозит:

Для идентификации грибов и бактерий рекомендуется анализ мазков со слизистых оболочек и выделение вирусов, находящихся в смывах из зева. В случае мукозита:

- не использовать гексетидин на открытых ранках (ингибирует рост фибробластов);
- не полоскать рот лейковорином. Смазывать очаги поражения вяжущими средствами;
- можно полоскать рот смесью суспензии антацида / 2% ксилокаина / 5% раствора пантенола в соотношении 1:1:1;
- при тяжелом кандидозе полости рта, который не проходит при интенсивном местном лечении суспензией амфотерицина В перорально 6 р/день, использовать следующие препараты: флюконазол 4-6 мг/кг/сут (разовая доза) или амфотерицин В 0.1–0.5 мг/кг/сут в/в (4-часовая инфузия) в течение 5–7 дней;
- вориконазол: дозировка для детей от 2–12 лет 7 мг/кг в/в 2 раза в день или 200 мг перорально 2 раза в день. Осторожно: взаимодействие с другими препаратами (например, винкристином);
- при доказанных инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса: ацикловир 3 x 250 мг/м² в/в или 5 x 500 мг/м²/сут перорально (необходима корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина);
- в случае тяжелого воспаления или некроза десен – лечение системными антибиотиками, эффективными против анаэробных патогенов (например, метронидазолом).

Запор:

При еженедельном введении винкристина и после него следует выписывать больному слабительные для профилактики запоров.

Нейтропеническая лихорадка:

Определение: Температура (оральная/ректальная) > 38.5°C или 4 эпизода > 38.0°C в течение 24 часов и более 4 ч между каждым эпизодом при уровне нейтрофилов < 500/мкл.

Диагностические процедуры (в соответствии с клиническими проявлениями):

- посевы крови (каждый просвет катетера, также периферический), посев кала (в т.ч. на клостридиальный токсин), посев мочи;
- мазки из зева, с кожи, очагов поражения слизистых оболочек и из заднего прохода;
- выделение вирусов из очагов поражения, кала и мочи;
- рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости;
- обнаружение кандиды и/или антигена и ДНК аспергилла в крови.

Кроме этих интенсивных диагностических процедур рекомендуется немедленное использование антибиотиков широкого спектра действия, которые адаптированы к стандартам лечения нейтропенической лихорадки, принятым в данном учреждении. Это может быть следующая терапия: сначала цефтриаксон или цефтазидим плюс аминогликозид, затем при:

- сохранении лихорадки через 48 часов добавить тейкопланин;
- сохранении лихорадки еще через 48 часов изменить режим терапии (например, заменить цефалоспорин на меропенем);
- при сохранении лихорадки еще через 48 часов и в случае более длительной терапии (> 5 дней) добавить в/в противогрибковый препарат (например, амфотерицин, вориконазол, каспофунгин).

При присоединении инфекции:

Профилактика инфицирования *Pneumocystis carinii*:

Профилактика инфекций, вызываемых *Pneumocystis carinii*, является обязательной и должна проводиться согласно принятым в конкретном учреждении стандартам для всех пациентов, кроме входящих в группу низкого риска. Обычно в ходе химиотерапии применяется триметоприм/сульфаметоксазол; его прием продолжается, пока не пройдет 3 месяца после окончания лечения (дозировка триметоприма: 5 мг/кг/день в 2 приема перорально, 3 дня подряд в течение недели).

Пневмоцистная пневмония:

При возникновении пневмоцистной пневмонии необходимо в/в введение триметоприма 20 мг/сульфаметоксазола 100 мг/кг/день, в 4 приема.

Профилактика и лечение ветряной оспы:

Родители и пациенты должны быть проинформированы о необходимости избегать контактов с лицами, больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем. Пациенты с манифестной формой ветряной оспы или опоясывающего лишая должны получать лечение ацикловиром 3 x 250 мг/м² в/в или 5 x 500 мг/м²/сут перорально (адаптация дозы в зависимости от клиренса креатинина).

Тяжелая системная ЦМВ-инфекция (ЦМВ-пневмонит):

Для терапии ЦМВ-инфекции мы рекомендуем в/в введение ганцикловира (10 мг/кг/день, 2 разовые дозы) в сочетании со стандартным 7S-иммуноглобулином с высокой анти-ЦМВ активностью (500 мг/кг/день) в течение нескольких дней.

Системная (инвазивная) грибковая инфекция:

В случае обоснованных подозрений или явных указаний на системную грибковую инфекцию:

- Амфотерицин В: первоначально 0.1–0.25 мг/кг/день, затем повысить до максимума 1–1.5 мг/кг/день в/в (4-часовая инфузия). С осторожностью: гипокалиемия, гипонатриемия; избегать контактов с NaCl.
- Липосомальный амфотерицин В: 3–(6) мг/кг/день в/в (4-часовая инфузия).
- Вориконазол: дозировка для детей от 2–12 лет 7 мг/кг в/в 2 раза в день или 200 мг перорально 2 раза в день.

Экстренные ситуации:

Острый синдром лизиса клеток:

Острый синдром лизиса клеток (синдром лизиса опухоли, СЛО) – комплексное метаболическое нарушение, сопровождающееся неадекватной почечной функцией. Когда опухолевые клетки погибают, высвобождаются метаболиты пуринов (ксантин, гипоксантин), мочевая кислота, калий и фосфаты. Эти метаболиты выводятся только почками. Если их количество превышает растворимость, то ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных и собирательных канальцах. Фосфат может осаждаться совместно с кальцием в форме фосфата кальция в почечных канальцах и в тканях.

Что вызывает следующие метаболические нарушения:

- гиперурикемия;
- гиперкалиемия;
- гиперфосфатемия;
- впоследствии возможны вторичная почечная недостаточность и гипокальциемия.

Острый синдром лизиса клеток возникает при больших и быстро растущих опухолях, в этой связи при мягкотканых саркомах он является редким осложнением (исключение: диссеминированная альвеолярная рабдомиосаркома, рабдоидные опухоли), которое может возникнуть в первые дни лечения. До начала циторедуктивной терапии необходимо удостовериться в метаболической стабильности (мониторинг Na, K, Ca, фосфатов, газов крови, мочевины, мочевой кислоты, анализ мочи, баланс жидкости). Для предотвращения почечных проблем важное значение имеет количество отделяемой мочи ($100\text{--}250\text{ мл/м}^2/\text{ч}$), чтобы вызвать и поддерживать такое отделение мочи, используются достаточная гидратация и диуретики. Необходимо ощелачивание мочи и прием аллопуринола (или расбуриказы).

Схемы стабилизации при синдроме лизиса опухоли в исследованиях лейкозов:

1) Аллопуринол 10 мг/кг/день перорально в виде 2–3 разовых доз и ощелачивание мочи: добавление NaHCO_3 $40\text{--}80\text{ ммоль/л}$ к инфузионному раствору (или параллельная инфузия $100\text{--}200\text{ ммоль/м}^2/\text{день}$), контроль поступления NaHCO_3 по pH мочи (оптимально $7.0\text{--}7.5$), удельного веса мочи $\leq 1010\text{ г/дл}$. Или расбуриказа: 0.2 мг/кг/день в/в в течение 30 мин, как минимум 3–5 дней.

2) Гидратация: $3000\text{--}5000\text{ мл/м}^2/\text{день}$ (5% глюкозы в 0.45% раствора NaCl).

3) Контроль баланса жидкости каждые 6 часов: соотношение количества выведенной и введенной жидкости минус неощутимые потери; в случае недостаточного вывода жидкости дать фуросемид. Может быть показан диализ или гемоперфузия.

4) Калий: избегать добавочного приема; при слабой гипокалиемии никакого вмешательства.

5) Лабораторный контроль: ОАК, Na, K, Cl, Ca, фосфаты, мочевая кислота, креатинин в зависимости от реальной метаболической ситуации.

6) Показания к гемодиализу или гемоперфузии:

- Сывороточный калий $> 7\text{ ммоль/л}$ или 6 ммоль/л с тенденцией к росту,
- Сывороточный фосфат $> 5\text{ ммоль/л}$ (10 мг/дл) с тенденцией к росту,

- Экскреция мочи < 50 мл/м²/ч, несмотря на использование фуросемида и гидратации.

Экстравазация:

Внутривенные инъекции или инфузии не должны проводиться рядом с крупными суставами из-за опасности их серьезного необратимого функционального поражения в случае пара- или экстравазации. В случае пара- или экстравазации должны производиться следующие процедуры:

- Прекратить инфузию/инъекцию. Иглу временно оставить.
- Надеть перчатки.
- Отсоединить инфузионную систему с цитостатиками от иглы.
- Попытаться произвести аспирацию препарата стерильным одноразовым шприцом из иглы (обычно неэффективно).
- В случае экстравазации винкристина, винбластина или винорельбина (алкалоиды барвинка) оставить иглу для введения антидота гиалуронидазы (1–6 мл 1500 МЕ/мл гиалуронидазы, растворенной в 10 мл 0.9% NaCl, вводится через иглу и подкожно в окружающие ткани). Убрать иглу в случае других препаратов.
- Конечность должна находиться в приподнятом положении в течение 24–48 ч. Пораженный участок оставляют открытым, без повязки; для лечения не используют стероиды. При экстравазации алкалоидов прикладывать умеренное тепло. В других случаях участок экстравазации должен оставаться в прохладе в течение 24 ч. При экстравазации антрациклинов, высокодозного цисплатина, карбоплатина, ифосфамида и циклофосфамида местное применение диметилсульфоксида может снизить тяжесть реакции (ДМСО 99%; например, 4 капли на 10 см² поверхности кожи, на участок кожи вдвое больший пораженного. Оставить высохнуть на воздухе. Повторять эту процедуру каждые 8 часов в течение 7 дней).
- Обеспечить тщательную диагностику (например, УЗИ) и наблюдение за пораженным участком; при необходимости, в случае возникновения некроза, быстро проинформировать хирурга.
- Задokumentировать этот случай в истории болезни и в информации для исследовательского центра, по возможности с фотографией.
- Не забудьте проинформировать пациента.

Коррекция лечения при токсичности химиопрепаратов

- Инфузионная терапия: глюкоза 5% и NaCl 0,9% 3000 мл на м², коррекция электролитов, контроль диуреза во время курсов высокодозной ПХТ, таких как BEAM, IEP, dexa BEAM.
- Для предотвращения развития стероидного гастрита и язвы – назначаются антацидные препараты (альмагель, маалокс), в тяжелых случаях развития эрозивного поражения – возможно назначение короткого курса H₂-блокаторов (ранитидин, фамотидин) или сайтотека в возрастных дозах.
- Купирование тошноты, рвоты, связанной с применением прокарбазина, циклофосфана, высоких доз цитозара, с помощью антиэметиков: НТ5 – антогонисты ондасетрон (зофран, эмесет) 0,45 мг/кг в сутки, гранисетрон (китрил) 0,04 мг/кг в сутки, трописетрон (навобан) 0,2 мг/кг в сутки.

- При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин.
- При назначении адриамицина максимально допустимая кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м².
- При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды.
- При применении блеомицина и кармустина могут быть явления легочной токсичности, сопровождаемые интерстициальным пульмонитом с кашлем и одышкой, что необходимо учитывать при специфическом поражении легочной ткани.
- При использовании высоких доз циклофосфана, голоксана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана. Режим и доза указаны в прил.
- При применении ломустина (CCNU) возможны тошнота, рвота, нарушение функции печени и почек. Основная и наиболее тяжелая токсичность связана с кумулятивным характером подавления функции костного мозга с развитием длительной аплазии кроветворения, что требует тщательного соблюдения правил противоинфекционной профилактики.

9) Показания для консультации специалистов: смотри пункт №9, подпункт 5.

10) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации: смотри положение и стандарты анестезии и реанимации детской.

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

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

Другие виды лечения: нет.

8) Показания для консультации узких специалистов:

- Консультация диетолога коррекция питания;
- консультация нефролога, окулиста, невролога, ЛОР врача, кардиолога, пульмонолога, инфекциониста, уролога, эндокринолога, фтизиатра, гинеколога/онкогинеколога, гастроэнтеролога, психолога и других узких специалистов - по показаниям;
- Консультация реаниматолога для коррекция интенсивной терапии;
- Консультация физиотерапевта - для проведения пассивной лечебной физкультуры;
- Консультация хирурга - для планирования и проведения оперативного лечения по показаниям.

9) Индикаторы эффективности лечения:

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

10) Дальнейшее ведение:

Нижеперечисленные исследования возможно проводить в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях.

Рекомендованные стандартные контрольные обследования после окончания лечения для всех видов мягкотканых сарком, кроме локализованной РМС

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
1-й год после лечения	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные л/у, брюшная полость, таз) МРТ/КТ с КУ (раз в 4 месяца ; по возможности чередовать)	Рентгенография или КТ грудной клетки (риск-адаптированные интервалы, не реже раза в 6 месяцев) УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев) Сцинтиграфия костей (риск-адаптированная, раз в год) <u>Для стадии IV:</u> МРТ/КТ-оценка метастазов	Функция легких и почек (клубочковая и канальцевая) ЭхоКГ/24-ч ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание) Нарушения функций (контроль над физиологическими отправлениями, зрение и слух; костно-мышечная система)
2-й год	См. выше, но интервал 6 месяцев	См. выше, рентгеногр. грудной клетки раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)
3-5 годы	См. выше, но интервал 6-12 месяцев	См. выше, ежегодно	
> 5 год	УЗИ (см. выше) МРТ/КТ с КУ (частота на усмотрение лечащего	См. выше (частота на усмотрение лечащего врача)	

врача)		
--------	--	--

Последующее наблюдение в связи с заболеванием для локализованной РМС

Можно выделить две группы со сходным риском рецидива и определенным послерецидивным прогнозом в зависимости от размера и гистологического подтипа опухоли:

1. $\text{эРМС} \leq 5$ см: к этой группе относится около 40% всех случаев локализованных РМС. Общий риск рецидива ниже, чем при $\text{эРМС} > 5$ см или аРМС; при этом доля системных/метастатических рецидивов также относительно низка. Рецидивы с поражением костей/костного мозга встречаются редко. В случае рецидива у этих пациентов есть также достаточно хорошие шансы на «терапию спасения», особенно если остается возможность провести лучевую терапию.

2. $\text{эРМС} > 5$ см или аРМС: общий риск рецидива и доля системных/метастатических рецидивов в этой группе намного выше; кроме того, послерецидивный прогноз у этих пациентов намного хуже, чем при $\text{эРМС} \leq 5$ см.

При локализованной эмбриональной рабдомиосаркоме ($\text{эРМС} \leq 5$ см)

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
1-й год после лечения	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные л/у, брюшная полость, таз) МРТ/КТ с КУ (раз в 4 месяца ; по возможности чередовать)	Рентгенография или КТ грудной клетки (рискадаптированные интервалы, не реже раза в 6 месяцев) УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Функция легких и почек (клубочковая и канальцевая) ЭхоКГ/24-ч ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание)
2-й год	См. выше, но интервал 6 месяцев	См. выше, рентгеногр. грудной клетки раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Нарушения функций (контроль над физиологическими отправлениями, зрение и слух; костно-мышечная система)
3–5 годы	См. выше, но интервал 6-12 месяцев	См. выше, ежегодно	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)
> 5 год	УЗИ или МРТ с КУ (частота на усмотрение лечащего врача)	Частота на усмотрение лечащего врача или только в случае появления клинических симптомов	

Для локализованной эмбриональной рабдомиосаркомы >5 см и локализованной альвеолярной рабдомиосаркомы

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
1-й год после лечения	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные л/у, брюшная полость, таз)	Рентгенография или КТ грудной клетки (рискадаптированные интервала-	Функция легких и почек (клубочковая и

	МРТ/КТ с КУ (раз в 4 месяца ; по возможности чередовать)	лы, не реже раза в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	канальцевая) ЭхоКГ/24-ч ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание)
2-й год	См. выше, но интервал 6 месяцев	См. выше, рентгеногр. грудной клетки раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Нарушения функций (контроль над физиологическими отправлениями, зрение и слух; костно-мышечная система)
3–5 годы	См. выше, но интервал 6-12 месяцев	См. выше, ежегодно	
> 5 год	УЗИ (см. выше) МРТ/КТ с КУ (частота на усмотрение лечащего врача)	См. выше (частота на усмотрение лечащего врача)	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)

Рекомендованные обследования для изучения длительного наблюдения

Общие обследования	
Рост и вес	С интервалами 6 мес и 1 год. Для любого ребенка, у которого наблюдается замедление роста на 20-25 процентиль-единиц на стандартных ростовых кривых в сравнении с ростом до начала лечения, должны проводиться оценки функции щитовидной железы и гипопифиза.
Артериальное давление	Ежегодные измерения.
Оценка по шкале Таннера	Ежегодно для девочек и мальчиков до достижения зрелости. Если происходит задержка появления признаков вторичного полового созревания, пациенту следует провести оценку уровня половых гормонов. Это производится в возрасте 12–14 лет для девочек (ФСГ, ЛГ и эстрадиол) и для мальчиков (ФСГ, ЛГ и тестостерон).
Размер яичек	Ежегодно измеряется у мальчиков. По возможности используются объемы, измеренные с помощью орхидометра Прадера. Подавляющее большинство участников данного исследования будет получать алкилирующие препараты, которые могут вызвать поражение герминативного эпителия яичек.
Менструации	Начало менструаций у девочек и регулярность менструального цикла. У некоторых пациенток возможно нарушение функции яичников из-за местного лечения или терапии алкилирующими препаратами.
Школьная успеваемость, особенности поведения	В историю должны быть включены данные о школьной успеваемости и нарушениях поведения, чтобы сделать возможным раннее вмешательство.

При следующих первичных локализациях опухоли может потребоваться специальный мониторинг и исследования отдаленных последствий.

Рекомендованные обследования при изучении отдаленных последствий для определенных первичных локализаций

Исследования при конкретных первичных локализациях

ГОЛОВА/ШЕЯ	
Измерения роста	Ежегодно, с вычерчиванием стандартных кривых роста.
Глаза	Ежегодное офтальмологическое исследование, если глаз находился в поле лучевой терапии.
Зубы	Ежегодный стоматологический осмотр, если участки верхней/нижней челюсти находились в поле лучевой терапии.
Уши	Ежегодное аудиологическое исследование, если уши входили в облученное поле.
Кости	Рентгенография участка первичной локализации каждые 1–2 года до наступления зрелости, если первичный участок был облучен. Для сравнения степени гипоплазии костей необходимо включать в исследование непо- раженную противоположную сторону.
Щитовидная желе- за	Проверка функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) каждые два года в случае облучения шеи.
ТУЛОВИЩЕ	
Легкие	Особое внимание уделить плохой переносимости физических нагрузок или одышке, если проводилась лучевая терапия первичных опухолей грудной клетки или легочных метастазов.
Сердце	Изучение кардиотоксичности, если часть сердца входила в поле лучевой терапии, а также если дополнительно использовался доксорубицин.
Кости	Рентгенография кости в участке первичной локализации и сравнение с про- тивоположной нормальной стороной для оценки гипоплазии костей каждые 2 года.
Брюшная по- лость/таз	Мониторинг проблем, которые могут возникнуть после облучения брюш- ной полости/таза, таких как непроходимость кишечника, хронический по- нос, неадекватная абсорбция, стеноз прямой кишки и проблемы со сфинк- тером.
Почки	Ежегодные измерения функции почек у пациентов, получивших облучение парааортальных узлов или другое облучение брюшной полости, включая область почек/мочеполовой системы.
Бедренные кости/ тазобедренные су- ставы	Мониторинг хромоты или болей как симптомов эпифизеолиза головок бед- ренных костей, который может возникнуть через несколько лет после про- ведения терапии.
МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА	
Мочевой пузырь	Регулярные проверки функции почек у детей без мочевого пузыря и с раз- личными типами отведения мочи, каждые 1-2 года визуализирующие ис- следования по поводу гидронефроза, данные о пиелонефрите и функции почек, перекрытые петель подвздошной кишки, мочеточниковом стенозе или рефлюксе по данным исследований с контрастированием; объем мочевого пузыря и функциональные тесты (цистоуретерограммы или другие визуали- зирующие исследования) в случае, если лечение включало в себя облучение мочевого пузыря.
Половые органы	У девочек с опухолями матки или влагалища должно проводиться после- дующее наблюдение за половым созреванием и признаками нарушения функции яичников (см. выше). Влагалищное исследование под анестезией до пятилетнего срока последующего наблюдения и далее, в зависимости от полученного лечения. Необходимо последующее наблюдение и для маль- чиков, получивших лечение по поводу первичных опухолей мочевого пу- зыря, предстательной железы или паратестикулярных опухолей (см. выше). Для мальчиков-подростков в историю нужно включать вопросы, касающие-

	ся нормальной эякуляционной функции, особенно у пациентов с первичными опухолями мочевого пузыря/простаты или паратестикулярными опухолями. Анализ спермы согласно вышеприведенным указаниям.
КОНЕЧНОСТИ	
Измерения роста	Ежегодные двусторонние измерения длины конечностей, если проводилась лучевая терапия.
Кости	Рентгенография участков первичного поражения для поиска (по показаниям) аномалий костного роста по сравнению с нормальными участками.
Функции	В истории должны быть отражены хромота, данные о болях и других дисфункциях вовлеченной конечности.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, согласно КП по реабилитации детей с данной нозологией.

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

15. Сокращения, используемые в протоколе:

EXT	конечности,
HN-non PM	непараменингеальная опухоль головы или шеи,
HN-PM	параменингеальная опухоль головы/шеи,
ORB	орбита,
OTH	другие локализации.
UG-VP	мочеполовая система, опухоль мочевого пузыря или простаты,
UG-non VP	опухоль мочеполовой системы, но не мочевого пузыря или простаты,
APMC	Альвеолярная рабдомиосаркома
АСМУ	Альвеолярная саркома мягких участков
АФГ	Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВМО/ВМС	Воспалительная миофибробластическая опухоль/ воспалительная миофибробластическая саркома
	ВПГ – вирус простого герпеса
вФС	Врожденная (инфантильная) фибросаркома
ГКО	Гигантоклеточная опухоль, экстракостальная
ГР	группа риска
ДМККО	Десмопластические маленькие и круглые клетки опухоли
ДФС	Дерматофибросаркома выпуклая (смотреть ниже)
ЗМ	Злокачественная мезенхимомы
ЗООПН/ЗШ	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, также нейрофибросаркома (НФС) или злокачественная шваннома
ЗРО	Злокачественная рабдоидная опухоль
ЗФГ	Злокачественная фиброзная гистиоцитома
ИГХ	иммуногистохимия.
КД	кластер дифференцировки
КМ	костный мозг
КС	Клетки саркомы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛМС	Лейомиосаркома
ЛС	Липосаркома

ЛТ	лучевая терапия
МФС	Миксофибросаркома
МФС	Миофибробластическая саркома
НеДС	Недифференцированная саркома
НРСМТ	нерабдомиосаркоматозные саркомы мягких тканей;
ОАК	общий анализ крови
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПГНЭО	Пигментированные нейроэктодермальные опухоли у детей (опухоль сетчатки Анлага)
ППБ	Плевропульмональная бластома
пПНЭО	периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль;
пПНЭО	Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПСКК	периферические стволовые клетки
ПФО	Плексиформная фиброгистiocитарная опухоль
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦР	полимеразноцепная реакция
ПЭТ КТ	позитронно-эмиссионная томографию
КТ	компьютерная томографию
РМС	рабдомиосаркома;
СиСа	Синовиальная саркома
СО ЖКТ	Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта
СС (ГЭ, ГП, АС)	Сосудистая саркома (гемангиомоэндотелиома, гемангиоперицитомы, ангиосаркома)
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФБМ	Мио-/Фиброматозная
ФС	фибросаркома
ФСГ	фоликулостимулирующий гормон
ФСННС	Фибромиксоидная саркома низкой степени
ХРД	Хордома
ЦМВ	цитомегаловирусная инфекция
ЧД	частота дыхания
ЭБВ	Эпштейн-Барр вирус
ЭКГ	электрокардиография
ЭКСЮ	Экстракостальная саркома Юинга
ЭКХС	Экстракостальная хондросаркома в том числе мезенхимальная хондросаркома (Мез ХС) и миксоидная хондросаркома
ЭРМС	Эмбриональная рабдомиосаркома
ЭС	Эпителиоидная саркома
ЭСП	Эмбриональная саркома печени
ЭСС	Эндометриальные стромальные саркомы
ЭСЮ	экстракостальная саркома Юинга;
ЭхоКГ	эхокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография
ЮНФ	Ювенильная назофарингиальная ангиофиброма

16. Список разработчиков протоколов:

1) Туктабаева Райгуль Рысалиевна – детский врач онколог ФКФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства;

- 2) Ахметкалиева Айнур Сагатовна – заведующая отделом онкологии №2 ФКФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства;
- 3) Жумадуллаев Бахрам Маликайдарович – к.м.н., заведующий отделением онкологии РГКП «НЦПДХ» МЗ РК;
- 4) Дигай Александр Константинович – врач хирург онколог РГП «НИИТО» МЗ РК;
- 5) Налгиева Фатима Хамзатовна – к.м.н., заведующая отделением радиологии, «Онкологический центр акимата г.Астана»;
- 6) Калиева Мира Маратовна – к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликтов: нет.

18. Список рецензентов:

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

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

20. Список использованной литературы: Информационные источники, использованные при подготовке протокола:

- 1) RMS 2005 (RG_09-207) Version 2.0, 5th August 2010
- 2) *EpSSG NRST 2005 Version 3 September 2009.*
- 3) Scoble H, Witte D, Shimada H, et al. Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1989;1:23-35.
- 4) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091-3102.
- 5) Flamant F, Rodary C, Voute PA, Otten J. Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children: trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) preliminary results. *Radiother Oncol* 1985;3:227-236.
- 6) Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology MMT84. *Eur J Cancer* 1998;34:1050-1056.
- 7) Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol* 2001;19:197-204.
- 8) Anderson J, Raney RB, Carli M, et al. International study of characteristics and outcome of patients with primary rhabdomyosarcoma of the bladder / prostate. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:181.
- 9) Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer* 1992;15:2557-2567.
- 10) Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sar-

coma Study CWS- *J Clin Oncol* 1999;17:3706-3719.

11) Koscielniak E, Schmidt B, Knietig R, et al. Effectivity of a 32 Gy radiation dose in children with rhabdomyosarcoma: Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Studies (CWS). *Med Pediatr Oncol* 2001;37:186.

12) Carli M, Bisogno G, Cecchetto G, et al. Childhood Rhabdomyosarcoma: Results of the Italian Cooperative study RMS88. *Medical and Pediatric Oncology* 1998;31:262.

13) Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2002;20:449-455.

14) Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and Undifferentiated Sarcoma in the First Two Decades of Life: A Selective Review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group Experience and Rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:215-220.

15) Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, Maurer HM. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2123-2139.

16) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999;17:3468-3475.

17) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-630.

18) Stewart RJ, Martelli H, Oberlin O, et al. Treatment of children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: results of the Malignant Mesenchymal Tumours studies (MMT 84 and MMT 89) of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003;21:793-798.

19) Sandler E, Lyden E, Ruymann F, et al. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II "window" in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:442-448.

20) Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:276-287.62 RMS 2005 (RG_09-207) Version 2.0, 5th August 2010

21) Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1460-1470.

22) Spira AI, Ettinger DS. The use of chemotherapy in soft-tissue sarcomas. *Oncologist* 2002;7:348-359

23) Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988;61:209-220.

24) Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993;71:1904-1922.

25) Baker KS, Anderson JR, Link MP, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000;18:2427-2434.

26) Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2796-2803.

- 27) Kushner BH, Kramer K, Cheung NK. Oral etoposide for refractory and relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3221-3225.
- 28) Kamen BA, Rubin E, Aisner J, Glatstein E. High-time chemotherapy or high time for low dose. *J Clin Oncol* 2000;18:2935-2937.
- 29) Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002;94:3263-3268.
- 30) Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, Merks JH, De Salvo GL, Meazza C, Tettoni, K, Provenzi M, Mazzarino I, Carli M. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer*. 2004; 101:1664-71.
- 31) Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, et al. Is alveolar histotype a prognostic factor in paratesticular rhabdomyosarcoma? The experience of Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:134-138.
- 32) Weiss SW, Goldblum JR: General considerations, in Weiss SW, Goldblum JR (eds): *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St Louis, Missouri, CV Mosby, 2001, pp 1-19
- 33) Miser JS, Pappo AS, Triche TJ et al.: Other soft tissue sarcomas of childhood, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 1017-1050
- 34) Raney B, Parham D, Sommelet-Olive D, et al. Summary of the International Symposium on childhood non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas, Padua, Italy, February 10-12, 1994. *Med Pediatr Oncol* 26:425-430, 1996
- 35) Rao BN. Nonrhabdomyosarcoma in children: prognostic factors influencing survival. *Semin Surg Oncol* 9:524-531, 1993
- 36) McGrory JE, Pritchard DJ, Arndt CA, et al. Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children: the Mayo Clinic experience. *Clin Orthop* 374:247-258, 2000
- 37) Spunt SL, Ashley Hill D, Motosue AM, et al. Clinical features and outcome of initially unresected nonmetastatic pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20:3225-3235, 2002
- 38) Spunt SL, Poquette CA, Hurt YS, et al. Prognostic factors for children and adolescents with surgically resected nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma : an analysis of 121 patients treated at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 17:3697-3705, 1999
- 39) Coindre JM, Terrie P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma : a study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14:869-877, 1996
- 40) Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17:1219-1226, 1999
- 41) Walter AW, Shearer PD, Pappo AS, et al. A pilot study of vincristine, ifosfamide, and doxorubicin in the treatment of pediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 30:210-216, 1998
- 42) Pratt CB, Maurer HM, Gieser P, et al. Treatment of unresectable or metastatic pediatric soft tissue sarcomas with surgery, irradiation, and chemotherapy: a Pediatric Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 30:201-209, 1998

- 43) Hayes -Jordan AA, Spunt SL, Poquette CA, et al. Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children: is age at diagnosis an important variable? *J Pediatr Surg* 35:948-954, 2000
- 44) Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 20:791-796, 2002
- 45) Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 14:1679-1689, 1996
- 46) Koea JB, Leung D, Lewis JJ, et al. Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann Surg Oncol* 10:432-440, 2003
- 47) Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 21:2719-2725, 2003
- 48) Ferrari A, Casanova M, Collini P, et al. Adult -type soft tissue sarcomas in pediatric age: experience at the Istituto Nazionale Tumori of Milan. *J Clin Oncol*. 2004, in pres
- 49) EpSSG NRST 2005 Version 3 September 2009 72
- 50) Brennan M, Alektiar KM, Maki RG. Soft tissue sarcoma. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 1841-1891
- 51) Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Soft tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathologic grading system. *Int J Cancer* 33: 37-42; 1984
- 52) Coindre JM, Terrier P, Guillou L et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 91: 1914-1926, 2001
- 53) Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A et al Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 235: 424-433, 2002
- 54) Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT et al Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy. An analysis of 1225 patients. *Cancer* 97: 2530-2543; 2003
- 55) Eilber FC, Rosen G, Nelson SD et al. High grade extremity soft tissue sarcomas. Factor predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 237: 218-226; 2003
- 56) Yang JC, Chang AE, Baker AR et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203; 1998
- 57) Lewis JJ, Leung DHY, Heslin M et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15: 646-652; 1997

**Диагностическая биопсия образования.
Резекция опухоли (радикальная, частичная).**

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. **Цель проведения процедуры/вмешательства:** с целью диагностики заболевания (гистологическая верификация диагноза), с целью лечения (резекция опухоли).

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

Показания для проведения процедуры/ вмешательства: наличие объемного образования (для проведения гистологической верификации диагноза), проведение резекции как самостоятельного этапа лечения, согласно КП

Противопоказания к процедуре/вмешательству: жизнеугрожающее состояние, высокий риск летального исхода

3. **Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий (отдельно перечислить основные/обязательные и дополнительные обследования, консультации специалистов с указанием цели и показаний):** см. пункт 12 настоящего КП.

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

Биопсия должна быть первоначальной хирургической процедурой (после визуализирующего исследования первичной опухоли и регионарных лимфоузлов) у всех пациентов, кроме тех, у которых возможно первичное удаление с адекватными краями (редко, кроме случаев паратестикулярных опухолей).

Определение степени полноты резекции:

Качество резекции определяется худшим краем, обнаруженным при гистологическом исследовании. Предоперационная оценка возможного типа будущей резекции (R0, R1 или R2) должна быть как можно более точной.

Резекция R0 (микроскопически полная резекция = радикальная резекция)

Резекция R0 определяется как полная (или радикальная) резекция опухоли с адекватным страховочным отступом, при которой края гистологически свободны от опухоли и нет признаков микроскопической остаточной опухоли.

- **Широкая резекция:** Широкая резекция означает удаление опухоли единым блоком (en bloc) с ее псевдокапсулой, зоной реактивного воспаления и краевой полосой нормальной ткани. Резекция может считаться широкой, если опухоль во всех своих участках покрыта достаточным количеством здоровых тканей (мышц, подкожной клетчатки, толстой фасции, надкостницы или межмышечной перегородки) в зависимости от характера роста, который может быть ограниченным, непрерывно-инвазивным или прерывисто-инвазивным (скип-очаги). Если опухоль включает в себя более одной анатомической структуры (compartment), то широкая резекция

может включать в себя несколько соседних мышечных структур, костей, кровеносных сосудов и/или нервов. Предпочтительно проведение реконструкции после исчерпывающего гистологического анализа препарата или даже ее откладывание до конца химиотерапии. Однако для некоторых реконструктивных процедур, особенно сосудистых и микрососудистых, это невозможно. В таких случаях реконструктивная операция должна производиться сразу после резекции опухоли.

- **Компартментальная резекция:** Этот термин обычно относится к операциям на конечностях, чаще всего при мягкотканых саркомах, когда опухоль ограничена одной анатомической группой мышц (*muscular compartment*), которая может быть полностью удалена от начальной до конечной точки прикрепления, включая окружающие фасциальные слои.

Резекция R1 (микроскопически неполная = маргинальная/краевая резекция)

Резекция R1 определяется как операция, при которой опухоль микроскопически распространяется до края резекции (или операционная плоскость проходит через реактивную зону или псевдокапсулу), но нет признаков макроскопической остаточной опухоли. Контаминация тоже может считаться резекцией R1 (см. ниже).

- **Контаминация:** Контаминация означает случайный разрыв псевдокапсулы опухоли с “излитием” опухолевого материала в операционное поле. В этом случае неизбежна микроскопическая опухолевая контаминация. Это явление обязательно надо контролировать – по возможности удалением всей контаминированной области. Следует также подозревать микроскопическую опухолевую контаминацию, если на краю резекции обнаруживается псевдокапсула. В этом случае необходимо отодвинуть край и удалить контаминированную область. Опухолевая контаминация должна быть описана в протоколе операции. Хирург сам должен решать, было ли достаточным дополнительное иссечение контаминированной области. Если остаются сомнения, резекция после опухолевой контаминации классифицируется как R1 и необходима адьювантная лучевая терапия.

Резекция R2 (макроскопически неполная резекция = внутриопухолевая резекция):

Резекция R2 определяется как удаление, при котором опухоль макроскопически распространяется до края резекции и есть данные о наличии макроскопической остаточной опухоли. Тот факт, что *in situ* остается макроскопическая остаточная опухоль, представляет собой важную клиническую информацию, которая должна быть явным образом упомянута хирургом (протокол операции, информация для патоморфолога и т.п.).

Настоятельно рекомендуется не использовать резекцию R2 и циторедуктивные операции (*debulking*) в качестве первоначальных хирургических мер.

Первичное местное лечение:

Промежуток времени между первоначальным хирургическим вмешательством и химиотерапией, включая повторное первичное удаление, не должен превышать четырех недель.

Биопсия:

Цель: Предоставить достаточно материала для гистологических, экспертных патоморфологических, иммуногистохимических, цитогенетических и биологических исследований или для хранения в замороженном виде.

Биопсия должна быть первоначальной хирургической процедурой (после визуализирующего исследований первичной опухоли и лимфоузлов) у всех пациентов, кроме случаев, когда возможно первичное удаление с адекватными “чистыми” краями (это бывает редко, кроме случаев паратестикулярных опухолей). Рекомендуется открытая биопсия, и она должна быть инцизионной. Тонкоигольная аспирационная биопсия не рекомендуется. Эндоскопическая биопсия целесообразна при опухолях мочевого пузыря, простаты и влагалища, а также для опухолей, возникающих в верхних дыхательных путях, легких или пищеварительном тракте. По возможности для лабораторных исследований всегда должны высылаться свежие образцы.

- Инцизионная биопсия: Рубец и биопсийный ход должны быть удалены единым блоком (en bloc) при последующей радикальной хирургической процедуре (это относится также и к биопсии Tru-cut). При мягкотканых опухолях конечностей разрез всегда должен быть продольным относительно конечности (следует избегать поперечных и неправильно расположенных разрезов, пересекающих многочисленные фрагменты тканей, потому что они помешают проведению дальнейших отложенных операций). Во избежание послеоперационной гематомы необходим очень тщательный гемостаз. Если используются дренажи (не рекомендуются), дренаж должен идти вдоль разреза кожи и как можно ближе к разрезу.

- Биопсия Tru-cut: В трудно- и недоступных участках разрешается проведение tru-cut биопсий в центрах, где имеется достаточный соответствующий опыт, особенно для небольших персистирующих или рецидивирующих опухолей, которые можно локализовать только посредством УЗИ, КТ или МРТ. МРТ- или УЗИ-контролируемая биопсия Tru-cut с использованием иглы калибра 14 (или 16) дает достаточно материала для диагностических процедур. Она должна затрагивать только тот анатомический фрагмент, где расположена опухоль, не задевая важные нервно-сосудистые структуры.

Первичная резекция:

Цель: Достичь полной резекции (R0 = микроскопически полная резекция) без инвалидизации или нарушения функций.

Первичная резекция показана в следующих случаях:

- нет явных клинических признаков поражения лимфоузлов или метастазирования;
- опухоль может быть удалена с адекватными “чистыми” краями (R0) и без нарушения функций или инвалидизации.

Следует помнить о возможной реконструктивной операции.

Первичная повторная операция

Цель: Достичь полной резекции (R0) у пациентов с макроскопической или микроскопической – точно установленной или сомнительной – остаточной опухолью после первичной биопсии или неадекватной первичной операции, до начала любой другой терапии, если это возможно без инвалидизации и нарушения функций.

Если уже была проведена первичная маргинальная резекция или эксцизионная биопсия (не рекомендуется, но с ее первоначальным проведением часто приходится сталкиваться) или если гистологическая оценка была неадекватной, следует рассмотреть возможность проведения повторной первичной операции. Эту в первую очередь относится к опухолям туловища, конечностей и паратестикулярным опухолям.

Опухоль может быть отнесена к группе IRS I (даже при адекватном состоянии краев или отсутствии признаков опухоли в хирургическом препарате при повторной операции), только если согласно протоколу операции исключается опухолевое обсеменение (spill) или опухолевая контаминация операционного поля. Временной интервал между первоначальным хирургическим вмешательством и химиотерапией, включая повторное первичное удаление, не должно превышать четырех недель.

Диагностическая оценка лимфатических узлов:

Цель: Подтвердить поражение лимфатических узлов или его отсутствие.

Операции на лимфатических узлах при мягкотканых опухолях основаны на тех же принципах, что и локальные операции. Для корректной визуализации регионарных лимфоузлов все диагностические процедуры (УЗИ, КТ, МРТ) нужно проводить до любых локальных хирургических мер, так как операция может привести к искажениям при визуализации регионарных лимфоузлов. По возможности следует рассмотреть возможность применения новых методов визуализации сторожевых узлов (с использованием синего красителя и/или радиоактивного индикатора)²⁰⁷.

Необходимо проверить состояние клинически или радиологически подозрительных лимфоузлов до начала химиотерапии. Это проводится следующим образом:

- удаление солитарных лимфоузлов;
- взятие образцов ткани лимфоузлов в случае множественных подозрительных узлов или
- tru-cut биопсия с УЗИ- или МРТ-контролем (в труднодоступных участках, например, забрюшинном пространстве или средостении)

Примечание*: При мягкотканых опухолях конечностей рекомендуется систематическое взятие образцов ткани регионарных лимфоузлов даже в отсутствие подозрительных клинических или радиологических признаков.

Отложенная операция:

Вторичная резекция:

Цель: Достигнуть локального контроля над опухолью посредством резекции (R0, R1) любой остаточной опухоли после неoadьювантной химиотерапии в сочетании с пред- или послеоперационной лучевой терапией.

Ответ на химиотерапию – важнейший элемент стратификации дальнейшей терапии. Условия для резекции можно существенно улучшить благодаря хорошему ответу опухоли. Первая повторная оценка после 3 курсов химиотерапии (неделя 9) – ключевой момент для решения о радикальном местном лечении при мягкотканых опухолях. Если в этот момент времени возможна резекция R0, ее необходимо выполнить. В остальных случаях рекомендуется предоперационная лучевая терапия. Последовательность применения методов местного лечения следует обсудить с учетом возраста пациента, ответа на предоперационную химиотерапию, первичной локализации и типа операции. Во избежании длительного перерыва в химиотерапии в ходе плани-

рования местного лечения, рекомендуется применение четвертого курса химиотерапии до операции или облучения.

В случае недостаточного ответа, то есть стабилизации или прогрессии болезни возможность проведения радикальной инвалидизирующей операции следует учесть по крайней мере до третьего курса химиотерапии второй линии, тщательно оценивая для каждого пациента соотношение риска и возможной пользы.

Вторичные операции и даже множественные биопсии (плановые повторные биопсии) для верификации локального контроля не показаны, если нет клинических, эндоскопических, МРТ- или КТ-признаков остаточной опухоли. При обнаружении в ходе визуализации непонятных образований следует по возможности провести хирургическую резекцию. Однако следует помнить, что отрицательные результаты повторных (даже множественных) биопсий остаточной опухоли могут быть нерепрезентативными.

Инвалидизирующие операции:

При локализованных неметастатических мягкотканых опухолях с недостаточным ответом на химио- и лучевую терапию или с сохраняющейся ситуацией R2 после первичной или вторичной резекции наиболее безопасным решением может быть инвалидизирующая операция, если она приводит к резекции R0 или хотя бы R1 (с завершающей лучевой терапией). Этот вариант лечения можно рассмотреть для пациентов младше 3 лет, которым обычно не показана дистанционная лучевая терапия. Это решение обсуждается на мультидисциплинарной группе. Необходимо стадирование с использованием МРТ, повторная оценка и повторная биопсия всех остаточных образований. Решение проведения инвалидизирующей операции следует принимать осмотрительно и вовремя, чтобы были шансы на излечение пациента. Следующие операции считаются инвалидизирующими:

- экзентерация орбиты,
- крупная резекция в области лица,
- пневмонэктомия,
- тазовая экзентерация с радикальным отведением мочи или кишечного содержимого,
- полная цистэктомия,
- полная простатэктомия,
- гистерэктомия,
- ампутация конечности.

Необходимо рассмотреть все возможности современной **реконструктивной хирургии**, сопоставляя роль резектабельности и инвалидизации. К реконструктивным хирургическим мерам относятся: микрососудистый перенос тканей для замещения мягких тканей и костей, микрохирургическое восстановление нервов, сосудистая хирургия, протезирование суставов.

Дети направляются в специализированные центры, где каждому индивидуально проводятся необходимые реконструктивные операции.

Операции у детей младше 3 лет:

Так как лучевая терапия может использоваться при лечении детей младше 3 лет только в исключительных случаях, локальный контроль в этой возрастной группе должен базироваться в основном на хирургическом лечении. Рекомендуется принимать индивидуальные решения после консультаций с экспертным центром.

Реконструктивные операции и локальный контроль/время проведения облучения:

Еще на ранних стадиях планирования резекции необходимо рассмотрение реконструктивных процедур. Желательно перед реконструктивной операцией провести гистологическую оценку. Иногда реконструктивную операцию можно даже отложить до окончания химиотерапии, что позволяет немедленно продолжить химиотерапию. Это следует обсудить с экспертом-хирургом. Однако в случаях, когда используется реконструктивная сосудистая хирургия или микрососудистая хирургия, это обычно невозможно. В таких случаях резекция и реконструктивная операция должны проводиться одновременно без гистологического подтверждения статуса резекции. В зависимости от необходимых реконструктивных процедур необходимо учитывать время проведения облучения (пред- или послеоперационное).

При следующих ситуациях послеоперационное облучение противопоказано:

- костная реконструкция (микрососудистый перенос, например, малоберцовой или подвздошной кости);
- использование локальных и свободных лоскутов для замещения мягких тканей (лучевая терапия может нарушить лимфодренаж при опухолях проксимальных частей конечностей);
- применение металлических имплантантов для реконструкции суставов (их интеграция может нарушиться из-за облучения).

Операции на лимфатических узлах:

В случае клинически, радиологически или гистологически достоверных признаков поражения регионарных лимфоузлов решение о радикальном лечении нужно принимать после первой повторной оценки (неделя 9, после 3 курсов химиотерапии). В большинстве случаев лечение производится совместно с локальным лечением первичной опухоли после 4-го курса. Однако первоначально пораженные лимфоузлы с полным ответом после химиотерапии не требуют локального облучения.

В случае персистирующего поражения лимфоузлов после первоначальной химиотерапии необходимо выбирать между радикальным иссечением лимфоузлов и облучением регионарных узлов. Эти два метода считаются одинаково эффективными. Рекомендуется избегать сочетания радикального иссечения лимфоузлов и облучения из-за риска тяжелого лимфатического отека. Возможно, облучение после обширной операции по взятию образцов тканей из единичных лимфоузлов. Если нет противопоказаний (например, возраст < 3 лет), лучевая терапия является предпочтительным методом локального лечения при большинстве локализаций опухоли. У детей < 3 лет иссечение лимфатических узлов может считаться радикальным местным лечением.

Операция на сторожевом лимфатическом узле может проводиться на основании предварительного обследования. Следует обсудить необходимость систематических биопсий регионарных лимфоузлов при локализации опухоли на конечности, даже если узлы не пальпируются и не увеличены при визуализирующих исследованиях. Целесообразно по возможности использовать новые методы картирования сторожевых узлов (с помощью синего красителя и/или радиоактивного изотопа). Безопасный отступ при удалении лимфатического узла должен удовлетворять как минимум требованиям резекции R0, особенно у детей младше 3 лет.

операции в случае метастазов:

В случаях, когда есть четкие радиологические признаки метастазов, нет необходимости в их подтверждении посредством биопсии. Очаги непонятной природы должны быть исследованы с помощью биопсии. Если резекция R0 первоначально невозможна для метастазов, не следует предпринимать никаких дальнейших хирургических мер, особенно если речь идет о циторедуктивной или инвалидизирующей операции. Хирургическое удаление метастазов соответствует рекомендациям, касающимся операции на локализованной опухоли, если поражение не носит жизнеугрожающего характера. Необходимо оценить ответ на химиотерапию, а затем – необходимость хирургических мер.

Удаление легочных метастазов: Сложно оценить, насколько удаление легочных метастазов целесообразно по сравнению с нехирургическим лечением. Недавние исследования показали, что после удаления легочных метастазов можно ожидать более высокого процента выживаемости. Многочисленные публикации, включая сообщение о 5206 прооперированных пациентах из Международного регистра легочных метастазов, указывают на благоприятный эффект удаления легочных метастазов. Также есть несколько сообщений о благоприятных результатах у детей с саркомами или гепатобластомой. Показания к резекции определяются следующими общими правилами:

- Должен быть обеспечен контроль первичной опухоли,
- Экстраторакальные метастазы должны быть исключены,
- Резекция (обычно клиновидная резекция) по своему масштабу не должна превосходить лобэктомию (пневмонэктомия обычно не показана),
- Не должно быть поражения медиастинальных или шейных лимфоузлов.

Изолированные легочные метастазы имеют лучший прогноз по сравнению со множественными. Наличие множественных метастазов не исключает резекцию. У взрослых пациентов с установленным злокачественным заболеванием около 14–20% изолированных узловых очагов являются доброкачественными. В случае множественных мелких легочных метастазов следует провести контрольную КТ с интервалом 6–8 недель, чтобы исключить продолжающийся эпизод метастатического распространения. Хирургическое удаление метастазов лучше проводить после окончания химиотерапии. Жизнеспособность метастатической ткани можно оценить при гистологическом исследовании.

Двусторонние метастазы удаляются путем стернотомии. Единичные узловые образования и периферически расположенные метастазы часто можно удалить путем

торакоскопии под видеоконтролем (ТВК, VATS, минимально инвазивная операция). Предварительным условием для этого является КТ-исследование высокого разрешения для определения местоположения и числа очагов. В ходе торакоскопии пальпация легкого возможна лишь в редких случаях.

Ожидаемые моменты операций при опухолях конечностей

Локализация	Особые аспекты
Плечо	<ul style="list-style-type: none"> • Близость к плечевому сплетению и крупным сосудам; • Может быть необходимым замещение добавочного нерва; надлопаточного нерва, подмышечного нерва, частичная резекция лопатки; • Хорошая доступность широчайшей мышцы спины (latissimus dorsi) для функциональной реконструкции мышц.
Плечевая часть руки	<ul style="list-style-type: none"> • Большая мышечная масса; • Требуется замещение только двух мышечных функций: разгибания и сгибания; • Функция лучевого нерва замещается относительно хорошо.
Локоть	<ul style="list-style-type: none"> • Плохое покрытие мягкими тканями; • Безопасное расстояние (safety distance) трудно достижимо; • Хороший прогноз при замещении нерва, особенно в детском возрасте.
Предплечье	<ul style="list-style-type: none"> • Близкое соседство важных структур; • Многочисленные функции мышц; • Две сосудистые оси, без одной из которых можно обойтись; • Прогноз при реконструкции нервов зависит от возраста.
Лучезапястный сустав	<ul style="list-style-type: none"> • Близкое соседство с многочисленными структурами, однако хорошие возможности для реконструкции; • возможно артрорез лучезапястного сустава.
Кисть	<ul style="list-style-type: none"> • Целесообразность сохранения кисти определяется не числом пальцев, а сохранением функции захвата.
Ягодичная область	<ul style="list-style-type: none"> • Достаточная мышечная масса с хорошими возможностями функциональной компенсации; • риск только для одной важной структуры: седалищного нерва.
Пах	<ul style="list-style-type: none"> • Близкое соседство с бедренными сосудами; • часто требуется замещение сосудов; • бедренный нерв может быть частично сохранен или заменен трансплантатами.
Бедро	<ul style="list-style-type: none"> • Большая мышечная масса; • Возможно, будет необходима ранняя трансплантация сухожилия (даже полная потеря сгибателей и разгибателей может быть функционально компенсирована и предпочтительнее протезирования).
Колено	<ul style="list-style-type: none"> • Плохое покрытие мягкими тканями; • Близость сосудов и нервов; • Сохранение малоберцового нерва (разгибание стопы) важнее, чем большеберцового нерва (чувствительность подошвы).
Голень	<ul style="list-style-type: none"> • В проксимальных 2/3 относительно большая мышечная масса: дистальнее трифуркации трех сосудов (без 1-2 можно обойтись), в дистальной части голени – плохое покрытие мягкими тканями и близкое соседство со всеми структурами.
Ступня	<ul style="list-style-type: none"> • Ампутации в области пальцев ног и передней части стопы могут быть

достаточно хорошо функционально скомпенированы, однако не в области пятки. Сохранение функции ходьбы определяет целесообразность или нецелесообразность сохранения стопы.

5. **Индикаторы эффективности:** гистологическая верификация диагноза, что позволяет определить объем химио и лучевой терапии. Удаление опухолевой «массы», как этап терапии.

Приложение 2
Клинического протокола
диагностики и лечения
Саркома мягких тканей

Паллиативная помощь при саркомах мягких тканей (радомиосаркома, нерадомиосаркома)

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

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

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

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

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

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

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

3. Тактика оказания паллиативной помощи:

4. Немедикаментозное лечение: режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

- Диета: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с воз-

растными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами, при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

6. Медикаментозное лечение:

- **Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):**

1. Паллиативная помощь при анорексии/кахексии:

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

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

2. Энтеральное питание у «паллиативных больных»:

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

Расчет диеты проводит врач.

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

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

3. Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях:

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

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

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

Особенности паллиативного лечения:

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

Алгоритм ведения при пролежнях и распадающихся опухолях:

Шаг №1. Профилактика пролежней и протертостей.

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

Шаг №3. При изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри.

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

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

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

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

4. Паллиативная помощь при болевом синдроме:

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

Нефармакологические методы обезболивания:

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

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

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

- Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной

боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты (диазепам, клонидин, баклофен) при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

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

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

Шаг №3. Сильные наркотические анальгетики (морфин или гидроморфин или фентанил или метадон) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адъвантные 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 необходимом снижении дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте 3-12 мес. и 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

или

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

Слабые наркотические анальгетики

Кодеин внутрь и ректально детям в возрасте до 1 мес. по 0,5-1мг/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 4-6часов (максимально суточная доза 240мг).

или

Трамадол внутрь детям в возрасте 5-12 лет по 1-2мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до мксиамльной 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 400 мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

Морфин (общие сведения):

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

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

Увеличение разовой и суточной дозы:

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

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

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

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

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

Отмена морфина:

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

или

Фентанил

Дозу фентанила можно увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400мкг)
- интраназально детям в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50мкг)
- 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 30-60мин
- 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 течение 12-24 часов продолжается введение анальгетиков (например, морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

или

Метадон

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте от 1-12 лет по 100-200 мкг/кг каждые 4 часа первые 3 дозы, затем каждые 6-12 часов (максимальная стартовая доза 5мг), увеличивать до достижения обезболивания, через 2-3 дня после того, как достигнуто хорошее обезболивание – снизить дозу на 50%, далее при необходимости повышение дозы может идти 1 раз в 5-7 дней на 50% (подбор дозы должен проводиться в условиях стационара и мониторинга дыхания и ЧСС в течение 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 от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).

Или

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

Или

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

доза по 800 мг*3 раза в день.

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

Или

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

Или

Гиосцина бутилбромид (бускопан) детям в возрасте от 1мес. до 2 лет – 0,5мг/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.

Или

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

Или

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

Или

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

При боли в терминальной стадии болезни:

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

5. Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

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

Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

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

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

дазолам трансбуккально в дозе 0,5мг/кг.

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

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

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

6. Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Мидозолам в/в или п/к детям в возрасте от 1мес до 18 лет 100мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес до 18лет 200-500 мкг/кг (максимум 10мг); 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 от 0-18 лет 20мг/кг (максимум 1г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия в возрасте менее 1 мес 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

7. Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

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

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

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

Дексаметазон внутрь или в/в короткими курсами, детям в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1мг*3 раза в день,

детям в возрасте 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2мг*3 раза в день, детям в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, детям в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

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

8. Паллиативная помощь при кровотечении:

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

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

Местное гемостатическое лечение:

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

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

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

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

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

7. Индикаторы эффективности: Стабилизация общего состояния.