Клинические рекомендации

Саркомы мягких тканей у детей

Коды по МКБ 10: C22.4, C48.0, C49.0, C49.1, C49.2, C49.3, C49.4, C49.5, C49.6, C49.7, C49.8, C49.9, C76.3

Возрастные категории: дети и подростки от 0 до 14 лет

Профессиональные ассоциации:

Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО)

Утверждены на Научном совете Министерства Здравоохранения Российской Федерации

__ _____201_ г

Оглавление

Ключевые слова…….....3

Список сокращений…….…..4

Термины и определения……6

1. Краткая информация……7

1.1 Определение……7

1.2 Эпидемиология……7

1.3 Этиология и патогенез……7

1.4 Кодирование по МКБ-10……8

1.5 Классификация и система оценки распространенности процесса……..8

1.6 Клиническая картина……11

2. Диагностика……..12

2.1 Жалобы и анамнез……..12

2.2 Физикальное обследование……...12

2.3 Лабораторная диагностика……13

2.4 Инструментальная диагностика……...17

2.5 Дополнительные исследования……22

3. Лечение……22

4. Реабилитация……38

5. Профилактика и диспансерное наблюдение……39

6. Организация медицинской помощи……...40

6.1. Критерии оценки качества медицинской помощи……40

Список литературы……..……42

Приложение А1. Состав рабочей группы……..45

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций……...45

Приложение А3. Связанные документы……46

Приложение Б. Алгоритм действия врача……47

Приложение Г. Дополнительная информация……..49

Ключевые слова

Саркомы мягких тканей

Рабдомиосаркома

Нерабдомиосаркомные саркомы

Дети

Полихимотерапия

Хирургия

Лучевая терапия

Список сокращений

А - Актиномицин-Д (дактиномицин)
аРМС - Альвеолярная рабдомиосаркома
БВ - Безрецидивная выживаемость
БСВ - Бессобытийная выживаемость
в/в - Внутривенный
Гр - Грей
ЗНО – Злокачественные новообразования
КМ - Костный мозг
КТ - Компьютерная томография
ЛТ - Лучевая терапия
л/у - Лимфатический узел
МРТ - Магнитно-резонансная томография
ОВ - Общая выживаемость
ОХЧО – Очень хороший частичный ответ
ПО – Полный ответ
ПХТ - Полихиотерапия
РМС – Рабдомиосаркома
РОД – Разовая очаговая доза
РФ – Российская Федерация
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
СОД – Суммарная очаговая доза
УЗИ – Ультразвуковое исследование
ЦНС - Центральная нервная система
ЭКГ - Электрокардиограмма
эРМС - Эмбриональная рабдомиосаркома
ЭхоКГ - Эхокардиография
CARBO - Карбоплатин
CARBO/ETO - Режим химиотерапии: карбоплатин, этопозид
CARBO/IFO - Режим химиотерапии: карбоплатин, ифосфамид
CEVAIE - Режим химиотерапии: карбоплатин, эпирубицин, винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, этопозид
CEV - Режим химиотерапии: карбоплатин, эпирубицин, винкристин
CYCLO - Циклофосфамид
DOX - Адриамицин (доксорубицин)
EPI - Эпирубицин
ETO - Этопозид (VP-16)
F - Фракция
G-CSF - Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HR - Высокий риск
I2VA - Режим химиотерапии: ифосфамид, винкристин, актиномицин Д
I2VAd - Режим химиотерапии: ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, доксорубицин
I3VA - Режим химиотерапии: ифосфамид, винкристин, актиномицин Д
I3VE - Режим химиотерапии: ифосфамид, винкристин, этопозид
IFO - Ифосфамид

IFO/ETO - Режим химиотерапии: ифосфамид, этопозид
LR - Низкий риск
MTX - Метотрексат
p.o. - per os, перорально
V - Макроскопический объем опухоли
VA - Режим химиотерапии: винкристин, актиномицин Д
VAC - Режим химиотерапии: винкристин, актиномицин Д, циклофосфан
VAIA - Режим химиотерапии: винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, доксорубицин
VBL - Винбластин
VCR - Винкристин
VNL/CPM - Режим химиотерапии: пероральная поддерживающая терапия по схеме винорельбин/циклофосфан

Термины и определения

Общая выживаемость оценивается как время, прошедшее с момента постановки диагноза СМТ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным.

Бессобытийная выживаемость оценивается как время, прошедшее с момента постановки диагноза СМТ до неблагоприятного события, под которым понимают прогрессию, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего наблюдения за пациентом.

Под прогрессией заболевания понимают появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага ≥ 33 %.

Под рецидивом заболевания понимают появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее ПО согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с СМТ.

1.0 Краткая информация

Обоснование

В настоящее время в РФ отсутствуют единые рекомендации по лечению пациентов, страдающих СМТ. В большинстве регионарных центрах используются адаптированные протоколы зарубежных исследовательских групп.

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ) терапия детей, страдающих СМТ, как и во многих клиниках регионов РФ, проводится согласно протоколу риск-адаптированного лечения Европейской кооперативной исследовательской группы Общества Детских Онкологов и Гематологов (GPOH) по мягкотканым саркомам (CWS) - CWS guidance-2009. Данный протокол утвержден на заседании этического комитета ФГБУ ФНКЦ ДГОИ (в настоящее время НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева) от 20.12.2012.

Внедрение данных клинических рекомендаций улучшит обеспечение медицинской помощи детям, страдающих СМТ, путем использования единой концепции терапии.

1.1 Определение

Саркомы мягких тканей (СМТ) – гетерогенная группа злокачественных новообразований (ЗНО), первично возникающие в мягких тканях и имеющие мезенхимальное происхождение [1].

1.2 Эпидемиология

СМТ занимают третье место в структуре заболеваемости экстракраниальными солидными опухолями детей 0-14 лет, после опухолей ЦНС и нейробластомы [1]. СМТ чаще встречаются у мальчиков. Соотношение мальчики: девочки - 1,5:1. СМТ представляют собой гетерогенную группу ЗНО представленную большим количеством отдельных нозологических единиц [1]. Наиболее частыми гистологическими вариантами у детей являются РМС, что составляет более 60% от всех случаев СМТ [1-8]. Чаще всего РМС возникает в раннем детском возрасте - средний возраст пациентов в момент постановки диагноза составляет 5 лет. Показатель заболеваемости РМС составляет 0,45 на 100 тыс. детского населения, при этом выделяют два возрастных пика заболеваемости - возраст от 2 до 6 лет и от 15 до 18 лет. Структура заболеваемости сармомами мягикх тканей варьирует от возраста и у пациентов в возрастной группе > 10 лет отмечается превалирование нерабдомиосаркомных СМТ [1].

1.3 Этиология и патогенез

Международная классификация опухолей мягких тканей ВОЗ, переизданная в 2013 году, выделяет более 160 нозологий, однако, достижения молекулярной генетики вносят свои коррективы каждый год [8].

Риск развития СМТ незначительно повышен при некоторых генетических нарушениях, в частности при синдроме базально-клеточных невусов, туберозном склерозе, синдроме Вернера, аденоматозном полипозе кишечника, синдроме Гарднера. При болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа) приблизительно в 15% случаев развивается злокачественная опухоль оболочек периферических нервов. РМС может развиваться при генетических синдромах: синдром Ли-Фраумени (мутация гена *TP53*), синдром Беквита-Видеманна, болезнь Реклингхаузена (мутация гена NF1), синдром Костелло, синдром Нунан, синдром Горлина (базально-клеточная карцинома) [1,2,8].

1.4 Кодирование по МКБ 10

С22.4 – Другие саркомы печени

С48.0 – ЗНО забрюшинного пространства

С49.0 – ЗНО соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи

С49.1 – ЗНО соединительной и мягких тканей верхней конечности

С49.2 – ЗНО соединительной и мягких тканей нижней конечности

С49.3 – ЗНО соединительной и мягких тканей грудной клетки

С49.4 – ЗНО соединительной и мягких тканей живота

С49.5 – ЗНО соединительной и мягких тканей таза

С49.6 – ЗНО соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации

С49.8 – Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

С49.9 – ЗНО соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

С76.3 – ЗНО таза

1.5 Классификация СМТ и системы оценки распространенности процесса

Основным фактором для риск-стратификации мягкотканых опухолей является гистологически верифицированный тип опухоли [8]. В зависимости от чувствительности

опухолей к химиотерапии СМТ классифицируются на «РМС-подобные» саркомы и «не-РМС-подобные» саркомы (таблица 1).

По степени химиочувствительности СМТ разделены на три группы (таблица 1).

Таблица 1. Классификация сарком мягких тканей в зависимости от чувствительности к химиотерапии и гистологического варианта

Рабдомиосаркомоподобные саркомы мягких тканей **Хорошая чувствительность к химиотерапии**		**Нерабдомиосаркомо-подобные саркомы мягких тканей** **Промежуточная чувствительность к химиотерапии**	**Нерабдомиосаркомоподобные саркомы мягких тканей** **Чувствительность к химиотерапии отсутствует**
Благоприятный гистологический вариант	*Неблагоприятный гистологический вариант*		
Эмбриональная рабдомиосаркома	Альвеолярная рабдомиосаркома; Экстраоссальная саркома Юинга; Синовиальная саркома; Недифференцированная саркома	Альвеолярная саркома мягких тканей; Светлоклеточная саркома мягких тканей; Эпителиоидная саркома; Лейомиосаркома; Липосаркома; Плеоморфная недифференцированная саркома Злокачественная мезенхимома; Злокачественная рабдоидная опухоль (экстраренальная); Сосудистые опухоли (ангиосаркома); Инфантильная фибросаркома; Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль Воспалительная миофибробластическая опухоль	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (син.: нейрофибросаркома); Фибросаркома (за исключением инфантильной фибросаркомы); Экстраоссальная хондросаркома

Оценка распространенности процесса при СМТ

Оценка распространенности процесса при СМТ базируется на TNM-классификации и постоперационном стадировании Межгруппового исследования по рабдомиосаркоме (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study - IRS) [1,9-11].

В таблице 2, 3 представлены данные о клиническом и постоперационном стадировании СМТ по системе TNM.

Таблица 2. TNM-классификация опухолей до начала лечения

Первичная опухоль	
T0	Отсутствие данных за первичную опухоль
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	Первичная опухоль не может быть оценена
Лимфатические узлы	
N0	Нет признаков вовлечения лимфатических узлов
N1	Есть признаки вовлечения лимфатических узлов
NX	Нет информации о вовлечении лимфатических узлов
Отдаленные метастазы	
M0	Нет признаков метастазов и вовлечения нерегионарных л/у
M1	Признаки отдаленных метастазов или вовлечения нерегионарных л/у
MX	Нет информации о метастазах

Таблица 3. Постоперативная 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 без опухолевого роста
pT2	Опухоль с инвазией за пределы органа или ткани, где она возникла Полное удаление, края гистологически без опухолевого роста
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	Статсу 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

Стадирование по IRS проводится на основании результатов хирургического вмешательства и зависит от его объема (радикальное или нерадикальное удаление опухоли, с учетом микро- и макроскопического исследования, характера роста опухоли,

вовлеченности в процесс лимфатического коллектора, наличия отдаленных метастазов) (таблица 4).

Таблица 4. Послеоперационное стадирование (pT и IRS)

Стадия по IRS	**Определение**	**pT**
I	Локализованная, полностью удаленная (макроскопически и микроскопически), нет вовлечения регионарных лимфоузлов	
IA	Опухоль ограничена одним органом, где она возникла	pT1
IB	Инфильтрирующий рост за границы органа	pT2
II	Макроскопически полностью удаленная, с признаками микроскопически остаточной опухоли	pT3a
IIA	Нет вовлечения регионарных лимфоузлов	
IIB	Вовлечение регионарных лимфоузлов	
III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия	pT3b
IV	Отдаленные метастазы	pT4

1.6 Клиническая картина

Клиническая картина и выраженность симптомов зависят, прежде всего, от локализации и протяженности опухоли и поэтому крайне разнообразны [1-8]. Состояние пациентов с РМС-подобными опухолями в области головы/шеи (например, опухоль орбиты с изначально безболезненным экзофтальмом) может страдать незначительно, в то время как при параменингеальной локализации с внутричерепным распространение симптомы могут проявляться в виде боли, отека, обструкции носовых ходов и придаточных пазух, пареза черепных нервов (III, IV, VI, VII) и рвоты. Пациенты с РМС-подобными опухолями в области мочеполового тракта могут жаловаться на боли в животе, гематурию, дизурию, запоры и увеличение мошонки [9]. Опухоли внутренних половых органов девочек могут сопровождаться развитием геморрагических выделений и половых путей. Опухоли конечностей проявляются в виде болезненной или индолентной припухлости.

2.0 Диагностика

Все дети с подозрением на опухоль должны направляться в детские онкологические центры, оснащенные необходимым оборудованием для постановки диагноза.

2.1 Жалобы и анамнез

Включает в себя сбор жалоб, выявление длительности симптомов. Подробный сбор семейного анамнеза, детальное выяснение акушерского анамнеза матери, особенности беременности и развития пациента от рождения до момента обследования. Уточнение

онкологического анамнеза - наличие доброкачественных, или злокачественных опухолей у членов семьи, а также наличие в семье или у пациента врождённых пороков развития.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

Комментарий: выявление случаев опухолевого заболевания в семье требует проведения медико-генетического консультирования для выявления генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности.

2.2 Физикальное обследование

Первичный осмотр включает:

1) Полное физикальное обследование
   - антропометрические измерения (вес, рост и площадь поверхности тела)
   - оценка нутритивного статуса (процентили)
   - оценка физического развития
   - оценка наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза
2) Оценка кожных покровов и слизистых
   - выявление пятен «кофе с молоком»
   - выявление пальпируемого образования, определение локализации, характеристики опухоли (отек, спаянность с тканями), степень функциональных нарушений
3) Оценка костно-мышечной системы
   - выявление наличия болевого синдрома
   - выявление нарушения функции конечностей
4) Оценка функции сердечно-сосудистой системы
5) Оценка функции легочной системы
6) Пальпация живота с оценкой наличия гепатоспленомегалии
7) Оценка размеров лимфатических узлов
   - вовлечение регионарных лимфоузлов, размеры во всех случаях должны регистрироваться.
8) Характеристика функции тазовых органов
   - выявлении дисфункции внутренних органов

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

Комментарий: первичное обследование пациента направлено на оценку общего статуса пациента, наличии интоксикационного синдрома, установление локализации первичного очага, возможного наличия метастазов (например, в регионарные л/у), определение объема инициального обследования, объема оперативного вмешательства с целью гистологической верификации опухоли. При подозрении на поражение лимфоузлов требуется их биопсия.

2.3 Лабораторная диагностика

Для лабораторных исследований перед началом лечения рекомендуются следующие параметры. Этот список может быть расширен в зависимости от топографии опухоли и клинических симптомов:

1) Кровь:
   - Клинический анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты,
   - Анализ газов крови, включая HCO3 или общий CO2
   - Электролиты (Na, K, Ca, Cl, Mg, PO4)
   - ЛДГ
   - Печеночные ферменты, включая АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин и щелочную фосфатазу, а также альбумин и общий белок,
   - Креатинин, мочевина, мочевая кислота
   - Серологические исследования на вирусы,
   - Эндокринологические исследования (по показаниям)
   - Иммуноглобулины и подклассы Ig
   - Коагулограмма с белками C и S, резистентность к активированному протеину C,
   - Группа крови и резус-фактор

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - B)

2) Моча:
   - Разовая порция: Na, Ca, глюкоза, PO4, креатинин, pH, общий белок;
   - Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина;
   - Оценка тубулярной функции по уровню реабсорбции фосфатов

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - B)

Комментарий: оценку тубулярной функции целесообразно проводить до начала проведения ПХТ, и в последующем использовать исходные показатели для исключения тубулярных повреждений у пациентов, получающих терапию ифосфамидом.

3) Исследование костного мозга

Комментарий: поражение костного мозга при СМТ является очаговым [11]. В связи с этим пункция костного мозга из одной точки не является приемлемой. Требуется выполнение костномозговых пункций как минимум из 4 различных точек. Целесообразно в случае выполнения пункции костного мозга приготовить по 10 стекол из каждой точки. Таким образом, при выполнении пункции костного мозга из 4 точек общее число стекол составит 40.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

4) Цитологическое исследование ликвора

Комментарий: проведение люмбальной пункции показано всем пациентам с параменингеальной локализацией при условии наличия эрозий костей основания черепа (по данным КТ), поражения черепных нервов и интракраниального распространения опухоли (по данным КТ/МРТ) целью исключения поражения ЦНС [1,11].

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

5) Биопсия

Является обязательной во всех случаях. Получение тканей должно проводиться открытым методом. Препарат направляется для проведения обычного патоморфологического и молекулярно-генетических исследований. В некоторых центрах, обладающих соответствующим опытом, могут проводиться множественные биопсии с помощью специальной иглы с обтуратором (tru-cut биосия) под контролем МРТ/УЗИ.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

6) Биопсия региональных лимфатических узлов

Комментарий: Биопсия региональных лимфатических узлов показана всем пациентам, у которых отмечаются клинические и рентгенологические признаки поражения лимфатических узлов [24]. Биопсия региональных лимфатических узлов обязательна всем пациентам при локализации первичной опухоли на конечностях, учитывая высокую частоту их поражения при данной локализации первичного очага.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

7) Гистологическая диагностика

Гистологическое исследование ткани опухоли - является основным методом окончательной верификации диагноза у пациентов с СМТ.

Комментарий: Правильный гистологический диагноз СМТ основывается на морфологической характеристике и целом ряде иммуногистохимических маркеров (напр., миогенин, MyoD1, десмин, виментин, миоглобин, актин, нейронспецифическая энолаза, S-100, MIC2), которые должны определяться в обязательном порядке.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

8) Молекулярно-генетические исследования - целесообразность их проведения определяется гистологическим типом опухоли. Проведение данного исследования показана пациентам при целом ряде гистологических типов СМТ (таблица. 5).

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - А)

Комментарий. В последнее время для многих СМТ были определены специфические генетические маркеры (напр., для альвеолярной РМС – t(2;13)(q35;q14), синовиальной саркомы – t(X;18)(p11;q11), ВСЮ – t(11;22)(q24;q12), t(21;22)(q22;q12)), которые также должны исследоваться с помощью цитогенетических и молекулярно-биологических методов [25,26].

Таблица 5. Опухолеспецифические транслокации при мягкотканных саркомах

Тип опухоли	**Транслокация**	**Химерные гены**
Альвеолярная мягкотканная саркома	t(X;17)(p11;q25)	asps-tfe3
Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома	t(12;22)(q13;q12)	fus-atf1
	t(12;16)(q13;p11)	fus-atf1
Экстраоссальная Саркома Юинга/Саркома Юинга	t(11;22)(q24;q12)	ews-fli1
	t(21;22)(q22;q12)	ews-erg
	t(7;22)(p22;q12)	ews-etv1
	t(17;22)(q12;q12)	ews-e1af
	t(2;22)(q33;q12)	fus-erg / ews-fev
	inv (22)	ews-zsg
Светлоклеточная саркома	t(12;22)(p13;q12)	ews-atf1
Врожденная (инфантильная) фибросаркома	t(12;15)(p13;q25-26)	etv6-ntrk3
Выбухающая дерматофибросаркома	t(17;22)(q22;q13)	col1a1-pdgfb
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль	t(11;22)(p13;q12)	ews-wt1
Эндометриальная стромальная саркома	t(7;17)(p15;q21)	jazf1-jjaz1
Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности	t(7;16)(q32-34;p11)	fus-creb3l1
		fus-creb3l2
Злокачественная рабдоидная опухоль	t(1;22)(p36;q11.2)	hSNF5/INI1
Внекостная миксоидная хондросаркома	t(9;22)(q22;q12)	ews-chn
	t(9;17)(q22;q12)	rbp56-chn
	t(9;15)(q22;q21)	chn-tcf12
Миксоидная липосаркома	t(12;22)(p12;q13)	ews-chop
	t(12;16)(p11;q13)	fus-chop
Альвеолярная рабдомиосаркома	t(2;13)(q35;q14)	pax3-fkhr
	t(1;13)(p36;q14)	pax7-fkhr

Синовиальная саркома	t(X;18)(p11;q11)	syt-ssx1
		syt-ssx2
		syt-ssy4
Липома	t(3;12)(q27-28;q14-15)	hmgic-lpp
	der(12)(q13-15)	перестройка hmgic
Воспалительные миофибробластические опухоли	t(1;2)(q21;p23)	tpm3-alk
	t(2;19)(p23;p13)	tpm4-alk
	t(2;17)(p23;q11)	cltc-alk
	t(2;11)(p23;p15)	cars-alk
	t(2;2)(q12;p23)	ranbp2-alk

2.4 Инструментальные исследования

1) Оценка функции внутренних органов

Функция сердечно-сосудистой системы на момент постановки диагноза должна быть оценена с помощью электрокардиографии (ЭКГ), измерение фракции укорочения (выброса) – по данным эхокардиографии (ЭхоКГ);

Комментарий: при наличии снижения фракции выброса левого желудочка требуется консультация кардиолога, рассмотрение вопроса редукции доз антрациклинов.

2) Вызванные зрительные и слуховые потенциалы

Комментарий: рекомендуется выполнение вызванных зрительных и слуховых потенциалов пациентом с параменингеальной локализацией опухоли

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

3) Анатомическая визуализация (МРТ\КТ) пораженной области

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

Комментарий: предоперационная визуализиация 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) [11]. 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).

Для анализа опухоли мягких тканей предпочтительнее МРТ-исследование. Обнаружение мягкотканых опухолей и оценка их распространенности зависит от высокого контрастного разрешения, высокого физического разрешения и адекватной визуализации близлежащих структур. 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. Для визуализации этих структур могут понадобиться дополнительные последовательности – например, МР-ангиография для сосудистых структур. Дополнительное введение контраста, предпочтительно с динамическим последовательным сканированием до, во время и после болюсного введения предоставляет ценную дополнительную информацию за счет использования последовательного вычитания и кривых «время/интенсивность». Можно в подробностях выявить некроз опухоли (важно для планирования биопсии) и лучше отделить отек от опухолевой массы. Для получения изображений высокого разрешения необходимо, чтобы катушки находились как можно ближе к исследуемой области. Разрешение должно быть таким, чтобы размер пикселя в каждом направлении был менее 1 мм, а толщина среза менее 4 мм (таблица 6).

КТ полезна для оценки небольшой деструкции костей, например, в грудной клетке или при опухолях головы и шеи с возможной инвазией в основание черепа.

Таблица 6: МРТ-визуализация при некоторых локализациях

Локализация	**Ориентация**	**Ширина среза (мм)**	**Последовательности**	
			До контраста	**После контраста**
Орбита	Корональная (и аксиальная)	2-4	STIR or T2 fat sat	T1 fat sat
Голова и шея	Аксиальная (и корональная)	3-4	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat

Брюшная полость/таз	Аксиальная (и корональная)	4-5	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
Конечности	Аксиальная (и корональная или сагиттальная)	2-4	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
Параспинальная опухоль	МРТ позвоночника с КУ при первоначальной диагностике			

Измерение объема опухоли

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

a = длина (в см)
b = ширина (в см) $V = \pi/6 \times a \times b \times c = 0.52 \times a \times b \times c$ в см3
c = толщина (в см)
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).

Комментарий: Изменения объема опухоли – важный критерий для оценки ответа на терапию в ходе лечения. Поэтому измерение опухоли и расчет объема необходимо производить как в ходе диагностики, так и в моменты времени, выбранные для оценки ответа. Следует зафиксировать размеры опухоли в трех измерениях, выбирая по возможности три максимальных диаметра.

4) Рентгенография пораженной области в 2-х проекциях

Комментарий: проведение рентгенографии пораженной области наиборлее важно при локализации опухолевого поражения в мягких тканях конечностей для исключения вторичного поражения костных структур

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - B)

5) Рентгенография органов грудной клетки

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - B)

6) КТ органов грудной клетки

Комментарий: КТ ОГК обязательна для всех пациентов [11]. Учитывая проведение КТ для исключения метастатического поражения легких целесообразно проведение исследования с в/в контрастированием. Рекомендуется низкодозное сканирование по педиатрическому протоколу, быстрая (спиральная) КТ для оценки легочных метастазов.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

Оценка поражения легких

Комментарий: При измерении легочных очагов в ходе диагностики и последующего наблюдения нужно использовать одни и те же параметры легочного окна. Результаты визуализации должны оцениваться экспертом-радиологом и обсуждаться с лечащим онкологом, так как легочное распространение опухоли играет критически важную роль в оценке распространенности опухолевого процесса.

При диагностике метастатических очагов поражения используется несколько критериев: число, размеры, морфология (отсутствие кальцинатов, округлая форма, четкие границы) и локализация. Но ни один из критериев не является 100% специфичным.

Аналогично современным рекомендациям для других солидных опухолей (например, саркомы Юинга), признаком легочного метастазирования является присутствие одного или более легочных/плевральных очагов размером 10 мм, не менее двух очагов 5-10 мм или не менее пяти четко видных очагов менее 5 мм (если нет другого явного медицинского объяснения наличия этих очагов).

Более мелкие изолированные очаги (не более четырех мелких очагов < 5 мм) считаются сомнительным признаком метастазирования, кроме случаев, когда радиолог в достаточной мере уверен в их метастатической природе. В таких случаях можно провести биопсию, но в общем случае она не рекомендуется. Фактически такие очаги могут считаться «явными микрометастазами», которые стало можно увидеть благодаря совершенствованию визуализационных методов.

У детей младше 10 лет следует обратить особое внимание на «атипичные легочные метастазы», так как подобные очаги поражения могут быть вызваны инфекцией. Может быть полезным исследование в динамике спустя небольшой промежуток времени.

7) УЗИ брюшной полости и почек

Комментарий: При исследовании таза и брюшной полости можно использовать УЗИ, если исследуемая область полностью доступна визуализации.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

8) УЗИ регионарных лимфоузлов

Комментарий: Определение опухолевого поражения лимфатических узлов очень важно при определении вовлеченности лимфатического коллектора, однако точная оценка патологического распространения опухоли в лимфоузлы может быть проблематичной. Для оценки пальпируемых лимфоузлов следует использовать сочетание пальпации и УЗИ-диагностики.

Овальные узлы с сохранными воротами на УЗИ и диаметром менее 1 см по малой оси считаются нормальными, особенно если это двусторонние узлы.

Локорегионарные узлы, которые демонстрируют только периферийное усиление на КТ или МРТ (вероятно, некротические центры) с большой вероятностью поражены опухолью, даже если они меньше 1 см.

Немного увеличенные локорегионарные узлы округлой формы, размером менее 1.5–2 см и/или гетерогенного вида представляют трудности при диагностике.

Для всех подозрительных лимфоузлов следует провести биопсию.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

9) Сцинтиография костей скелета с бисфосфонатами, меченными ^{99}Тс

Комментарий: Обязательно для всех пациентов с целью обнаружения метастазов в кости.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

10) МРТ головного мозга

Комментарий: показано пациентам с параменингеальной локализацией опухоли [11]. Обязательным является проведение исследования с внутривенным констратированием.

Уровень убедительности рекомендаций - 3 (уровень достоверности доказательств - В)

2.5 Дополнительные исследования

У мальчиков постпубертатного возраста следует рассмотреть возможность консервации спермы до начала химиотерапии.

3.0 Лечение

Терапия пациентов с СМТ основывается на мультидисциплинарном подходе и должна осуществляться в специализированных центрах, имеющих опыт лечения данной группы пациентов [1, 5-16]. Основу терапии составляет применение адекватной системной терапии и локального контроля. Для этого используются хирургический метод, химиотерапия и лучевая терапия [20-23]. Порядок назначения того или иного метода, а также его проведение зависит от размера опухоли, ее протяженности, гистологического варианта, локализации, операбельности и возраста пациента. У больных с первично локализованной РМС 5-летняя выживаемость при использовании комбинации химиотерапии и локальной контроля составляет 70%, при внескелетной СЮ – примерно 50%, при СС – 70-80% [1,8]. Для сравнения, выживаемость при проведении у больных РМС только резекции составляет 8-22% [9].

В рамках настоящих рекомендаций лечение СМТ различается в зависимости от гистологического типа опухоли и распространенности опухолевого процесса.

Выделяют следующие подгруппы пациентов, которые будут рассмотрены отдельно:

1) **Пациенты с РМС**
2) **Пациенты с РМС-подобными саркомами**
3) **Пациенты с нерабдомиосаркомными саркомами**
4) **Пациенты с метастатическими СМТ (IRS IV)**

I. Терапия пациентов с рабдомиосаркомой

В рамках настоящих рекомендаций предполагается проведение риск-адаптированной терапии пациентов с РМС и рабдомиосаркомоподобными СМТ.

Факторы, определяющие риск-стратификацию пациентов с РМС по группам риска представлены в таблице 6. Анализ представленных прогностических факторов должен быть проведен до начала специфической терапии.

Таблица 6. Факторы, определяющие стратификацию пациентов с РМС по группам риска

Прогностические факторы при РМС		
Гистология	Благоприятная	Все эмбриональные, веретеноклеточные, ботриоидные РМС
	Неблагоприятная	Альвеолярная РМС
Послеопераци-онная стадия (группа IRS)	IRS группа I	Первичное полное удаление (R0)
	IRS группа II	Микроскопическая остаточная опухоль (R1) или первичное полное удаление, но вовлечение лимфоузлов (N1)
	IRS группа III	Макроскопическая остаточная опухоль (R2)
Локализация	Благоприятная	Орбита, мочеполовая система – паратестикулярная локализация, влагалище/матка, непараменингеальные опухоли головы и шеи
	Неблагоприятная	Орбита с эрозией костей, параменингеальные опухоли, опухоли конечностей, мочеполовые опухоли мочевого пузыря/простаты или опухоли в других местах, не упомянутых выше
Л/у стадия (TNM)	Благоприятная	N0 = нет клинических или патоморфологических признаков вовлечения лимфоузлов
	Неблагоприятная	N1 = клинические или патоморфологические признаки вовлечения лимфоузлов
Размер и возраст	Благоприятная	Размер опухоли (в максимальном измерении) ≤ 5 см ***и*** возраст <10 лет
	Неблагоприятная	Все прочие (то есть размер опухоли > 5 см ***и/или*** возраст ≥ 10 лет)

С учетом всех вышеизложенных факторов проводится стратификация пациентов на группы риска (таблица 7).

Таблица 7. Риск-стратификация пациентов с РМС по группам риска

Риск-стратификация для РМС						
Группа риска	**Подгруппы**	**Гистология**	**Постеопе-рационная стадия (группа IRS)**	**Локализация**	**Л/у стадия**	**Размер и возраст**
Низкий	***A***	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятные
Стандартный	***B***	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятные
	C	Благоприятная	II, III	Благоприятная	N0	Любые
	D	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Благоприятные
Высокий	***E***	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Неблагоприятные
	F	Благоприятна	II, III	Любая	N1	Любые

		я				
	G	Неблагоприятная	I, II, III	Любая	N0	Любые
Очень высокий	***H***	Неблагоприятная	II, III	Любая	N1	Любые

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

<u>1) РМС, группа низкого риска, *ПОДГРУППА A*</u>

Группа риска	**Подгруппа**	**Гистология**	**Группа IRS**	**Локализация**	**Л/у стадия**	**Размер и возраст**
Низкий	***A***	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятные

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

Операция: После первоначального полного удаления дальнейшие операции не проводятся.

Химиотерапия: Винкристин + актиномицин Д (курсы VA), 4 курса (22 недели) (таблица 8)

Лучевая терапия: Не показана этим пациентам.

Таблица 8. Курс VA

День	**Актиномицин Д**	**Винкристин**
1	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
8		1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
15		1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
22	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
Суммарная доза препаратов за курс	3 мг/м^2	6 мг/м^2

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

<u>2) РМС, группа стандартного риска, *ПОДГРУППЫ B, C, D*</u>

Группа риска	**Подгруппы**	**Гистология**	**Группа IRS**	**Локализация**	**Л/у стадия**	**Размер и возраст**
Стандар	***B***	Благоприятн	I	Любая	N0	Неблагоприятн

тный		ая				ые
	C	Благоприятная	II,III	Благоприятная	N0	Любые
	D	Благоприятная	II,III	Неблагоприятная	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. У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Ифосфамид + винкристин + актиномицин Д (курсы 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 (таблица 9,10).

Лучевая терапия: ЛТ не проводится при R0–резекции при постановке диагноза в ***ПОДГРУППЕ B,*** а также у пациентов из ***ПОДГРУППЫ C*** с отсроченной R0-резекцией 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.

Таблица 9. Курс I^2VA

День	**Ифосфамид**	**Актиномицин Д**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)			3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только в 1-2 курсах)	
15			1,5 мг/м^2 (только в 1-2 курсах)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	1,5 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (1-2 курс) 1,5 мг/м^2 (3-9 курсы)	

Таблица 10. Курс VA

День	**Актиномицин Д**	**Винкристин**
1 (курс 5-7)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
(8) только курсы 5, 6		1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
(15) только курсы 5, 6		1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
(22) только курсы 5, 6	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)
Суммарная доза препаратов за курс	3 мг/м^2 (курсы 5,6) 1,5 мг/м^2 (курс 7)	6 мг/м^2 (курсы 5, 6) 1,5 мг/м^2 (курс 7)

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

<u>3) РМС, группа высокого риска, *ПОДГРУППЫ E, F, G*</u>

Группа риска	**Подгруппа**	**Гистология**	**Группа IRS**	**Локализация**	**Л/у стадия**	**Размер и возраст**
Высокий	***E***	Благоприятная	II,III	Неблагоприятная	N0	Неблагоприятные
	F	Благоприятная	II,III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятная	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 IRS группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления опухоли. У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии или лучевой терапии.

Химиотерапия: Химиотерапия ифосфамидом, винкристином и актиномицином Д (курсы IVA), 9 курсов (25 недель) (таблица 11).

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.

Таблица 11. Курс I^{2}VA

День	**Ифосфамид**	**Актиномицин Д**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в	1,5 мг/м^2 (в/в	1,5 мг/м^2 (в/в	3000 мг/м^2/сут

	за 3 часа)	струйно)	струйно)	
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)			3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только в 1-2 курсах)	
15			1,5 мг/м^2 (только в 1-2 курсах)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	1,5 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (1-2 курс) 1,5 мг/м^2 (3-9 курсы)	

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

4) РМС, группа очень высокого риска, *ПОДГРУППА Н*

Группа риска	**Подгруппа**	**Гистология**	**Группа IRS**	**Локализация**	**Л/у стадия**	**Размер и возраст**
Очень высокий	***Н***	Неблагоприятная	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 Н***).

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

Химиотерапия: Химиотерапия ифосфамидом, винкристином, актиномицином Д и доксорубицином. 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) (таблица 12,13).

Лучевая терапия: Все 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.

Таблица 12. Курс I^{2}VA

День	**Ифосфамид**	**Актиномицин Д**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)			3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут

8			1,5 мг/м^2 (только курс 2)	
15			1,5 мг/м^2 (только курс 2)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	1,5 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (курс 2) 1,5 мг/м^2 (курсы 5,7, 8, 9)	

Таблица 13. Курс I^{2}VAd

День	**Ифосфамид**	**Доксорубицин**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	2 х 20 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	2 х 20 мг/м^2 (в/в за 3 часа)		3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только курс 1)	
15			1,5 мг/м^2 (только курс 1)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	80 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (курс 1) 1,5 мг/м^2 (курсы 3, 4, 6)	

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

II. Терапия пациентов с РМС-подобными саркомами

Стратификация: Синовиальная саркома, Экстраоссальная саркома Юинга, 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. У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Химиотерапия ифосфамидом, винкристином, актиномицином Д и доксорубицином. 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) получают только 6 курсов (2 цикла) (таблица 14,15).

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.

Таблица 14. Курс I^2VA

День	**Ифосфамид**	**Актиномицин Д**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)			3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только курс 2)	
15			1,5 мг/м^2 (только курс 2)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	1,5 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (курс 2) 1,5 мг/м^2 (курсы 5,7, 8, 9)	

Таблица 15. Курс I^2VAd

День	**Ифосфамид**	**Доксорубицин**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	2 х 20 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	2 х 20 мг/м^2 (в/в за 3 часа)		3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только курс 1)	
15			1,5 мг/м^2 (только курс 1)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	80 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (курс 1) 1,5 мг/м^2 (курсы 3, 4, 6)	

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

III. Терапия пациентов с нерабдомиосаркомоподобными саркомами

Нерабдомиосаркомоподобные СМТ представляют гетерогенную группу редких мягкотканых опухолей детского и подросткового возраста, различающихся по гистологии, клиническому и биологическому поведению, а также генетическим профилем опухоли.

В нижеприведенной таблице описана риск-стратификация нерабдомиосаркомоподобных СМТ в соответствии с их гистологией, вовлечением лимфоузлов, послеоперационной стадией (группа IRS) и размером опухоли (таблица 16).

Таблица 16. Факторы, определяющие стратификацию пациентов с нерабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей по группам риска

Гистологический вариант	Неблагоприятный	Злокачественная рабдоидная опухоль Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль
Послеоперационная стадия по IRS	I	Полное удаление опухоли
	II	Микроскопическая остаточная опухоль
	III	Макроскопическая остаточная опухоль
Лимфоузлы	N0	Нет поражения регионарных лимфоузлов
	N1	Поражение регионарных лимфоузлов
Размеры опухоли	Благоприятная	размеры опухоли ≤ 5 см
	Неблагоприятная	размеры опухоли > 5 см

С учетом всех вышеизложенных факторов проводится стратификация пациентов на группы риска (таблица 17).

Таблица 18. Стратификация пациентов с локализованными стадиями нерабдомиосаркомоподобных сарком мягких тканей по группам риска.

Группа риска	**Гистологический вариант**	**Регионарные лимфоузлы**	**Стадия по IRS**	**Размеры опухоли**
Группа низкого риска	Любая за исключением ЗРО и ДМКО*	N0	I	≤ 5 см
Группа стандартного риска		N0	I	> 5 см
		N0	II	Любая
		N0	III	≤ 5 см
Группа высокого риска	ЗРО/ДМКО	N0/ N1	I - III	Любая
	Любая	N0	III	> 5 см
	Любая	N1	I - III	Любая
Группа очень высокого риска	Любая	N0/N1	IV	Любая

* ЗРО – злокачественная рабдоидная опухоль, ДКМО – десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль

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 ифосфамидом, винкристином, актиномицином Д и доксорубицином. 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.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

1) Терапия пациентов группы низкого риска

В группу низкого риска включены пациенты с локализованной, микроскопически полностью удаленной опухолью (стадия I по IRS), максимальные размеры опухоли не превышают 5 см.

Пациенты данной группы не нуждаются в дальнейшей терапии.

Исключение составляют пациенты с ЗРО и ДМКО, которым даже при данной стадии показано проведение химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

2) Терапия пациентов группы стандартного риска

В группу стандартного риска включены пациенты с I стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и размерами опухоли более 5 см; пациенты с II стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и любыми размерами опухоли; пациенты с III стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и размерами опухоли менее 5 см.

Пациентам данной группы показано проведение лучевой терапии в дозе 44,8 Гр.

Исключение составляют пациенты с ЗРО и ДМКО, которым даже при данной стадии показано проведение химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

3) Терапия пациентов группы высокого риска

В группу высокого риска включены пациенты с III стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и размерами опухоли более 5 см; пациенты с I-III стадией по IRS и метастазами в регионарные лимфоузлы, пациенты с ЗРО и ДКМО с I-III стадиями по IRS и отсутствием/наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и любыми размерами опухоли.

Терапия пациентов данной группы включает проведение неоадъювантной и адъювантной терапии по схеме VAIA III (таблицы 19, 20), использующейся у больных высокого риска с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей, но без проведения поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия циклами циклофосфан/винбластин показана пациентам с ЗРО и ДМКО. Кроме того, всем пациентам, независимо от гистологического варианта опухоли показано проведение лучевой терапии в режиме гиперфракционирования в дозе 44,8 Гр.

Таблица 19. Курс I^2VAd

День	**Ифосфамид**	**Доксорубицин**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	2 х 20 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	2 х 20 мг/м^2 (в/в за 3 часа)		3000 мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только курс 1)	
15			1,5 мг/м^2 (только курс 1)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	80 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (курс 1) 1,5 мг/м^2 (курсы 3, 4, 6)	

Таблица 20. Курс I^2VA

День	**Ифосфамид**	**Актиномицин Д**	**Винкристин**	**Уромитексан**
1	3000 мг/м^2 (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	1,5 мг/м^2 (в/в струйно)	3000 мг/м^2/сут
2	3000 мг/м^2 (в/в			3000

	за 3 часа)			мг/м^2/сут
3				3000 мг/м^2/сут
8			1,5 мг/м^2 (только курс 2)	
15			1,5 мг/м^2 (только курс 2)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м^2	1,5 мг/м^2	4,5 мг/м^2 (курс 2) 1,5 мг/м^2 (курсы 5,7, 8, 9)	

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

3.1 <u>Оценка ответа на терапию</u>

Проводится на 9 неделе после завершения первых трех курсов терапии. При недостаточной объеме сокращения опухоли объеме сокращения (объем сокращения опухоли менее 33%) решается вопрос о проведении хирургического этапа лечения, включая возможную калечащую операцию или химиотерапии второй линии, как и при рабдомиосаркомоподобных саркомах мягких тканей (таблица 21).

Таблица 21. Критерии оценки ответа на проводимую терапию

Ответ	**Критерии**
Полный ответ	Полное исчезновение всех видимых признаков опухоли
Очень хороший частичный ответ	> 90% уменьшение объема опухоли или сохранение неясных остаточных образований при визуализации
Частичный ответ	> 66% уменьшение объема опухоли
Незначительный частичный ответ	< 66%, но > 33% уменьшение объема опухоли
Стабилизация	< 33% уменьшение объема опухоли
Прогрессирование	≥ 33% увеличение объема опухоли или появление новых очагов

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

3.2 <u>Критериями начала курса химиотерапии являются:</u>

- удовлетворительное общее состояние,

- отсутствие тяжелой инфекции,

- отсутствие органной токсичности тяжелой степени,

- отсутствие изменение при проведении ЭХО кардиографии перед курсами с включением доксорубицина,

- достаточные показатели гемограммы

Лейкоциты > 2000/мкл,

и/или Гранулоциты > 500/мкл,

Тромбоциты > 100.000/мкл

В зависимости от возраста и массы тела больного проводится коррекция доз химиопрепаратов (таблица 22).

Таблица 22. Коррекция доз препаратов в зависимости от возраста и массы тела пациента

Возраст	**Масса тела**	**Редукция дозы**	**Расчет дозы**	**Терапия для пациентов группы высокого риска**
< 3 мес	любой	1/3 редукции	кг	не проводится, курс IVA
3-6 мес	любой	1/3 редукции	кг	индивидуальный подход
6-12 мес ИЛИ ≤ 10 кг		1/3 редукции	$м^2$	проводится
> 12 мес И > 10 кг		не редуцируют	$м^2$	проводится

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

IV. <u>Терапия пациентов для группы с инициальным метастазированием</u>

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

Операция: Хирургические меры должны соответствовать инструкциям для локализованных мягкотканных 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: Пациенты получают химиотерапию, включающую препараты ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, эпирубицин, этопозид. Один цикл состоит из 1 курса I^3VA (таблица 23), за которым следуют

CEV(таблица 24) и I^3VE (таблица 25). Пациент получает 3 цикла (9 курсов) в течение 25 недель. За этим следует поддерживающая терапия по схеме винорельбин/циклофосфамид (общая продолжительность терапии 24 недели).

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.

Таблица 23. Курс I3VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна
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	

Таблица 24. Курс CEV

День	Карбоплатин	Эпирубицин	Винкристин
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)

Таблица 25. Курс I3VE

День	Ифосфамид	Винкристин	Этопозид	Месна
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	

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

1) <u>Поддерживающая терапия</u>

Поддерживающая терапия для пациентов группы с инициальным метастазированием проводится не позднее 28 дня от начала 9 курса ПХТ, ее продолжительность составляет 6 месяцев. Поддерживающая терапия состоит 28 дневных курсов терапии с включением циклофосфамида и винорельбина [19]. Циклофосфамид в дозе 25 мг/м2/сут принимается

per os непрерывно с 1 по 28 день, винорельбин вводится в 1,8,15 дни каждого курса в/в в дозе 25 мг/м2. Таким образом, суммарно за 6 месяцев будет проведено 6 курсов ПХТ.

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - B)

3.3 Локальный контроль

1) Хирургическое лечение

Основная цель проведения хирургического лечения является радикальное удаление опухоли без макро- и микроскопически определяемой остаточной опухоли без проведения калечащих операций [1,11,20]. Последний пункт является крайней важным, поскольку если радикальная операция требует проведения калечащего хирургического вмешательства, то предпочтение отдается неоадъювантной химиотерапии. Для пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей настоятельно рекомендуется избегать инициальной операции с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (R1). Это позволяет проводить оценку ответа на 3 курса химиотерапии на 9 неделе лечения и является дополнительным фактором, позволяющим стратифицировать пациентов для проведения локального контроля опухоли (лучевая терапия, отсроченная операция, вид послеоперационной химиотерапии).

R0 – радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли.

R1 – краевая резекция, микроскопически остаточная опухоль

R2 – неполное удаление опухоли, макроскопически остаточная опухоль

2) Лучевая терапия

Лучевая терапия проводится с 9-12 неделю терапии. Перенос терапии на более ранний срок возможен в исключительных случаях, например, при компрессии опухолью спинного мозга или поражении черепно-мозговых нервов параменингеально расположенной опухолью, в случае прогрессирования на фоне проведения химиотерапии [21-23].

Необходимо подчеркнуть, что при одновременном проведении химиотерапии на фоне курса лучевой терапии следует избегать использования актиномицина D в виду того, он является радиомиметиком и может усиливать побочные эффекты лучевой терапии. Кроме того, химиотерапия откладывается при вовлечении в поле облучения печени из-за возможности развития венооккклюзионной болезни печени.

Необходимо помнить, о том, что у детей первого года жизни следует избегать проведения лучевой терапии, из-за возможности развития тяжелых отдаленных осложнений данного вида терапии.

Облучение регионарных лимфатических узлов в случае их поражения проводится по тем же принципам, как и для первичной опухоли (таблица 26).

При расчете объема облучения ориентируются на распространенность опухоли до начала терапии, граница безопасных краев составляет 2 см.

Облучение проводится в режиме гиперфракционирования 2 раза в день с интервалом между сеансами лучевой терапии минимум в 6 часов, разовая доза составляет 1,6 Гр, суммарная доза за один день равна 3,2 Гр.

Таблица 26. Показания к проведению лучевой терапии у пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей.

Первичная резекция опухоли
IRS I стадия (R0) лучевая терапия не показана Все пациенты с **благоприятной гистологией** (эмбриональная РМС, даже при вовлечении лимфоузлов, но при условии их радикального удаления) и **неблагоприятной гистологией** без поражения лимфоузлов в случае проведения радикального удаления опухоли с негативными краями резекции.
IRS II стадия (R1) – лучевая терапия 44,8 Гр Все пациенты с микроскопически остаточной опухолью (R1) после первичной резекции опухоли (стадия II по IRS) с **благоприятной или неблагоприятной гистологией** получают лучевую терапию в дозе 44,8 Гр. У детей в возрасте до 3 лет с **благоприятной гистологией** опухоли доза лучевой терапии может быть редуцирована до 32 Гр.
Инициальная биопсия или наличие макроскопически остаточной опухоли IRS III стадия (R2)
Лучевая терапия не показана Пациенты с **благоприятной гистологией** опухоли, у которых инициально радикально удаление опухоли проведено не было, но консилиум пришел к мнению, что у ребенка возможно проведение отсроченной радикальной операции (R0) на 9-12 неделе терапии. При гистологическом подтверждении радикальности операции (R0) лучевая терапия не проводится. Во всех других случаях проводится предоперационная лучевая терапия.
Предоперационная лучевая терапия 32 Гр Пациенты с **благоприятной гистологией** опухоли (эмбриональная РМС [N0, N1]), объемом сокращения опухоли > 2/3 по данным обследования на 9 неделе терапии (хороший/полный ответ), у которых предоперационная лучевая терапия будет способствовать проведению успешной second-look операции получают предоперационную лучевую терапию в дозе **32 Гр.**
Предоперационная лучевая терапия 44,8 Гр Пациенты с **благоприятной гистологией** опухоли (эмбриональная РМС [N0, N1]), объемом сокращения опухоли > 1/3, но < 2/3 по данным обследования на 9 неделе терапии (плохой ответ), а также пациенты с **неблагоприятной гистологией** опухоли объемом сокращения опухоли > 2/3 по данным обследования на 9 неделе терапии (хороший/полный ответ), у которых предоперационная лучевая терапия будет способствовать проведению успешной second-look операции получают

предоперационную лучевую терапию в дозе **44,8 Гр.** У пациентов с **неблагоприятной гистологией** опухоли, объемом сокращения опухоли > 1/3, но < 2/3 по данным обследования на 9 неделе терапии (плохой ответ), вопрос о последовательно проведения мероприятий локального контроля решается индивидуально (предоперационная лучевая терапия или радикальная операция).
Послеоперационная лучевая терапия 44,8 Гр Все пациенты с вторичным нерадикальным удалением опухоли (R1) с наличием микроскопически остаточной опухоли, которые оперировались без проведения предоперационной лучевой терапии в связи с предположением о возможности проведения радиальной операции, подвергаются лучевой терапии в дозе **44,8 Гр.** Все пациенты с **неблагоприятной гистологией** опухоли и вторичным радикальным удалением опухоли (R0) без предшествующей предоперационной лучевой терапии облучаются в дозе **44,8 Гр.**

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

3.4 Интратекальная терапия

Пациентам с параменингеальным расположением опухоли и поражением ЦНС (наличие опухолевых клеток в ликворе) проводится интратекальная терапия 1 раз в неделю под контролем ликворограммы. Необходимо помнить о возможности усиления токсичности интратекально вводимых препаратов при одновременном проведении лучевой терапии (таблица 27).

Таблица 27. Дозы препаратов для интратекального введения.

Возраст	Цитозар (мг)	Метотрексат (мг)	Преднизолон (мг)
< 1	16	6	4
≥1 и < 2	20	8	6
≥ 2 и < 3	26	10	8
≥ 3	30	12	10

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

3.5 Терапия второй линии

Терапии второй линии подлежат пациенты, не ответившие на терапию первой линии (таблица 28). К ним относятся больные с объемом сокращения опухоли после первых 3 курсов химиотерапии менее 50%, пациенты с прогрессированием на фоне терапии, и больные, у которых не отмечено изменений со стороны размеров опухоли (стабилизация

процесса). Терапия пациентов данной группы включает проведение курсов химиотерапии по схеме карбоплатин/этопозид (таблица 29), ифосфамид/этопозид (таблица 30), карбоплатин/циклофосфамид (таблица 31) (рис.1).

Критерии начала курсов терапии второй линии, такие же как при терапии первой линии.

Таблица 28. Предложение по лечению пациентов с неудовлетворительным ответом на инициальную химиотерапию или с рецидивом

<table>
<tr><th>Проведенная ПХТ</th><th colspan="2">ПХТ второй линии</th></tr>
<tr><td>VA</td><td colspan="2">VAIA III</td></tr>
<tr><td>IVA</td><td>CEVAIE или VAIA III</td><td rowspan="3">ПХТ 2 линии терапии</td></tr>
<tr><td>VAIA</td><td>ПХТ второй линии или CEVAIE при ответе < 50%</td></tr>
<tr><td colspan="2">CEVAIE</td></tr>
</table>

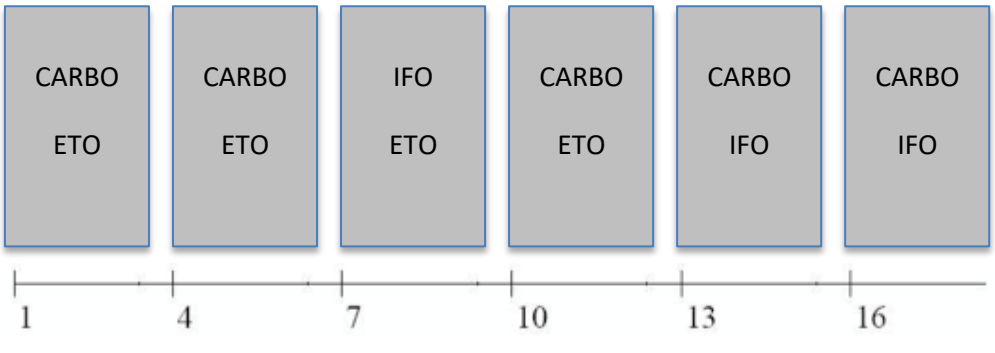


Рис. 1. Схема терапии второй линии.

Таблица 29. Курс карбоплатин/этопозид

День	**Этопозид**	**Карбоплатин**
1	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час
2	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час
3	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час
4	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час
Суммарная доза препаратов за курс	600 мг/м^2	600 мг/м^2

Таблица 30. Курс ифосфамид/этопозид

День	**Этопозид**	**Ифосфамид**	**Уромитексан**
1	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
2	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
3	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут

4	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
5			3000 мг/м^2/сут
6			3000 мг/м^2/сут
Суммарная доза препаратов за курс	600 мг/м^2	8000 мг/м^2	

Таблица 31. Курс карбоплатин/ифосфамид

День	**Карбоплатин**	**Ифосфамид**	**Уромитексан**
1	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
2	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
3	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
4	150 мг/м^2/сут в/в за 1 час	2000 мг/м^2/сут в/в за 1 час	3000 мг/м^2/сут
5			3000 мг/м^2/сут
6			3000 мг/м^2/сут
Суммарная доза препаратов за курс	600 мг/м^2	8000 мг/м^2	

Уровень убедительности рекомендаций - 2 (уровень достоверности доказательств - В)

4. Реабилитация

Реабилитация представляет собой неотъемлемую часть лечебного процесса у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями.

Реабилитация включает в себя комплекс мероприятий, направленных на восстановление хорошего самочувствия и трудоспособности больного (восстановительная реабилитация), повышение качества его жизни, социальную адаптацию и максимально возможное продление жизни с избавлением от боли (паллиативная реабилитация).

Правильно подобранный курс реабилитации позволит пациенту вернуться к полноценной жизни и/или продолжить программную терапию.

Курс реабилитационных мероприятий разрабатывается индивидуально — с учетом состояния пациента, его функциональных возможностей и мотивации. Такие методы, как физиотерапия, акупунктура, лечебная физкультура и т.д., способствуют заметному восстановлению двигательной активности и устранению наиболее распространенных нежелательных последствий терапии ЗНО.

Немаловажную роль играет и психологическая работа с пациентом и его родителями или ухаживающим за ним персоналом. Вне зависимости от результатов лечения, они могут чувствовать себя подавленно, потерять интерес к прежним увлечениям. Больные, перенесшие удаление пораженных опухолью органов, практически всегда страдают из-за осознания изменений, произошедших с их телом. Особенно, если последствием операции стали рубцы или другие видимые эстетические дефекты. Родители и/или ухаживающий персонал психологически истощены уходом за близким человеком и страхом за его жизнь, потому также нуждаются в профессиональной помощи.

Крайне важным аспектом реабилитации, особенно после лечения, включающего хирургическое вмешательство и зачастую приводящего к инвалидизации, является помощь в адаптации больных к самостоятельной жизни. Важно оценить степень функциональных нарушений и разработать индивидуальные упражнения или особых приспособлений, которые могут понадобиться больному после завершения курса реабилитации.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

После специального лечения по поводу СМТ рекомендуется диспансерное наблюдение у участкового педиатра и детского онколога по месту жительства и выполнение контрольных обследований в установленные сроки (таблица 31).

Таблица 31. Обследование пациентов с саркомой мягких тканей после окончания терапии.

	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	> 5 лет
Клинический осмотр	1 раз в 3 месяца (в 1,5 мес.)*	1 раз в 3 месяца	1 раз в год (в 6 мес.)*	1 раз в год (в 6 мес.)*	1 раз в год (в 6 мес.)*	1 раз в год
ОАК	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Б\х анализ крови	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ОАМ	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Клиренс по	1 раз в 3	1 раз в 3	1 раз в	1 раз в	1 раз в	1 раз в год

эндогенному креатинину	месяца	месяца	год	год	год	
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
КТ\МРТ с КУ пораженной области и лимфоузлов	1 раз в 3 месяца (в 1,5 мес.)*	1 раз в 6 месяцев (в 3 мес.)*	1 раз в год (в 6 мес.)*	1 раз в год (в 6 мес.)*	1 раз в год (в 6 мес.)*	По показаниям, max. 1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год	-	-
КТ органов грудной клетки[1]	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в 2 года
Сцинтиграфия костей скелета[2]	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ\ЭХО-КГ	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год[5]
Аудиометрия	Ежегодно после терапии карбоплатином или контроль при патологии.					
Перцентили[3]	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Эндокринологическое обследование[4]	При патологическом состоянии в период пубертата.					
Спермограмма	При особенностях в периоде полового созревания					

[1] при эмбриональной RMS I-II стадии достаточно 1 раз в год. После 5 лет наблюдения – необязательно.
[2] при эмбриональной RMS I-II стадии сцинтиграфия необязательна.
[3] Рентген левой кисти для определения костного возраста при особенностях
[4] Исследование крови на гормоны: Половые гормоны: (однократно или при патологическом состоянии в период полового созревания) ЛГ, ФСГ, пролактин, у мальчиков дополнительно тестостерон, у девочек эстрадиол (циклическая зависимость), при необходимости стимуляционный тест.
Гормоны щитовидной железы: (после лучевой терапии в области грудной клетки и\или шеи 1 раз в год) связанный Т3, свободный Т4, тиреотропный гормон.
[5] После 10 лет наблюдения при отсутствие патологии 1 раз в 2 года, в противном случае дальше 1 раз в год.

6. Организация медицинской помощи

6.1 Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	1. Этап диагностики		
1	Выполнен осмотр детским онкологом	B	3
2	Выполнен забор крови и мочи для проведения лабораторного исследования	B	3
3	Выполнено гистологическое исследование ткани первичной опухоли и/или метастатического очага	A	2
4	Выполнена анатомическая визуализация пораженной области (магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением)	B	3
5	Выполнена рентгенография пораженной области в 2-х проекциях	B	3
6	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	B	3
7	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.	B	3
8	Выполнено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов	B	3
9	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	B	3
10	Выполнены осмотры невролога, окулиста и др.специалистов	B	3
11	Выполнена остеосцинтиграфия с бисфосфонатами, меченными ^{99}Тс	B	3
12	Выполнена оценка функции внутренних органов (ЭхоКГ, ЭКГ, вызванные зрительные и слуховые потенциалы)	B	3
13	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из 4 точек	B	2
14	Выполнено молекулярно-генетическое исследование	A	2
15	Выполнено цитологическое исследование ликвора	B	2
	2. Этап лечения		
16	Выполнена риск-стратификация пациента в группу риска	B	2

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
17	Обеспечен венозный доступ перед проведением курса полихимиотерапии (порт-система, центральный венозный катетер)	B	2
18	Выполнен забор крови и мочи для проведения лабораторного исследования перед каждым курсом полихимиотерапии, оперативным вмешательством и лучевой терапии	B	3
19	Выполнена оценка функции внутренних органов (ЭхоКГ, ЭКГ)	B	3
20	Выполнена повторная визуализация первичной локализации опухоли (магнитно-резонансная томография/компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением) после 3 курса полихимиотерапии, перед операцией, лучевой терапией	B	3
21	Выполнена компьютерная томография/рентгенография органов грудной клетки после 3 курса полихимиотерапии, операцией, лучевой терапией	B	3
22	Выполнено гистологическое исследование ткани опухоли и/или метастатического очага после second-look операции	A	2
23	Выполнена анатомическая визуализация пораженной области (магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением) после завершения программной терапии	B	3
24	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек после завершения программной терапии	B	3
25	Выполнена компьютерная томография/рентгенография органов грудной клетки после завершения программной терапии	B	3
26	Выполнены осмотры невролога, окулиста и др.специалистов после завершения программной терапии	B	3
27	Выполнена остеосцинтиграфия с бисфосфонатами, меченными ^{99}Tc после завершения программной терапии (при инициальном наличии очагов накопления радиофармпрепарата)	B	3
28	Выполнена оценка функции внутренних органов (ЭхоКГ, ЭКГ, вызванные зрительные и слуховые потенциалы) после завершения программной терапии	B	3
29	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из 4 точек после завершения программной терапии	B	2

7. Список литературы

1. Miller RW, Young JL, Jr, Novakovic B. Childhood cancer. Cancer. 1995;75:395–405
2. Carli M, Cecchetto G., Sotti G., Alaggio R., Stevens MCG. (2004) Soft Tissue Sarcomas In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (Eds), London. Arnold, 339- 370
3. Carroll W, Finlay J. Cancer in Children and Adolescents. In: Edition 1. Jones & Bartlett Publishers 2009
4. Ladenstein R, O. Hartmann, E Koscielniak T. Philip (2004) Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (eds). London Arnold, 538-569
5. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jurgens H, Gadner H, Herbst M, Klingebiel T, Schmidt BF, Morgan M, Knietig R, Treuner J (1999) Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. J Clin Oncol.17:3706-3719
6. Carroll W, Finlay J. Cancer in Children and Adolescents. In: Edition 1. Jones & Bartlett Publishers 2009
7. Oberlin O, Rey A, Sanchez de Toledo J, Martelli H, Jenney ME, Scopinaro M, Bergeron C, Merks JH, Bouvet N, Ellershaw C, Kelsey A, Spooner D, Stevens MC. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2457-65
8. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. Cancer. 2014;120:1763–1774.
9. Sultan I, Casanova M, Al-Jumaily U, Meazza C, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in the first year of life. Eur J Cancer. 2010 Sep;46(13):2449-56
10. Ray A, Huh WW. Current state-of-the-art systemic therapy for pediatric soft tissue sarcomas. Curr Oncol Rep. 2012;14(4):311–9.
11. Borinstein SC, Steppan D, Hayashi M, Loeb DM, Isakoff MS, Binitie O, Brohl AS, Bridge JA, Stavas M, Shinohara ET, Meyer WH, Reed DR, Wagner LM. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2017 Feb;65(2).
12. Stevens MC. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: The cost of cure. Lancet Oncol. 2005 Feb;6(2):77-84. Review.

13. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol. 1995; 13:610–30.
14. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol. 1995; 13:610–30.
15. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer. 1993 Mar 1;71(5):1904-22.
16. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, Treuner J, Gadner H, Marky I, Kazanowska B, Koscielniak E (2008) Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy. Report of the HD CWS-96 trial. Ped Blood Cancer in print
17. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS (2001) Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol.;19:3091-3102
18. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma – a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol 2003; 21: 78-84
19. Minard-Colin V, Ichante JL, Nguyen L, et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – a report from the Societe Francaise des Cancers et leucemies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). Eur J Cancer 2012; 48: 2409-16
20. Rodeberg DA, Paidas CN, Lobe TL, et al. Surgical principles for children/adolescents with newly diagnosed rhabdomysarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Childrens Oncology Group. Saroma. 2002, 6:111-122.
21. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, et al. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83:720–6.
22. Puri DR, Wexler LH, Meyers PA, La Quaglia MP, Healey JH, Wolden SL. The challenging role of radiation therapy for very young children with rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65:1177–84.
23. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, et al. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83:720–6.

24. Rodeberg DA, Garcia-Henriquez N, Lyden ER, Davicioni E, Parham DM, Skapek SX, Hayes-Jordan AA, Donaldson SS, Brown KL, Triche TJ, Meyer WH, Hawkins DS. Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1304-11.
25. Cullinane C.J, Burchill SA, Squire JA, O`Leary JJ, Lewis IJ (2003), Paediatric Cancer, Molecular Biology and Pathology, Oxford University Press
26. Williamson D, Missiaglia E, de Reynies A, et al. Fusion genenegative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2010;28(13):2151–2158.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Варфоломеева Светлана Рафаэлевна,** профессор, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора - директор института управления и трансляционной медицины ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России
2. **Качанов Денис Юрьевич,** доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России
3. **Сергеева Татьяна Валерьевна,** врач детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России

Все члены рабочей группы являются членами Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО)

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи – детские онкологи;
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Уровни достоверности доказательности

Уровень достоверности	**Тип данных**
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	**Основание рекомендации**
1	Наиболее достоверные доказательства: систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Порядок обновления клинических рекомендаций: клинические рекомендации обновляются каждые 3 года

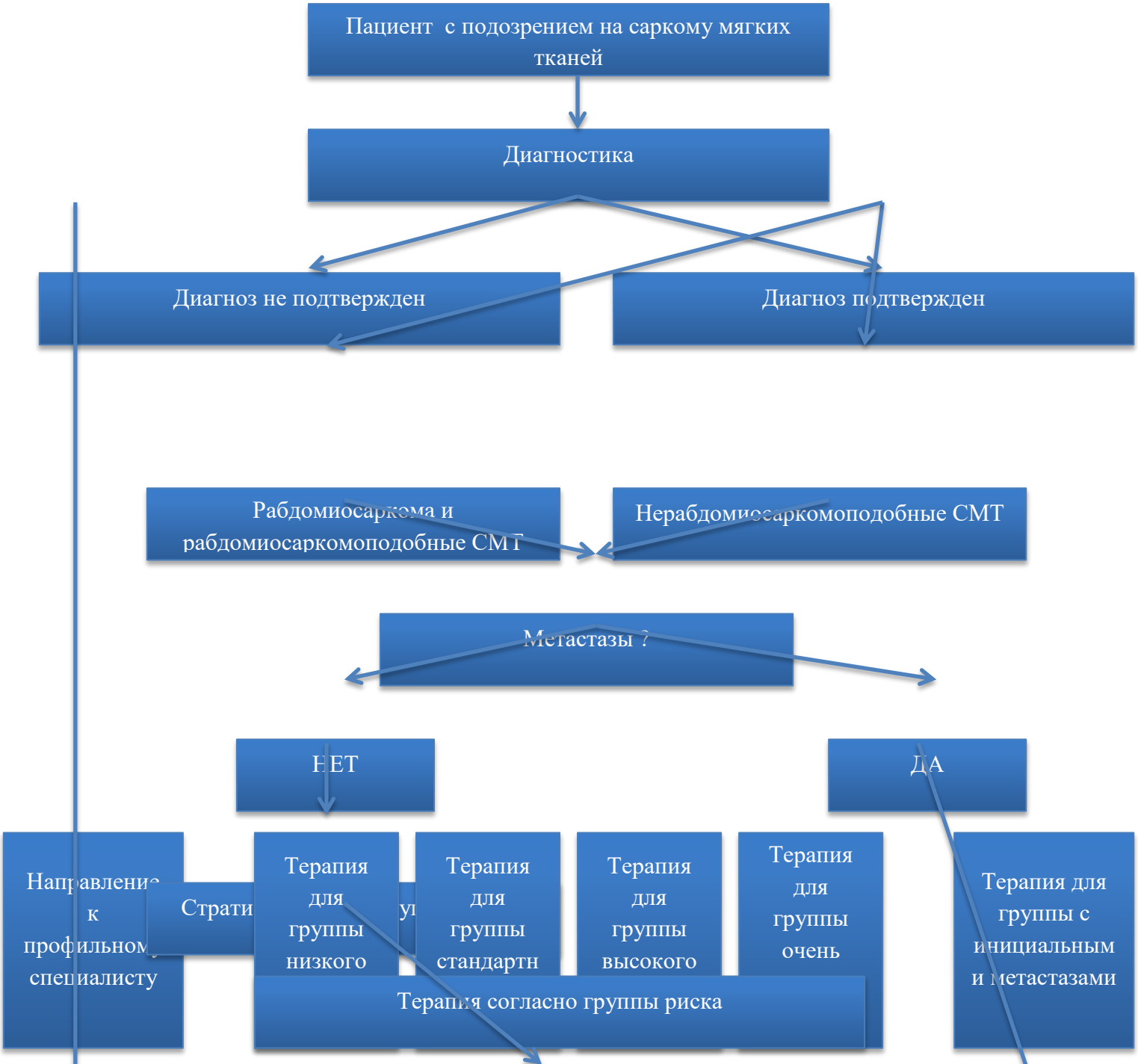
Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
2. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»
3. Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 20 февраля 2006гю №95 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от

06.02.2012 №89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882). Изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 апреля 2008г. № 24

4. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

Приложение Б1. Алгоритмы действия врача



Приложение Б2. Терапия пациентов с РМС.

Диагноз РМС

- Гистологически верифицированный диагноз РМС
- Возраст < 21 лет (до 20 лет 364 дней)

Есть ли признаки отдаленных метастазов?

ДА

Терапия для пациентов с инициальными метастазами

НЕТ

Группа низкого риска	Группа стандартного риска	Группа высокого риска	Группа очень высокого риска
Подгруппа A: 4 VA	**Подгруппа B:** 4 IVA + 5 VA 2 **Подгруппа C:** 5 IVA + 4 VA 2 **Подгруппа D:** 9 IVA	**Подгруппы E, F, G:** 9 IVA	**Подгруппа H:** VAIA III (IVAd, чередуя с IVA, – 6 курсов, затем 3 курса IVA)

Местное лечение: Только операция.	**Местное лечение**: Операция ± ЛТ. **Обратите внимание на тайминг**!	**Местное лечение**: Операция ± ЛТ. **Обратите внимание на тайминг**!	**Местное лечение**: Операция ± ЛТ. **Обратите внимание на тайминг**!

Приложение Б3. Терапия пациентов с нерабдомиосаркомоподобными саркомами.

ПХТ	Группа риска	Лучевая терапия
НЕ проводится	Низкий	НЕ проводится
НЕ проводится	Стандартный	44,8 Гр[1] 50,4 Гр[2]
VAIA III	Высокий	44,8 Гр[1] 50,4 Гр[2]

[1]Доза для гиперфракционированного ускоренного облучения.
[2]Доза для обычного фракционированного облучения.

Для пациентов с метастазами – терапия для группы пациентов с инициальным метастазированием.

Приложение Г1. Оценка токсичности

Степень	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Общее состояние	Нормальная активность	Незначительно нарушено	Значительное нарушение активности (например, не посещает школу)	Прикован к постели	Критическое состояние	Смерть
Аллергические реакции						
Аллергия	Нет	Транзиторная сыпь, лекарственная лихорадка < 38	Сыпь, крапивница, диспноэ, лекарственная лихорадка >	Симптоматический бронхоспазм с или без крапивницы,	Анафилаксия	Смерть

			38	парентеральное введение препаратов, ангионевротический отек, гипотензия		
Гематологическая токсичность						
Гемоглобин (г/л)	Норма (N)	100 <N	80 - <100	65 - < 80	<65	Смерть
Лейкоциты (10^9/л)	> 4.0 (или ≥ N)	3.0 - < N	2.0 - < 3.0	1.0 - < 2.0	< 1.0	Смерть
Гранулоциты (10^9/л)	≥2.0	1.5 - < N	1.0 - < 1.5	0.5 - < 1.0	< 0.5	Смерть
Тромбоциты (10^9/л)	≥100	75 - < N	50 - < 75	25 - < 50	< 25	Смерть
Инфекционные осложнения						
Инфекция	Нет	Легкая	Средней тяжести, негативные посевы, в/в антибиотики	Тяжелая инфекция, микробиологическая верификация, в/в антибиотики	Жизнеугрожающая инфекция (напр., гипотензия, септический шок)	Смерть
Лихорадка	< 38	38 - 39	> 39 - 40	>40 < 24 ч	>40 ≥ 24 ч	Смерть
Гастроинтестинальная токсичность						
Тошнота	Нет	Достаточный прием пищи	Может есть, прием пищи ограничен	Практические не принимает пищу	ПЭП, жизнеугрожающее состояние	Смерть
Рвота (эпизоды/24 ч)	Нет	1	2-5	> 6	ПЭП, жизнеугрожающее состояние	Смерть
Стоматит/мукозит	Нет	Безболезненные эрозии, эритема, минимальный дискомфорт	Болезненные эритема/язвы, возможен прием пищи, очаговое поражение слизистой, может требоваться обезболивание	Болезненные эритема/язвы, прием пищи невозможен, значительное поражение слизистой, требующее обезболивания	ПЭП из-за стоматита, жизнеугрожающее состояние	Смерть
Диарея (стул/день)	Не изменился	< 4 раз чаще обычной кратности	На 4-6 раз чаще обычной кратности, инфузионная терапия < 24 ч	На ≥7 раз чаще обычной кратности, инфузионная терапия > 24 ч, госпитализац	Жизнеугрожающее состояние (напр., гемодинамические нарушения)	Смерть

				ия		
Колит	Нет	Бессимптомный, только гистологические или рентгенологические признаки	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Боли в животе, лихорадка, перитонеальные симптомы, нарушение моторики (илеус)	Жизнеугрожающие симптомы (перфорация, некроз, токсический мегаколон, кровотечение, ишемия)	
Запоры	Нет	Не постоянные и перемежающиеся запоры, иногда прием слабительных	Персистирующие симптомы, требующие постоянно приема слабительных или клизм	Симптомы, нарушающие обычную дневную активность, запоры, требующие мануальной эвакуации	Жизнеугрожающие симптомы (непроходимость, токсический мегаколон)	Смерть
Печеночная токсичность						
Билирубин	N	> N - 1.5xN	> 1.5 - 3.0xN	> 3.0 - 10.0 xN	> 10.0 x N	Смерть
АСТ	N	> N - 2.5xN	> 2.5 - 5.0xN	> 5.0 - 20.0xN	> 20.0 x N	Смерть
Почечная токсичность						
Креатинин	N	> N - 1.5xN	> 1.5 - 3.0xN	> 3.0 - 6.0xN	> 6.0	Смерть
Протеинурия (г/24 ч)	N	< 1	1 -3.5	> 3.5	Нефротический синдром	Смерть
Гематурия/ гемоглобинурия	N	Да				Смерть
Клиренс по креатинину (мл/мин/1,73 $м^2$)	≥ 90	60-89	40-59	20-39	≤19	Смерть
Тубулярная токсичность						Смерть
Кардиотоксичность						
Аритмии	Норма	Легкая дисфункция (асимптомати-ческая)	Средней тяжести (не требует терапии)	Тяжелая (требует терапии)	Жизнеугро-жающая, инвалидизация	Смерть
Сердечная функция	Норма	Асимптоматическая, в покое EF < 50-60%, SF <24-30%	Асимптоматическая, EF < 40-50%, SF 15-24%	Симптоматическая, ответ на терапию, EF < 20-40%, SF < 15%	Тяжелая, рефрактерная застойная сердечная недостаточность или	Смерть

					потребность в интубации	
Неврологическая токсичность						
Нейротоксичность центральная	Нет	Транзиторное нарушение сознания	Не влияет на обычную дневную активность	Влияет на обычную дневную активность	Жизнеугрожающие симтомы, инвалидизаци (кома)	Смерть
Нейротоксичность периферическая	Нет	Парестезии, легкая субъективная слабость	Тяжелые парестезии, легкая слабость, не влияет на обычную дневную активность	Невыносимая тяжелая слабость, влияет на обычную дневную активность	Жизнеугрожающие симтомы, инвалидизаци (паралич)	Смерть
Ототоксичность	Нет	Изменение порога или потеря 15-25 дБ при 2 последовательных тестах	Изменение порога или потеря >25-90 дБ при 2 последовательных тестах	Потеря слуха, требующая терапевтического вмешательства, в том числе слуховых аппаратов (например, двухсторонее нарушение слуха с речевых частотах ≥ 20 дБ; ≥ 30 дБ одностороннее снижение слуха; необходимость дополнительных речевых занятий)	Аудиологические показния ля кохлеарного импланта, речевые занятия	
Другое						

*N-нормальное значение показателя, принятое в лаборатории лечебного учреждения

Приложение Г2. Классификация острого эметогенного потенциала противоопухолевых препаратов, назначаемых внутривенно в качестве монотерапии

Высокий эметогенный потенциал (частота рвоты > 90% при отсутствии профилактики)

Карбоплатин Кармустин > 250 мг/м^2 Цисплатин Циклофосфан >1 г/м^2	Дакарбазин Актиномицин Д (космеген) Метотрексат >12г/м^2 Тиотепа >300 мг/м^2
Средний эметогенный потенциал (частота рвоты 30-90% при отсутствии профилактики)	
Бусульфан Кармустин < 250 мг/м^2 Циклофосфан < 1 г/м^2 Циклофосфан (перорально) Даунорубицин Доксорубицин Эпирубицин Идарубицин Этопозид (перорально)	Ифосфамид Иматиниб (перорально) Иринотекан Ломустин Мелфалан > 25 мг/м^2 Метотрексат >250 мг/м^2 < 12 г/м^2 Темозоламид (перорально) Винорельбин (пероральныо) Оксалиплатин > 75 мг/м^2
Низкий эметогенный потенциал (частота рвоты 10-30% при отсутствии профилактики)	
Бусульфан (перорально) Капецитабин Доцетаксел Доксорубицин (липосомальный) Этопозид 5-фторурацил Гемцитабин	Метотрексат > 50 мг/м^2 < 250 мг/м^2 Митомицин Митоксантрон Паклитаксел Тиотепа < 300 мг/м^2 Топотекан Вориностат
Минимальный эметогенный потенциал (частота рвоты <10% при отсутствии профилактики)	
Альфа интерферон Бевацизумаб Блеомицин Цитуксимаб Децитабин Мелфалан (перорально в низких дозах) Метотрексат <50 мг/м^2	Сорафениб Сунитиниб Темсиролимус Винбластин Винкристин Виндезин Винорельбин