

МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

SIOP

**SIOPEL-3
ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ**

ГЕПАТОБЛАСТОМА И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА
--

Начало исследования: 1 июня 1998

Окончательная версия: пожалуйста, уничтожьте все предыдущие черновые варианты

Центр данных UKCCSG
Университет Лестера
Кафедра эпидемиологии и общественного здравоохранения
22-28 Принцесс Род Вест
Лестер. LE1 6TP
(Тел.: +44 116 2525466 или +44 116 2523280 - автоответчик)
(Факс: + 44 116 2523281)

Совместно с Швейцарским Институтом Прикладных Научных Исследований Рака
Координационный центр

2.0 ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ	4
3.0 ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ - ПОЛОЖЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ	4
3.1 Дизайн исследования	4
3.2 Положения исследования	6
4.0 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТЕГОРИЙ РИСКА	9
5.0 СИСТЕМА ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ (PRETEXT)	9
5.1 Общие положения	9
5.2 Рентгенологические исследования, необходимые для определения точной стадии заболевания у пациентов	13
5.3 Рекомендации по рентгенологическим исследованиям	13
6.0 КРИТЕРИИ ОТБОРА И РЕГИСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ	15
6.1 Общие указания	15
6.2 Критерии отбора	15
6.3 Регистрация пациентов	19
6.4 Процедуры рандомизации (только для пациентов «стандартного риска»)	20
6.5 Материалы, необходимые для окончательной оценки состояния пациента	20
6.6 Процедуры для центрального экспресс-анализа данных радиологического обследования	20
7.0 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ	21
7.1 Биопсия перед проведением лечения	21
7.2 Отложенная операция – общие рекомендации	22
7.3 Ортотопическая трансплантация печени (ОТП)	23
7.4 Микроскопическое остаточное заболевание	26
7.5 Хирургическое лечение легочных метастазов	27
8.0 ИНФОРМАЦИЯ ПО ГИСТОЛОГИИ	27
8.1 Общие указания	27
8.2 Централизация гистологического материала	29
ГЕПАТОБЛАСТОМА «СТАНДАРТНОГО РИСКА»	31
С.Р. 1.0 ОПРЕДЕЛЕНИЕ	32
С.Р. 2.0 Критерии отбора пациентов для участия в исследовании	32
С.Р. 2.1 Критерии пригодности пациента для рандомизации	32
С.Р. 3.0 Дизайн исследования – Рандомизация	33
С.Р. 3.1 Схема лечения А – PLADO – обзор плана лечения по схеме А.	33
С.Р. 3.2 Схема В – только CDDP – Обзор плана лечения по Схеме В	36
С.Р. 3.3 Остаточное заболевание после прекращения терапии	36
С.Р. 4.0 – РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХИМИОТЕРАПИИ	37
С.Р. 4.1 Начальная доза CDDP	37
С.Р. 4.2 Схема А – PLADO	37
С.Р. 4.3 Схема В – только CDDP	41
С.Р. 5.0 – ТРЕБУЕМАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ	44
С.Р. 6.0 УЧЕТ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ	48
С.Р. 6.1 Критерии/конечные точки результатов	48
С.Р. 6.2 Объем выборки и статистические методы	48
С.Р. 6.3 Промежуточный анализ и Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД)	49
ГЕПАТОБЛАСТОМА “ВЫСОКОГО РИСКА”	49
В.Р. 1.0 ОПРЕДЕЛЕНИЕ	49
В.Р. 2.0 КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ	50
В.Р. 3.0 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	51
В.Р. 3.1. Остаточное заболевание после прекращения терапии	51
В.Р. 3.2. Предложения по лечению пациентов с легочными метастазами	52

В.Р. 4.0 РУКОВОДСТВО ПО ХИМИОТЕРАПИИ	52
В.Р. 4.1. Общие указания по поддерживающей терапии	52
В.Р. 4.2 Дозы, схемы и время введения	53
В.Р. 4.3 Введение лекарственных препаратов	53
В.Р. 4.4. Модификация терапии	54
В.Р. 5.0 НЕОБХОДИМАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ	57
В.Р. 6.0 УЧЕТ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ	62
В.Р. 6.1 Учет статистических данных	62
В.Р. 6.2 Промежуточный анализ и комитет по мониторингу данных	62
ГЕПАТОЦЕЛЛУЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА	63
ГЦК 1.0 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТСКОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (ГЦК)	64

2.0 ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ

Гепатобластома «стандартного риска». Определить, является ли Цисплатин (CDDP) в отдельности столь же эффективным, как и комбинация PLADO Цисплатин (CDDP)/Доксорибицин (DOXO) с точки зрения реакции опухоли на химиотерапию и степени полной резекции, и менее токсичным для детских гепатобластом «стандартного риска». (Сравнение между двумя схемами лечения с точки зрения эффективности будет основано на масштабе резекции (первичная конечная точка), а также степени реакции, общей и бессобытийной выживаемости (вторичная конечная точка – см. также CP 6.1 и CP 6.2).

Гепатобластома и все гепатоцеллюлярные карциномы «высокого риска». Посредством гистологического контроля, оценить, улучшает ли режим интенсивной многокомпонентной химиотерапии, включающий CARBO, CDDP и DOXO, степень реакции на химиотерапию и последующий масштаб резекции у детей с гепатобластомой или ГЦК «высокого риска».

Все гепатобластомы. Продолжить сбор биологического материала, полученного от пациентов с гепатобластомой и их семей с целью оказания содействия фундаментальным исследованиям в области данного редкого опухолевого заболевания.

Другие цели

Другие цели данного исследования включают: (а) улучшение знаний о биологии гепатобластомы, (b) улучшение лечения и (с) улучшение качества жизни для пациентов с гепатобластомой, живущих в течение долгого времени.

Исследование SIOPEL 3 послужит также для дальнейшего утверждения системы оценки распространения опухоли перед лечением (PRETEXT), принятую для предыдущих исследований SIOPEL.

Задачей данного исследования также является оценка осуществимости центрального экспресс-анализа группой экспертов в случае «трудных» пациентов для определения распространения опухоли и операбельности.

В случае пациентов с рецидивом гепатобластомы исследование также ставит целью оценить серию курсов терапии спасения (изначально высокая доза циклофосфида с месной).

В случае пациентов с гепатобластомой, чья первичная опухоль остается нерезектабельной после химиотерапии, исследование также ставит задачу осветить роль трансплантации печени, которая, исходя из предварительных результатов SIOPEL 1, является реалистичным вариантом для пациентов, прошедших тщательный отбор.

3.0 ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ - ПОЛОЖЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ (рис. 1) и СХЕМА (Рис. 2)

3.1 Дизайн исследования

3.1.1 Процедуры диагностики. Все дети в возрасте младше 16 лет с подозрением на первичную опухоль печени, будут проходить диагностическую биопсию (см.

рекомендации по хирургии, Раздел 7.0) Биопсия является обязательной для детей младше 6 месяцев или старше 3 лет, или если у них наблюдается нормальный уровень АФП в сыворотке. В случае ясной клинической картины (напр., возраст между 6 месяцами и 3 годами, солидное опухолевое образование печени, связанное с повышенным значением альфа-фетопротеина в сыворотке и, возможно, с тромбоцитозом) решение по поводу проведения первичной диагностической хирургической биопсии принимается отдельным центром. Однако биопсия настоятельно рекомендуется, если имеются сомнения по поводу диагноза. Если биопсия не проводится, то обязательными условиями для вступления пациентов в данное исследование являются соответствующая визуализация и повышенный уровень АФП в сыворотке (для возраста). На данный момент не должно производиться попыток проведения радикального удаления опухоли. Во время хирургической биопсии должна быть принята к рассмотрению установка центрального венозного катетера, рассчитанного на длительный срок.

3.1.2 Оценка распространения опухоли, проводимая перед лечением - В это же время или вскоре после процедур диагностики должна быть проведена точная предварительная оценка распространения опухоли и назначена определенная категория PRETEXT. (см. раздел 5.0). Все пациенты должны пройти КТ сканирование легких для подтверждения наличия или отсутствия метастатического заболевания и обеспечить отнесение заболевания к соответствующей категории «риска». В случае расхождений между рентгеновским снимком грудной клетки и КТ легких (т.е. отрицательный рентгеновский снимок грудной клетки и положительная КТ легких, можно проконсультироваться с группой экспертов для определения окончательного диагноза (см. раздел 6.6)). После этого каждый пациент будет отнесен к одной из двух категорий риска.

3.1.3 Первый курс химиотерапии - Стратегия всего лечения основана на предоперационной химиотерапии. Все пациенты независимо от категории риска, к которой они были отнесены, начнут терапию с разовой дозы CDDP. В промежутке между первой дозой CDDP и последующим курсом химиотерапии (15 дней) при необходимости группой экспертов может быть проведен центральный обзор первичных данных по распространению опухоли перед лечением. Курс CDDP должен начаться в течение 15 дней с момента постановки диагноза.

3.1.4 Дальнейшее лечение – Дополнительное лечение будет зависеть от категории риска. Пациенты с гепатобластомой «стандартного риска» будут рандомизированы для того, чтобы получать либо схему «PLADO», либо «CDDP отдельно». Пациенты с гепатобластомой «высокого риска» будут продолжать химиотерапию в режиме «Super PLADO».

3.1.5 Отложенная хирургическая операция – В конце предоперационной химиотерапии будет рассматриваться осуществимость окончательной резекции опухоли. В случае «отвечающей» (на химиотерапию) гепатобластомы, которая остается нерезектабельной в конце предоперационной химиотерапии, хирургическая операция может быть отсрочена до окончания полной химиотерапевтической программы.

3.1.6 Послеоперационная химиотерапия – После отсроченной хирургической операции все пациенты будут продолжать ту же химиотерапию, которую они получали перед операцией, если полный курс еще не был завершен, напр., в случае «медленного ответа» (см. 3.1.5).

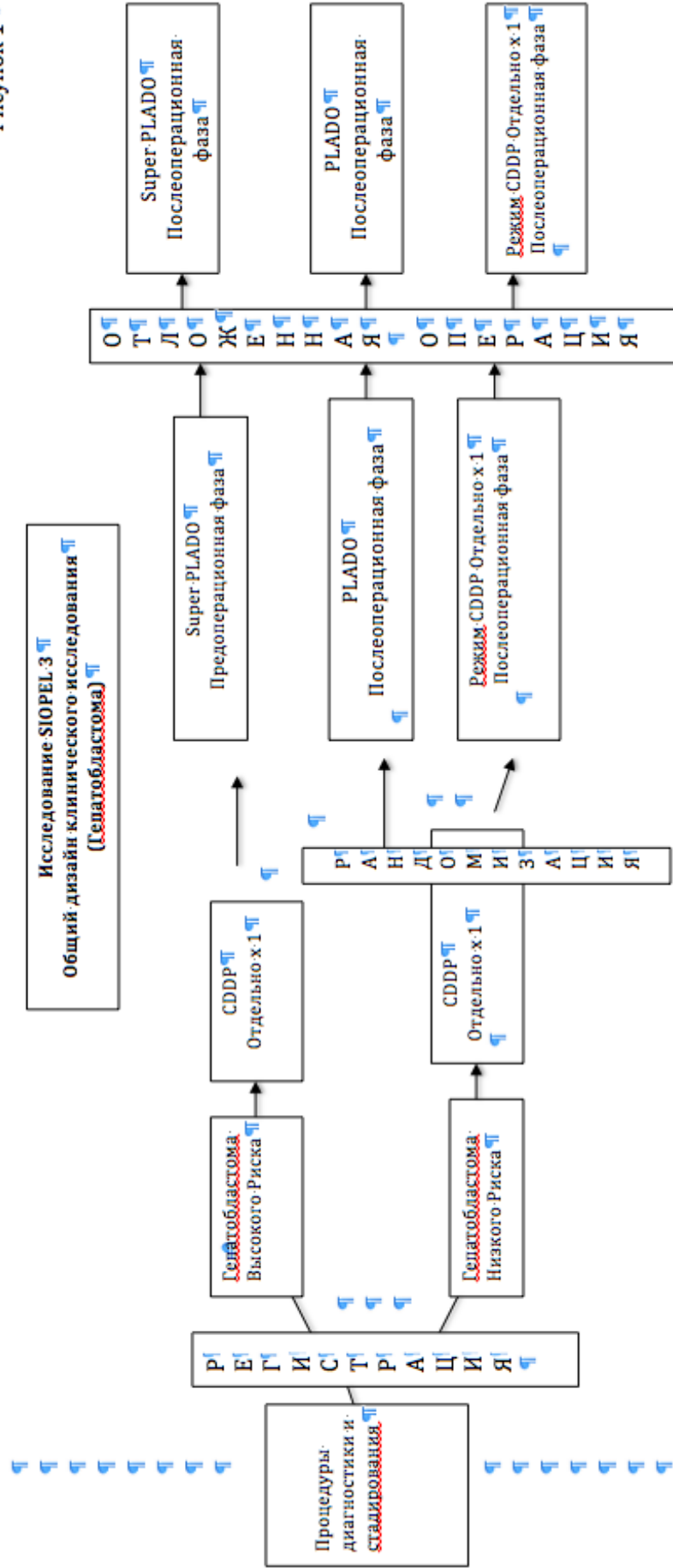
3.2 Положения исследования

Значимость полной резекции опухоли – Только полная резекция опухоли дает реальный шанс на излечение детей с гепатобластомой. В исследовании SIOPEL 1 не выявили долгосрочного полного исчезновения опухоли (полной ремиссии) при лечении одной химиотерапией. Таким образом, конечная цель лечения в исследовании SIOPEL 3- достичь высокого коэффициента полной резекции опухоли. Это также подразумевает, что прежде чем сделать заключение о нерезектабельности опухоли должны быть изучены все варианты. В этом смысле для некоторых случаев ортотопическая трансплантация печени должна рассматриваться в качестве реальной альтернативы. Для центров, которым требуется помощь в принятии окончательного решения по поводу операбельности опухоли и используемой методики, доступна возможность срочной консультации с группой экспертов (включая эксперта по трансплантации) (см. раздел 7.3)

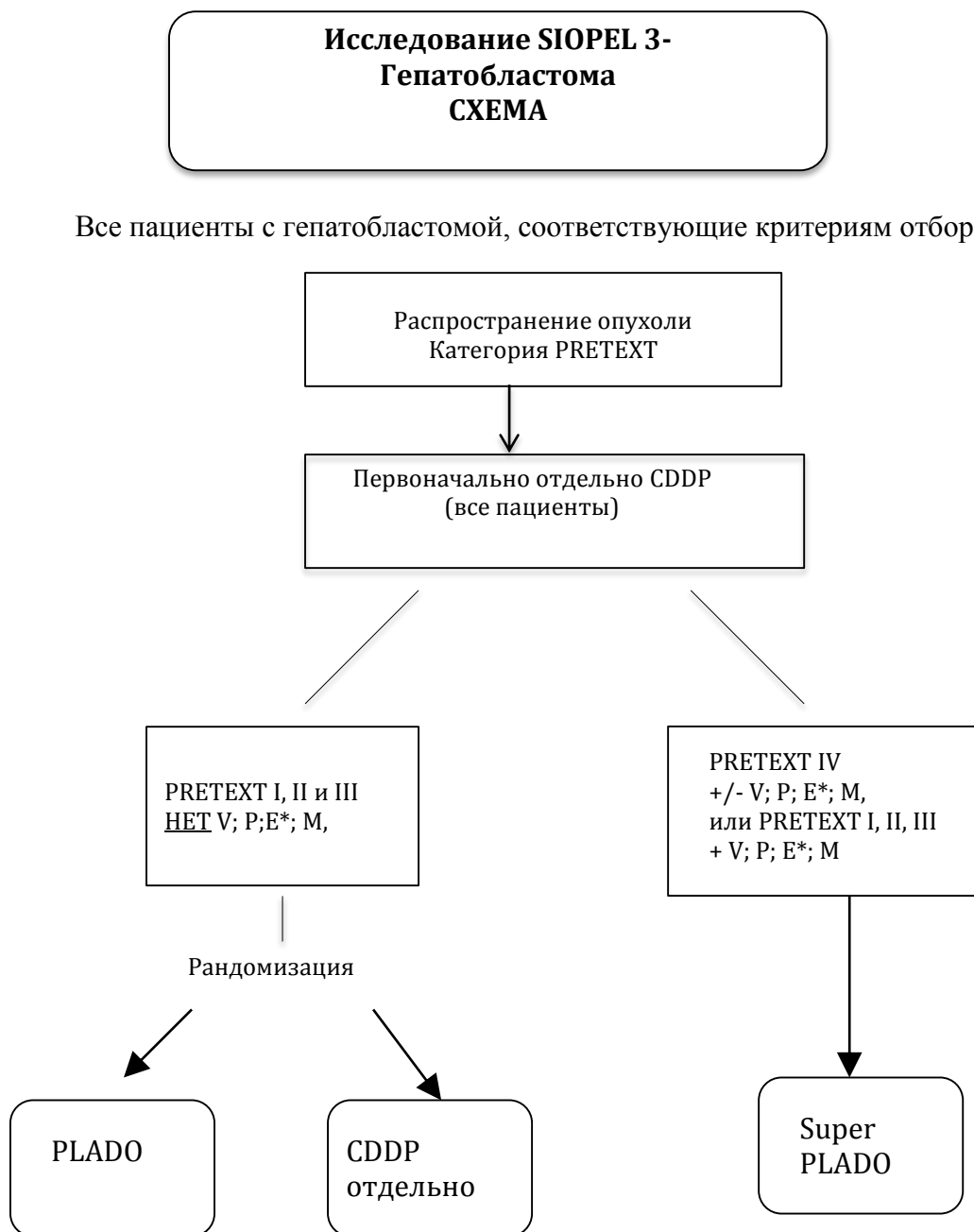
Избегайте слишком большого объема химиотерапии! – Прошлый опыт показал, что продление стандартной химиотерапии сверх запланированного режима лечения является малоэффективным. Другими словами, отсроченная хирургическая операция должна быть проведена в соответствии с расписанием, установленным в протоколе. Маловероятно, что объем химиотерапии свыше общего рекомендуемого числа курсов станет результатом того, что изначально нерезектабельная опухоль станет доступна для резекции, поэтому должны быть рассмотрены другие варианты, включая трансплантацию печени.

Лучевая терапия – Лучевая терапия еще не приобрела решающую роль в лечении гепатобластомы. Таким образом, ее применение крайне ограничено (но см. Приложение V).

Рисунок 1



*В некоторых случаях хирургическая операция может быть Отложена до окончания всей химиотерапии (см. 3.1.5).



Обратите внимание: Увеличенные лимфатические узлы при рентгенологических исследованиях не рассматриваются как причина вступления пациента в исследование опухолей печени высокого риска.

4.0 ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТЕГОРИЙ РИСКА

Гепатобластома «стандартного риска» - пациенты с единичными или многоочаговыми опухолями поражающие не менее 3 долей печени – PRETEXT I, II и III, полностью находящиеся в пределах печени (нет метастазов (т.е., КТ легких отрицательная) - и отсутствие внепеченочных абдоминальных заболеваний, т.е., нет V, P, E, M) - (см. систему оценки распространения опухоли перед лечением - Раздел 5.0).

Гепатобластома "высокого риска" – Опухоли поражают а) все 4 доли печени – PRETEXT IV, и/или б) наличие признаков внепеченочного заболевания (метастазы и/или внепеченочное абдоминальное заболевание, т.е. с одним из V, P, E или M) (см. систему оценки распространения опухоли перед лечением - Раздел 5.0)

Метастазы легких – все «явные» (см. Раздел 5.3 «Грудная клетка») легочные очаги, обнаруженные на рентгеновском снимке грудной клетки и/или снимке КТ легких рассматриваются как метастазы опухоли. Для получения более корректной оценки случаев, при которых возникает расхождение между рентгеновским снимком грудной клетки и КТ легких или другие сложности, рекомендуется срочный центральный рентгенологический анализ.

Примечание: в случае обнаружения нестандартных клинических данных, которые не относятся к вышеуказанным категориям, свяжитесь с координатором (ами) исследования.

5.0 СИСТЕМА ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ (PRETEXT)

5.1 Общие положения

Система, принятая для оценки распространения опухоли перед лечением, была названа PRETEXT. Она была разработана для описания распространения опухоли до какого-либо терапевтического вмешательства. Данная система является принципиально важной для такого исследования, как SIOPEL 3, которое основывается на предоперационной химиотерапии. Она также используется для распределения пациентов по категориям риска («стандартного» и «высокого») (История вопроса и Обоснование исследования - см. Раздел 1.0).

Анатомически и функционально правая и левая части печени отделены (так называемые правая и левая половины печени). Каждая часть разделена на два сектора (section). Левая половина печени состоит из левого латерального сектора (сегменты Куино 2 и 3) и левого медиального сектора (сегменты Куино 4 и левая часть 1). Правая половина печени – из правого заднего сектора (сегменты Куино 6 и 7) и правого медиального сектора (сегменты Куино 5 и 8, а также правая часть 1). (Обратите внимание на тот факт, что на данный момент в соответствии с международным соглашением термин «sector», используемый в исследовании SIOPEL 2, должен быть заменен на термин «section»).

Так как хирургическая резекция является основным прогностическим фактором, здоровые сегменты, которые могут быть сохранены, определяют исход. Задачей PRETEXT является определение анатомических контуров здоровой ткани печени, остающейся после резекции. Оно имеет сугубо описательный характер и получено следующим путем:

- PRETEXT (Рисунок 3)
Число PRETEXT отражает число секторов, не пораженных опухолью (или пораженных):

PRETEXT I три смежных сектора не поражены опухолью, один сектор поражен

PRETEXT II два смежных сектора не поражены, два сектора поражены

PRETEXT III два несмежных сектора или только один сектор не поражены опухолью, во втором случае поражены три сектора.

PRETEXT IV секторы, не пораженные опухолью, отсутствуют, все четыре сектора поражены

(для ознакомления с возможными вариантами см. Рис. 3)

Важно отличать фактическое поражение сегмента от его компрессии. Аналогичное разделение применяется к «распространению» в сосуды (следующий раздел- Распространение).

- Распространение
Степень распространения опухоли за пределы печени также должна быть обозначена*:

«V»: означает «распространение» в полую вену и/или во все три печёночные вены

«P»: означает «распространение» в главную и/или обе (левую и правую) ветви воротной вены

«E»: внепечёночное заболевание, за исключением P и V, является редким и должно быть проверено с помощью биопсии. (Обратите внимание: увеличенные лимфатические узлы на радиологическом исследовании не рассматриваются как причина для вступления пациента в исследование высокого риска.)

«M»: означает наличие отдаленных метастазов

- Несмотря на то, что, строго говоря, только полая и воротная вены находятся за пределами печени, главные венозные ветви также включены в «VP», так как последствия резекции являются аналогичными.
- **Объем** Расчет фактического объема опухоли не повлияет на окончательное распределение опухолей по четырем категориям PRETEXT. Однако эти данные будут собраны для оценки возможного влияния на исход лечения пациента и для того, чтобы как можно точнее отследить ответ опухоли на терапию. Для упрощения вычислений в SIOPEL 3 «объем» будет означать фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров.

Таким образом, определенная группа опухоли будет выражена с учётом:

- Категории PRETEXT I-IV
- Распространение V, P, E и M
- Объем «Объем» будет рассчитываться как фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров.

Когда оценивается распространение опухоли?

Во время терапии наблюдение за ответом опухоли может достаточно точно оцениваться посредством профилактического физического осмотра, регулярных анализов АФП в сыворотке и, возможно, УЗИ брюшной полости. Однако

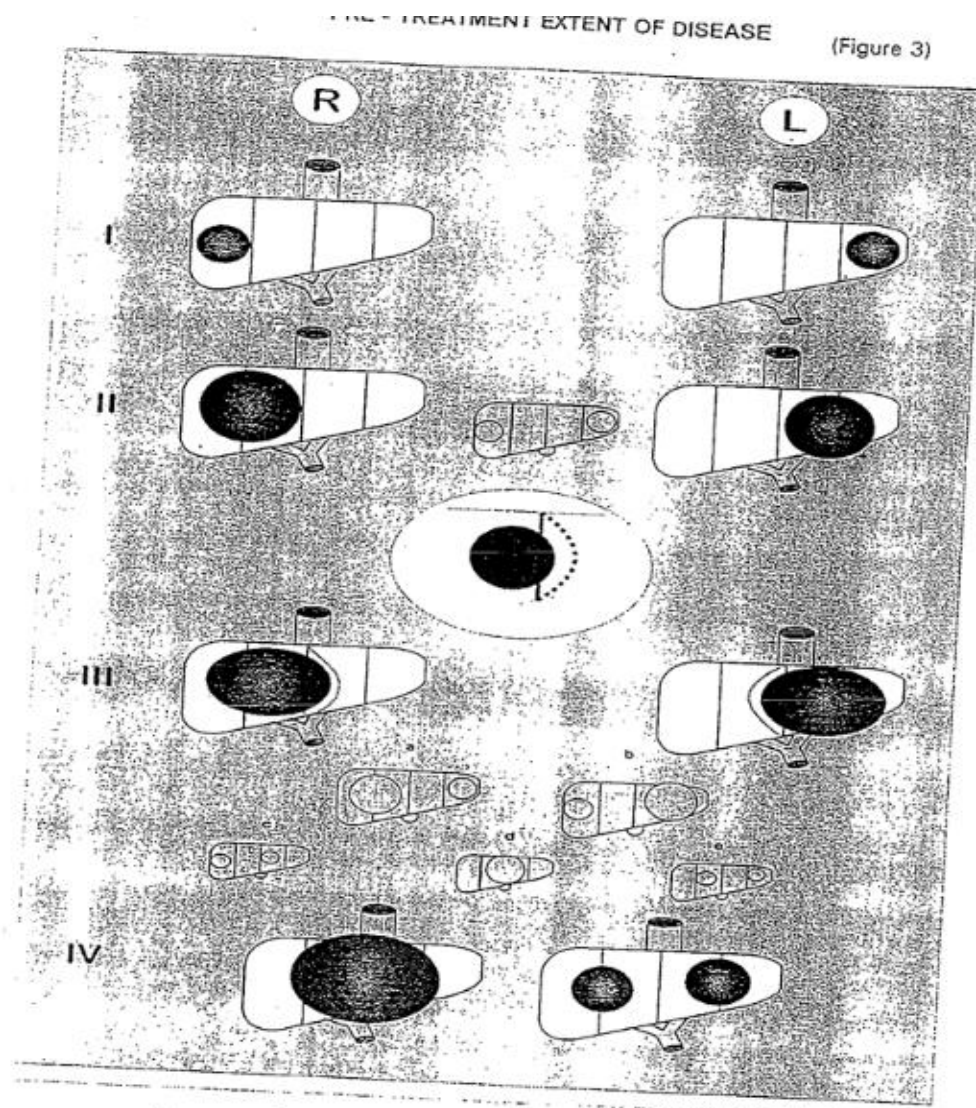
окончательные оценки распространения опухоли требуются при постановке диагноза и перед отсроченной хирургической операцией.

Предоперационная оценка распространения опухоли требуется в первую очередь для того, чтобы спрогнозировать результаты хирургической операции и вероятный объем необходимой резекции печени.

Примечание:

- i) Считается, что опухоли, имеющие ножку, ограничены печенью и занимают только тот сектор, в котором они возникают.
- ii) Разрыв опухоли не означает автоматического определения пациента в группу «высокого риска». Классификация пациентов должна проводиться в соответствии с категорией PRETEXT.

SIOPEL
PRETEXT
РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ (Рисунок 3)



Прорастание (III)

Смещение (II)

R – право

L – лево

V= Полая вена и/или главные венозные ветви (Кавальные соединения)

P= Воротная вена и/или главные венозные ветви (Прикорневая)

E= Лежащая за пределами печени, за исключением внепечёночных V и P (редкие)

M= отдаленные метастазы (В большинстве случаев в легкие, в ином случае – пояснить)

Для дальнейшей информации по классификации смотрите подробный текст (Раздел V)

5.2 Рентгенологические исследования, необходимые для определения точной стадии заболевания у пациентов

Распространение заболевания (PRETEXT) оценивается по результатам визуализирующих исследований, проведенных перед лечением, преимущественно УЗИ, КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием. Врач-рентгенолог должен также определить три максимальных диаметра поражения.

И рентген (заднепередний и латеральный), и КТ грудной клетки будут использоваться для выявления легочных метастазов. Чтобы устранить проблему ателектаза легких при КТ грудной клетки, в сомнительных случаях обсудите с Вашим детским врачом-анестезиологом возможность повторного исследования в положении лежа на животе.

Для вступления пациентов в исследование не требуется центрального анализа диагностических снимков, но в будущем его проведение возможно, когда цифровая передача изображений будет более четкой. Однако, как сказано в разделе 6.6., в сложных случаях существует возможность срочного анализа при необходимости.

Определение категории PRETEXT должно согласовываться лечащим врачом-онкологом, рентгенологом и хирургом в отдельном центре. Соответствующий бланк должен быть возвращен менеджером по работе с данными или другим лицом, ответственным за возвращение всех бланков исследования.

5.3 Рекомендации по рентгенологическим исследованиям

Что нужно сделать?

Для улучшения достоверности и надежности диагностической визуализации у детей с опухолями печени нужно принять к рассмотрению следующие пункты:

1. Самое важное - не требовать регулярных КТ обследований грудной клетки и брюшной полости только из-за того, что они положены по протоколу, а в каждом отдельном (редком) случае опухоли печени обращаться к врачу-рентгенологу с просьбой предоставить ответ на конкретные вопросы (напр., о сосудистой анатомии) и оставить решение по поводу техник визуализации, при помощи которых эта информация должна быть получена (напр., путем совмещения КТ и УЗИ, включая Доплеровское исследование или путем МРТ), на усмотрение местных врачей.

Брюшная полость

2. Технические аспекты КТ, которыми часто пренебрегают, включают:
 - серия снимков как с, так и без контрастирования (опухоль может быть частично затемнена из-за увеличения печени);
 - соответствующее время проведения КТ-исследования после внутривенного введения контраста (часто слишком рано или слишком поздно);
 - использование максимальной площади изображения, предусмотренной форматом пленки.
 - всегда наносите градуировку на пленку для проведения послеоперационных измерений
3. Медицинские аспекты КТ включают:
 - улучшение навыков обследования как опухоли и ее распространения, так и оставшейся части печени и ее сосудистой анатомии;

- улучшение качества снимков путем выбора соответствующей фокусировки/установки по центру окна лично рентгенологом для каждой серии снимков.
- 4. Улучшить навыки проведения УЗИ и Доплеровских исследований отдельно или в дополнение к КТ, чтобы оценить состояние/проходимость сосудов печени (печеночная и воротная вены, нижняя полая вена).
- 5. Взаимодействие между врачом-рентгенологом и хирургом, особенно во время предоперационной оценки, может значительно повысить достоверность анатомической информации.
- 6. Ангиография, внутривенная урография и радионуклидные исследования не задействуются при регулярном осмотре ребенка с предполагаемой опухолью печени. Ангиография может быть назначена в редких случаях, чтобы исключить сосудистые аномалии, когда предстоит сложная хирургическая операция.

Грудная клетка

- 7. Правильное проведение КТ грудной клетки на начальном этапе (часто с очень крупной опухолью в брюшной полости) затруднено поднятием диафрагмы, вызывающим компрессионный ателектаз базальной и задней части легких. Также артефакты движения (дыхание) влияют на четкость КТ-снимка. Таким образом, в большинстве случаев КТ грудной клетки обеспечивает не более достоверную информацию, чем простая рентгенограмма, проведенная при необходимости вместе с рентгеноскопией. Однако пока не собрано больше данных касательно сравнения рентгенограммы и КТ грудной клетки при стадировании детской гепатобластомы, но все же КТ грудной клетки является обязательным при постановке диагноза.
- 8. В случае нормальной рентгенограммы грудной клетки, обнаружение на КТ небольших легочных метастазов имеет значение. В случае очень маленьких детей может возникнуть необходимость проведения КТ грудной клетки под общим наркозом. При заднем ателектазе нужно быть готовым повернуть пациента в положение лежа на живот и сделать дополнительную серию КТ-снимков. Если существуют несоответствия между рентгенограммой грудной клетки и данными КТ, рекомендуется проведение центрального рентгенологического экспресс-анализа для подтверждения результатов перед рандомизацией (см. раздел 6.6).

Технические сложности

КТ

- неподходящая фокусировка
- неподходящее время для контрастного усиления
- несмежные срезы и артефакты движения
- пульсирующая верхушка сердца может быть причиной размытия в секторах II и IVb

УЗИ

- неподходящий выбор передатчиков
- неподходящая регулировка усиления
- недооценивание распространения опухоли в случае обширных кальцификаций

MPT

- артефакты движения
- исключение/упущение поперечных срезов
- неподходящие последовательности

Рекомендации по визуализации

1. Анализ при постановке диагноза

- УЗИ - чтобы показать печеночное происхождение опухоли
- чтобы оценить анатомию сосудов оставшейся части печени (-/+ Доплер)
- чтобы обеспечить первичную оценку категории PRETEXT

КТ брюшной полости (стандартная и спиральная)

Рентгенограмма грудной клетки (по возможности вместе с рентгеноскопией)
КТ легких

2. Оценка во время предоперационной химиотерапии

УЗИ брюшной полости
Рентгенограмма грудной клетки

3. Предоперационная оценка

Брюшная полость:

- оценка расположения опухоли по отношению к прилежащим жизненно-важным структурам
 - демонстрация сегментальной/васкулярной анатомии оставшейся части печени.
- Обе могут быть сделаны при помощи КТ вместе с УЗИ/Доплером или при помощи точного МРТ.

Грудная клетка:

- оценка наличия/отсутствия легочных метастазов.
- Лучше всего проводится при помощи КТ.

6.0 Критерии отбора и регистрация пациентов

6.1 Общие указания

Всем центрам, заполнившим Бланк участия в исследовании, необходимо:

- Зарегистрировать всех пациентов с гепатобластомой или ГЦК в исследовательском офисе в течение 3 рабочих дней с момента постановки диагноза;
- рандомизировать всех пациентов «стандартного риска», отвечающих требованиям исследования;
- направить гистологический материал на центральную экспертную оценку;
- отправить в исследовательский офис бланки сбора данных в соответствии с указанным расписанием возврата бланков (см. Приложение X)

До регистрации первого пациента все центры должны добиться одобрения их исследования Местным комитетом по этике в соответствии с местными правилами. Письменное уведомление об одобрении Местным комитетом по этике должно быть отправлено в Центр сбора данных UKCCSG.

6.2 Критерии отбора

6.2.1 Общие критерии отбора пациентов

Возраст: Дети младше 16 лет на момент постановки диагноза.

Предыдущее лечение:

Отсутствует. Все пациенты, включая тех, кому по какой-либо причине была проведена или требовалась первичная резекция опухоли (полная или неполная), могут вступить в исследование. Необходимо установить причину первичной хирургической операции. Случаи пациентов, которым была проведена первичная резекция, будут проанализированы по отдельности.

Диагноз:

Гепатобластома (также см. Информация по гистологии - Раздел 8.0).

Диагностическая хирургическая биопсия настоятельно рекомендуется для всех пациентов и обязательна для:

- детей в возрасте младше 6 месяцев из-за широкого спектра возможных опухолей, проявляющихся в этом возрасте, а также существует вероятность влияния искажающего фактора, чем является повышенный уровень α -фетопротеина, в силу возраста ребенка. (см. Приложение VIII);
- детей старше 3 лет, чтобы отличить гепатобластому от ГЦК;
- всех пациентов с нормальным уровнем АФП в сыворотке.

Во всех других случаях, на фоне ясной клинической картины (напр., возраст между 6 месяцами и 3 годами, солидная опухоль печени, связанная с повышенным уровнем АФП в сыворотке и, возможно, с тромбоцитозом) решение о проведении первичной диагностической хирургической биопсии принимается по усмотрению каждого отдельного центра (31). **Если биопсия не проведена, сравнительная визуализация и повышенный уровень сывороточного АФП являются обязательными условиями для вступления пациентов в исследование.**

- *Время начала терапии:* дети должны начать получать химиотерапию в течение 15 дней с момента постановки диагноза.

Также настоятельно рекомендуется, чтобы исследовательский офис был уведомлен обо всех пациентах, которым в качестве лечения была проведена первичная хирургическая операция. Такие пациенты должны быть зарегистрированы с использованием бланков исследования, и после анализа причин проведения первичной хирургической операции в качестве лечения, такие случаи будут рассмотрены отдельно. Рекомендуется, чтобы эти пациенты получали лечение в соответствии со схемой лечения группы исторического контроля, т.е. 4 курса PLADO.

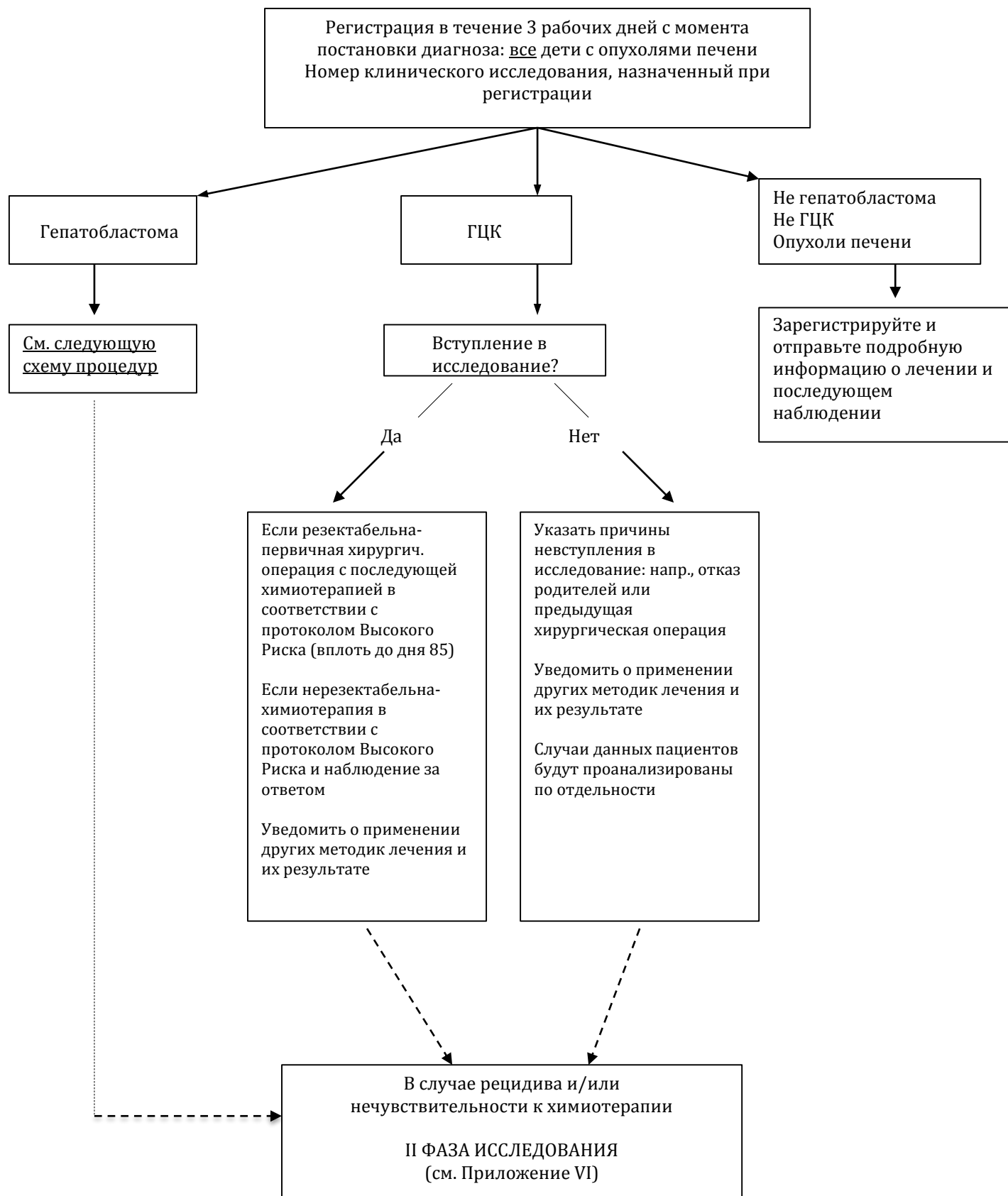
6.2.2 Критерии отбора для рандомизации пациентов

Все пациенты с гепатобластомой «стандартного риска» подходят для рандомизированного исследования. Для ознакомления с подробными критериями отбора смотрите CP 2.0.

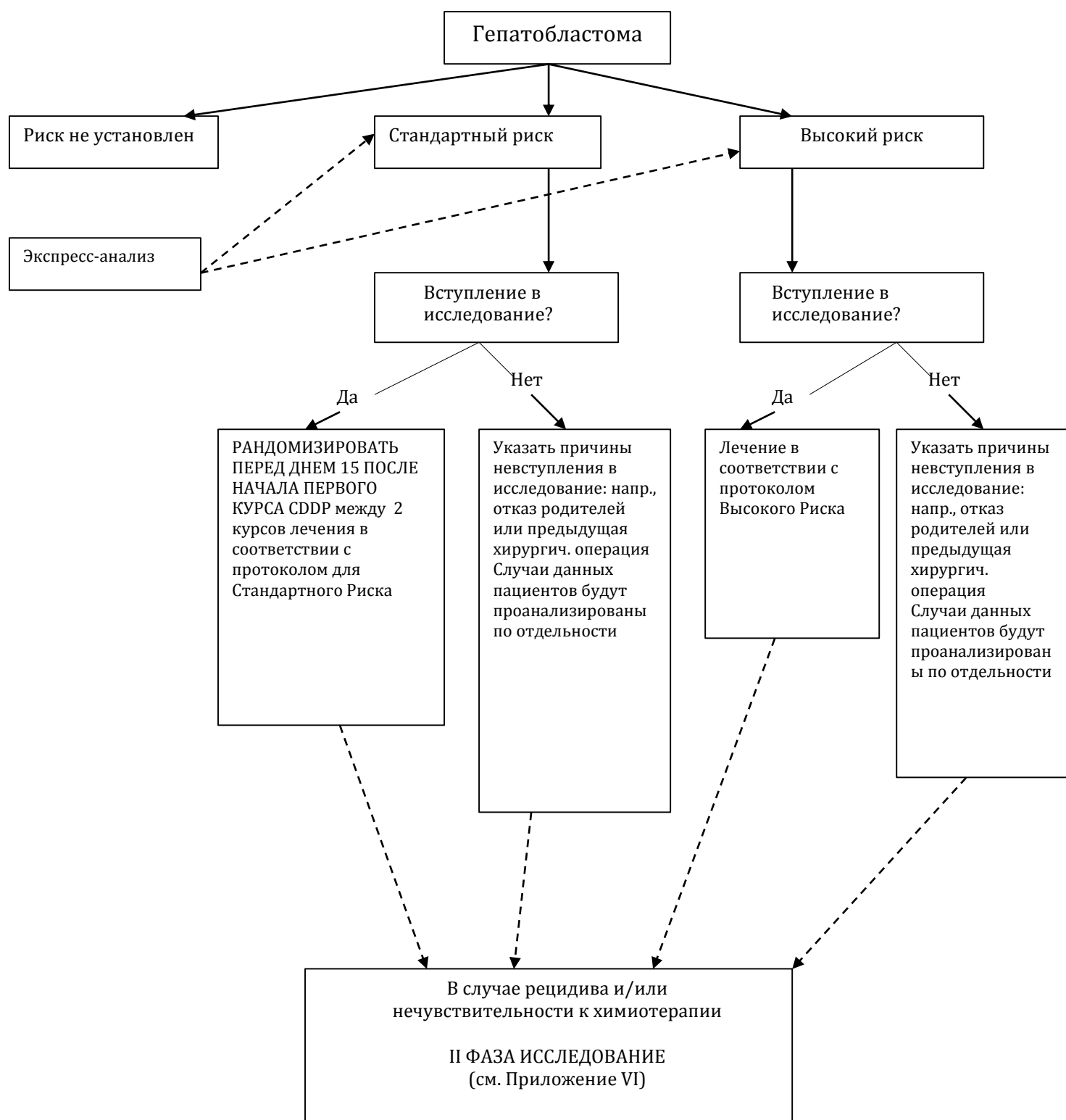
Все пациенты с гепатобластомой «стандартного риска», подходящие для рандомизации, но не рандомизированные в связи с отказом родителей или по какой-либо другой причине, будут зарегистрированы в исследовании, но их случаи будут проанализированы по отдельности.

Для ознакомления со схемой процедур регистрации и рандомизации для всех опухолей печени см. рис. 4 и рис.5 «Процедуры регистрации и рандомизации – Гепатобластома».

SIOPEL 3
Процедуры регистрации и рандомизации
Все опухоли печени



SIOPEL 3
Процедуры Регистрации и Рандомизации
Гепатобластома



6.3 Регистрация пациентов

Исследовательский офис SIOPEL 3

UKCCSG Центр обработки данных
Университет Лейсестера
Отделение эпидемиологии и
общественного здравоохранения
22-28 Принсесс Роуд Вест
Лейсестер LE 6TP
Тел. +44.116.2525466 – факс +44.116.2523281
Общий тел. номер: +44.116.2523280 (автоответчик)

Контактным лицом по вопросам регистрации/рандомизации пациентов, а также всем вопросам, связанным с возвратом бланка исследования SIOPEL3, является миссис Джемма Майо, координатор исследования в Центре обработки данных UKCCSG. (Часы работы Центра обработки данных: 8.30 – 17.00, с понедельника по пятницу).

Обо всех пациентах с опухолью печени необходимо уведомить Центр обработки UKCCSG в течение 3 рабочих дней после постановки диагноза и предпочтительно до начала терапии, отправив регистрационный бланк по факсу. Получение регистрационной формы будет подтверждено ответным факсом с указанием номера исследования. Направляющий центр также будет уведомлен о том, что пациент подходит для последующей рандомизации. Остальные бланки исследования будут отправлены по получению регистрационной формы (обратите внимание, что регистрационная форма должна быть отправлена в течение 3 рабочих дней с момента постановки диагноза, даже если центральный радиологический обзор еще не готов). Все пациенты должны быть зарегистрированы, а затем указаны причины отказа от участия в исследовании (напр., отказ родителей, предыдущее лечение и т.д.).

Впоследствии в исследовательский офис для центрального анализа нужно отправить 2 неокрашенных и 2 окрашенных препарата, полученных при биопсии опухоли. *(После получения регистрационной формы по патологии – А (бланк 2.1) в Центр обработки данных UKCCSG, запрос на препараты будет отправлен в направляющий центр в виде письма с указанием необходимых материалов. После получения препараты будут направлены председателю комитета на анализ).*

Не забудьте как можно скорее уведомить банк тканей при подозрении на злокачественное новообразование печени у ребенка до проведения биопсии, для того чтобы обеспечить проведение всех необходимых процедур для централизации биологического материала. (см. Приложение III).

Опухоли, отличные от гепатобластом, гепатоцеллюлярных карцином у детей

Поскольку в исследованиях SIOPEL 1 и 2 мы бы хотели продолжить вести учет других редких опухолей печени у детей (опухоли, не являющиеся гепатобластомами, гепатоцеллюлярными карциномами), мы бы хотели попросить вас также регистрировать данные заболевания, и предоставлять информацию по терапии и последующему наблюдению.

6.4 Процедуры рандомизации (только для пациентов «стандартного риска»)

Все пациенты, страдающие гепатобластомой, которые рассматриваются как пациенты «стандартного риска» и подходят для рандомизации, должны быть рандомизированы не позднее, чем через 15 дней после начала терапии, поскольку все пациенты независимо от категории риска начинают терапию с однократного приема CDDP. Эта «общая» первичная лекарственная терапия была введена для возможности проведения при необходимости быстрого центрального анализа первоначальных данных диагностического радиологического обследования (на основе которого определяется группа риска – см. Раздел 6.6), без задержки назначения терапии.

Таким образом, для тех пациентов, которым не требуется центральный анализ первоначальных данных диагностического радиологического обследования, рандомизация может быть проведена во время регистрации пациента на исследование. Бланк рандомизации должен быть отправлен в Центр обработки данных UKCCSG по факсу. Подтверждение рандомизации и назначение пациенту одной из схем лечения будет указано в ответном факсе. Подобным образом, об определении в одну из двух рандомизированных групп тех пациентов, которым необходим центральный анализ первоначальных данных диагностического радиологического обследования, будет сообщаться в ответном факсе в течение одного или двух дней после получения результатов быстрого анализа (см. раздел 6.6). Рандомизация должна быть проведена не позднее 15 дней с начала первичного курса CDDP.

Обратите внимание, что для рандомизации пациентов необходима следующая информация:

- имя пациента, пол и дата рождения
- дата постановки диагноза
- начальное значение α -фетопротейна (АФП)
- начальное содержание тромбоцитов
- гистологический диагноз*
- категория PRETEXT
- оценка объема опухоли, включая КТ сканирование здорового легкого
- имя, телефон и факс и e-mail контактного врача
- подтверждение согласия родителей или законных представителей на рандомизацию пациента.

* Исключения принимаются согласно общим критериям соответствия установленным требованиям для участия в исследовании и рандомизации (см. Раздел 6.2.1).

Рандомизация будет стратифицирована по критериям: категория PRETEXT I/II и III и страна.

6.5 Материалы, необходимые для окончательной оценки состояния пациента

Гистология опухоли (полученная во время диагностической биопсии или отложенной хирургической операции) должна быть подтверждена патологическим комитетом исследования до того, как пациент будет готов к проведению окончательного анализа.

6.6 Процедуры для центрального экспресс-анализа данных радиологического обследования

Принято считать, что при определении группы «высокого» или «стандартного» риска в некоторых случаях могут возникнуть затруднения. Наглядным примером тому могут

служить те случаи, в которых трудно судить о том, сдавливает или инфильтрирует оставшуюся долю печени крупная опухоль категории PRETEXT III. Чтобы минимизировать риск неправильного распределения пациентов по категориям риска, члены хирургической и радиологической групп (Др. Антон Вос и Др. Крис Штаальман, соответственно) согласны оказать помощь в проведении центрального экспресс-анализа данных радиологического обследования. Это означает, что после анализа рентгенограмм, этими специалистами будет сформулировано окончательное заключение по конкретной опухоли и срочно отправлено по (факсу) в обратившийся центр. Специальная форма (запрос на радиологический экспресс-анализ) и все соответствующие материалы радиологического обследования должны быть доставлены службой международной доставки в течение суток:

д-р. К.Р. Штаальман, врач, PhD
Отделение детской радиологии
Академический медицинский центр C1-417
Майбергдреп 9
1105 AZ Амстердам
Нидерланды

Коллеги, отправляющие материал для этого центрального экспресс-анализа, должны заранее предупредить д-ра Штаальман, отправив факсимильное сообщение (+31.70.30.40.119).

После получения центрами результатов радиологического экспресс-анализа они должны рассмотреть возможность пациента принять участие в рандомизации.

7.0 Рекомендации по проведению хирургической операции

7.1 Биопсия перед проведением лечения

Диагностическая хирургическая биопсия настоятельно рекомендуется для всех пациентов и обязательна для:

- детей младше 6 месяцев, т.к. в этом возрасте возможно проявление разнообразных опухолей, а также существует вероятность влияния искажающего фактора, чем является повышенный уровень α -фетопротейна, в силу возраста ребенка.
- детей старше 3 лет, чтобы отличить гепатобластому от гепатоцеллюлярной карциномы;
- всех пациентов с нормальным уровнем АФП в сыворотке.

Во всех других случаях на фоне ясной/определенной клинической картины (например, возраст между 6 мес. и 3 годами; солидные новообразования печени на фоне повышенного уровня альфа-фетопротейна в сыворотке, возможно, тромбоцитоза) решение о проведении первичной, диагностической биопсии принимает каждый центр в отдельности (31). В этом случае обязательными условиями для включения пациентов в исследование являются соответствующая визуализация и повышенный уровень альфа-фетопротейна в сыворотке.

Биопсия рекомендуется с целью:

- попытаться установить природу опухоли;
- собрать материал, который может позволить ретроспективно получить прогностическую информацию.

В SIOPEL1 после биопсии не было зарегистрировано случаев, представляющих угрозу для жизни. Допускается проведение толстоигольной биопсии (Tru cut) или клиновидной резекции посредством «малой лапаротомии» с забором как минимум 3 образцов ткани из разных участков. Последний метод позволяет хирургу собирать больше материала, проводить забор на разных участках и лучше контролировать кровотечение. Комитет SIOPEL 3 не рекомендует проведение тонкоигольной биопсии. Лапароскопическая биопсия: использование лапароскопических методов растет, и данная процедура также может быть рассмотрена для применения у детей подходящего размера. Вопрос возможности определения резектабельности во время лапароскопической биопсии сейчас рассматривается и оценивается, но не входит в официальную часть SIOPEL 3.

При необходимости проведения биопсии нужно как можно раньше связаться с банком тканей для получения правильно подобранного набора инструментов и инструкций по работе с образцами тканей (Приложение III).

7.2 Отложенная операция – общие рекомендации

Поскольку существует очень много методик, используемых при резекции печени, предоставление подробных рекомендаций по каждой из них не является целесообразным. Однако некоторые из них приведены ниже:

- полное хирургическое удаление опухоли является конечной целью. Если это кажется невозможным, лучше отказаться от попыток провести полную резекцию и выбрать другую стратегию;
- команда хирургов, включая анестезиолога, должна обладать большим опытом проведения операций на печени у детей;
- оптимально подобранное оборудование для послеоперационной интенсивной терапии;
- пищевой статус пациента должен быть оценен и по необходимости улучшен. (27)

Полная микроскопическая хирургическая резекция

Как указано выше, целью радикальной операции является микроскопически полная (края резекции без следов опухоли) резекция опухоли. Это означает, что если во время операции у хирурга возникают сомнения, можно ли провести операцию микроскопически радикально, то перед ее началом должны быть получены замороженные образцы краев резекции. Если они положительные, то хирург должен попытаться провести резекцию с получением чистых краев до тех пор, пока это целесообразно и возможно. Таким образом, окончательная оценка хирургической операции (макроскопическая или полная микроскопическая) будет зависеть от заключительного отчета патолога.

Обратите внимание на то, что нужно испробовать все возможности, прежде чем сделать заключение о том, что опухоль нерезектабельна. Только полная резекция может дать реальный шанс на излечение. В связи с этим, в определенных случаях (см. ниже) в качестве максимально возможного способа терапии должна рассматриваться ортотопическая пересадка печени. Более того, для того чтобы помочь центрам принять окончательное решение по резектабельности опухоли и методам проведения операции, предоставлена возможность экспресс-консультации с комиссией экспертов (включая эксперта по трансплантации печени). Для получения консультации, отправьте резюме клинических данных пациента и соответствующие данные радиологического обследования

Доктору Антону Восу

Afdeling Kinderchirurgie 8 West
VU-ziekenhuis
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM
THE NETHERLANDS.

Примечания:

- Пациенты, получающие лечение доксорубицином, должны сделать эхокардиограмму после завершения предоперационной химиотерапии и до хирургической операции, и результаты должны быть рассмотрены детским онкологом и/или анестезиологом.
- Немедленно свяжитесь с координатором по оперативному вмешательству или председателем исследования для того, чтобы сообщить о нетипичных/непредвиденных хирургических осложнениях или периоперативных смертельных случаях.
- Для ознакомления с рекомендациями по лечению пациентов с метастазами легких см. BP 3.2.

7.3 Ортотопическая трансплантация печени (ОТП)

Данные SIOPEL1 (см. табл. 4 и 5) и других небольших исследований говорят в пользу применения ортотопической трансплантации печени (ОТП) как потенциального способа радикального лечения тщательно отобранных пациентов с гепатобластомой. Этот довод основывается на (а) эффективном (100%) контроле за микрометастазами у 123 пациентов SIOPEL 1 с негативными результатами КТ-сканирования легких и (b) очень низком (4) уровне частоты рецидивов в SIOPEL 1 после успешной резекции печени путем частичной гепатэктомии, что подразумевает тот факт, что гистопатологические края опухоли не подвержены “ошибке при взятии образцов”. Большинство детских хирургов, специализирующихся на трансплантации печени, сейчас включают этих детей в их программы по пересадке.

Случаи, которые должны рассматриваться хирургом-трансплантологом:

- (a) несмотря на проведение стандартного курса химиотерапии, по мнению хирурга, опухоль может быть удалена только путем полной гепатэктомии;
- (b) отсутствуют неоспоримые доказательства внепеченочного «местного» распространения опухоли (не забывая о том, что визуализация иногда может привести к неверному истолкованию) и
- (c) отрицательные результаты КТ-сканирования легких на наличие метастазов. (Сцинтиграфия скелета и головного мозга не обязательны и зависят от практики центра).

Самые распространенные причины, по которым опухоль считается «нерезектабельной» (кроме посредством полной гепатэктомии): (a) опухоль, явно поражающая все четыре доли печени, как это видно на МРТ-снимке ± ангиографии, ± при лапаротомии или (b) опухоль расположена так близко к основным сосудам у ворот печени, что маловероятно добиться безопухолевой плоскости иссечения. Таких пациентов необходимо выявлять при постановке диагноза и внимательно следить за клиническим течением болезни и результатами визуализации на протяжении их первичной химиотерапии в сотрудничестве с хирургом трансплантологом.

Примечание 1.

Неизвестно, является ли химиотерапия второй линии при гепатобластоме эффективней PLADO или ее вариантов. В SIOPEL 1 были использованы вариации комбинаций лекарственных препаратов (см. таблицу 4). Поэтому, пока ожидается

донор печени, клиницисты имеют возможность продолжать использование PLADO, однокомпонентный цисплатин или “SuperPLADO” или назначать новые препараты. Координатор исследования по химиотерапии с радостью предоставит вам последнюю информацию по сравнительным преимуществам «других» препаратов, путем получения самых актуальных данных от других групп-участниц и SIOPEL.

Примечание 2.

Пациенты с легочными метастазами, видимыми при КТ-сканировании или рентгене грудной клетки при постановке диагноза, которые достигают или могут достичь «полной ремиссии легких», но все еще имеют «неоперабельную» опухоль, могут получать шанс на излечение благодаря ОТП (см. таблицу 4). (Но также см. Раздел 7.5 – Хирургия легочных метастазов).

Примечание 3.

В некоторых случаях так называемое «четвертичное» («quarternary») обращение к специалисту по трансплантации печени у детей позволит расширить хирургические методы лечения, отличные от ОТП, путем применения новых методик, напр., реваскуляризации печени.

ЕСЛИ СОМНЕВАЕТЕСЬ, НАПРАВЬТЕ ВАШЕГО ПАЦИЕНТА К СПЕЦИАЛИСТУ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ. Вы можете получить совет профессора Жан-Бернара Отте, хирурга-трансплантолога рабочей группы SIOPEL, в Отделении детской хирургии – General et Abdominal, Universite Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, UCK 10/1401 – 1200 Bruxelles, Belgium. Факс: +32.2.762.3680.

Для стран Латинской Америки специалистом по трансплантации печени у детей является д-р Пауло Чапчап, R. Dona Adma Jafet, 60-6° andar, CEP 01308-050, Sao Paulo – SP, Brazil. Тел.: +55.11.214.4184; Факс: +55.11.255.9397; email: mchapcha@ibm.net.

Ортотопическая трансплантация печени в SIOPEL 1 (гепатобластома)		
Фаза лечения	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов Признаки заболевания отсутствуют (мес. с постановки диагноза) (данные на 9/97)
А. Рецидивирующее заболевание отсутствует (n=10*)		
(a) Группа 4	7**	7 (31-54, сред. значение 46 мес.)
(b) Группа 2 или 3, но «нерезектабельная» (близкое расположение к крупным сосудам, у ворот печени)	2	2 (28 & 36 мес.)
(c) Неудавшаяся частичная гепатэктомия и веноокклюзивная болезнь печени (ВОВ)	1	0 (умер <1 мес. из-за «васкулярных осложнений»)
<u>В. После местного рецидива</u> (n=1)	1	
После второй линии химиотерапии		0 (умер 24 мес.: последующий местный рецидив)
* Шесть из 10 пациентов получали только PLADO (в среднем 5 курсов) перед ОТП; другие 4 пациента получали PLADO (в среднем 6 курсов) и дополнительное лечение: цисплатин (1 пациент), карбоплатин (3), этопозид (2) и местная лучевая терапия (2). (Все получали более 1 препарата). Ни один пациент не проходил пост-трансплантационную химиотерапию или ЛТ. ** Примечание У 4 из этих пациентов также наблюдались вторичные метастазы в легких при рентгене грудной клетки/КТ-сканировании на момент постановки диагноза, которые исчезли после проведения химиотерапии по схеме PLADO; ЛТ не проводилась.		

Таблица 5

Ортотопическая трансплантация печени в SIOPEL 1 (гепатоцеллюлярная карцинома)		
Фаза лечения	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов Признаки заболевания отсутствуют (мес. с постановки диагноза) (данные на 9/97)
<u>Рецидивирующее заболевание отсутствует</u> (n=2)		
(a) Группа 4	1	1 (55 мес.)
(b) Первопричинное метаболическое заболевание печени (тирозинемия) (Группа 2) опухоль	1	1 (40 мес.)

7.4 Микроскопическое остаточное заболевание

Прогностическая значимость наличия микроскопического остаточного заболевания вдоль хирургических краев опухоли по меньшей мере противоречива. В целом, складывается впечатление, что наличие микроскопического остаточного заболевания не подразумевает негативного прогноза. Однако также полагают, что случайные микроскопические остаточные проявления могут служить признаком диффузного мультифокального внутripеченочного роста гепатобластомы. Более того, считается, что существует большая разница между тем, когда хирург знает о том, что остается микроскопическое остаточное заболевание, и тем, когда обнаружение оставленной опухоли вдоль краев резекции является «непредполагаемой находкой» во время заключительного письменного отчета патолога. Нет никаких специальных рекомендаций в случае микроскопического остаточного заболевания. В подобной ситуации необходимо провести совместный анализ с участием специалиста по лучевой терапии, хирурга и патолога. Должны рассматриваться следующие вопросы: Был ли исключен артефакт (напр., “knife carry”)? Является ли опухоль действительно мультифокальной, а не унифокальной и, следовательно, являются ли, по определению патолога, «положительные» края в действительности независимыми микроскопическими опухолевыми узлами? Есть ли другие узелковые образования в печени? Считает ли хирург, что он сделал разрез слишком близко к краю опухоли? Были ли для этого обоснованные причины? Располагаются ли микроскопические остаточные явления вдоль краев иссеченной основной опухоли или вдоль краев оставшейся здоровой печени? Сколько этих микроскопических остаточных явлений? Была ли удаленная опухоль полностью/ преимущественно некротической? Вернулся ли уровень АФП в норму после операции или продолжает снижаться?

Когда все эти вопросы были рассмотрены, принимая во внимания тот факт, что наличие микроскопических остаточных явлений теоретически является очень серьезной проблемой, предлагаются следующие терапевтические решения:

- Нет никаких признаков того, что резецированный образец является частью мультифокальной гепатобластомы и особенно, если полученные данные являются «непредвиденной находкой», следует продолжать химиотерапию по запланированной схеме и при этом очень внимательно следить за уровнем АФП

в сыворотке. Уровень АФП должен вернуться к нормальным значениям после операции. Примите во внимание, что: а) продолжительное снижение показателя АФП в сыворотке может происходить в течение нескольких недель, прежде чем достигнет нормальных значений и б) минимальное повышение показателя АФП может произойти сразу после операции, что является признаком регенерации печени. Дополнительный срез оставшейся части печени обычно не проводится, однако этот вопрос может быть рассмотрен и обсужден с представителем национального исследования или координатором исследования.

- ii) Нет никаких признаков того, что вырезанный образец является частью мультифокальной гепатобластомы, и хирург знает, что осталось минимально измеряемое (минископическое) заболевание или микроскопические остаточные явления вдоль границ резекции. В этих случаях предполагается, что хирург должен обозначить область остаточного заболевания с помощью хирургического зажима и связаться с координатором по лучевой терапии для обсуждения возможности облучения ограниченного небольшого участка (**stamp-like field**).
- iii) (возможный) признак мультифокальной гепатобластомы. В этом случае предполагается, что уровень АФП никогда не приходит в норму. Имейте в виду, что гепатобластома является хирургическим заболеванием, и маловероятно, что какая-либо дополнительная или альтернативная химиотерапия (к уже назначенной) поможет вылечить оставшуюся опухоль. Таким образом, в этих редких случаях, при отсутствии признаков внепеченочного заболевания должна быть рассмотрена инвазивная хирургическая операция на печени. Считается, что в этих случаях врачи, скорее всего, столкнутся с «внутрипеченочным системным заболеванием», поэтому также кажется маловероятным то, что любая другая консервативная резекция печени окажется излечивающей. Поэтому ортотопическая трансплантация печени может рассматриваться в качестве целесообразного метода лечения. По поводу подобных случаев свяжитесь с координатором исследования.

Назначение ребенку другой схемы химиотерапии, очевидно, является одним из вариантов лечения, однако не рекомендуется до тех пор, пока случай заболевания не будет рассмотрен координаторами по химиотерапии.

7.5 Хирургическое лечение легочных метастазов

При любой возможности персистирующие легочные метастазы после химиотерапии могут и должны рассматриваться на предмет проведения хирургической операции (резекции). Нет четкого ответа на вопрос, каков верхний предел числа метастазов, при котором целесообразна и оправдана попытка провести резекцию. Ожидаемым результатом операции, однако, должны быть чистые легкие (отсутствуют признаки макроскопического заболевания). Разрешена билатеральная торакотомия. За рекомендацией можно обращаться к координатору по вопросам проведения хирургических операций.

8.0 ИНФОРМАЦИЯ ПО ГИСТОЛОГИИ

8.1 Общие указания

Гепатобластома представляет собой эмбриональную опухоль, содержащую эпителиальную паренхиму печени и/или мезенхимальные компоненты (эпителиальные типы и смешанные эпителиальные и мезенхимальные типы). Согласно классификации

эпителиальных компонентов существует 4 основных гистологических подтипа, где 2 смешанных подтипа определяются наличием или отсутствием тератоидных характеристик. Эпителиальные подтипы часто смешаны, но в каждом из них могут содержаться опухолевые клетки.

I – Эпителиальная морфология: подтипы

А – Фетальный – Опухолевые клетки меньше гепатоцитов в прилегающей части печени, имеют низкий ядерно-цитоплазматический коэффициент, минимальный ядерный плеоморфизм и маленькие ядрышки. Митозы обнаруживаются редко. Фетальные клетки образуют узкие клеточные столбики, которые часто содержат канальцы и определенные синусоиды или мозаичные пласты. Фетальные клетки могут содержать избыточный липид или гликоген или иметь гранулярную эозинофильную или амфотропную цитоплазму. Если 100% опухоли состоит из этого типа эпителиальных клеток, используется термин «фетальная гистология». Могут обнаруживаться центральные, подобные венам, сосуды, но желчные протоки не являются характерным признаком фетальной гепатобластомы.

В – Эмбриональный – опухолевые клетки имеют более высокий ядерно-цитоплазматический коэффициент и скудную базофильную цитоплазму в отличие от цитоплазмы при фетальной гепатобластоме. Ядра клетки имеют более грубый хроматин и четко выраженные ядрышки. Митозы обнаруживаются часто. Эмбриональные клетки встречаются в пластах или трабекулах различной толщины. Иногда они теряют когезивность и все особенности строения эпителия. Они могут формировать дольки, трубочки или псевдорозетки, напоминая зачаточные протоки печени 6-недельного эмбриона.

С – Макротрабекулярные – термин, который означает повторяющееся расположение фетальных и/или эмбриональных опухолевых клеток в клеточных столбиках или пластинах. Размер опухолевых клеток может превышать размер здоровых клеток печени и может напоминать злокачественные клетки гепатоцеллюлярной карциномы.

Д – Мелкоклеточная недифференцированная гепатобластома – ранее была определена как анапластическая гепатобластома. Состоит из пластов свободно связанных, почти монотипических клеток со скудной цитоплазмой и высокой скоростью митоза. Опухолевые клетки в основном круглые или овальные, но в некоторых участках они могут быть веретенообразными.

В дополнение к гепатобластоме, состоящей полностью из мелких недифференцированных клеток, также могут встречаться мелкие клетки слабой дифференциации в незначительных количествах/как второстепенные элементы в других подтипах гепатобластомы («фокальная анаплазия»).

II – Смешанная эпителиальная и мезенхимальная морфология: подтипы

А – смешанный рисунок/картина без тератоидных черт – гепатобластома характеризуется комбинацией фетальных и эмбриональных эпителиальных структур, смешанных с незрелыми мезенхимальными компонентами. Остеоидподобная ткань является общей характерной чертой этих опухолей.

В – смешанный рисунок с тератоидными чертами – Эта конфигурация относится к гепатобластоме, содержащей в дополнение к эпителиальным и незрелым мезенхимальным компонентам различные комбинации чужеродных тканей, таких как хрящи, скелетные мышцы, клетки желудочно-кишечного типа и плоские клетки эпителия и клетки, вырабатывающие меланин.

III – Гепатобластома без дополнительных особенностей (NOS)

Эта категория включает редкие формы гепатобластомы, которые вследствие их нетипичной гистологической картины не могут быть отнесены к одному из стандартных подтипов.

8.2 Централизация гистологического материала

Центральный анализ гистологических материалов является крайне важным для предоставления релевантной клинической информации. Мы до сих пор не знаем, существует ли такая понятие как «неблагоприятная гистология гепатобластомы». Анапластические и макротрабекулярные варианты могут протекать более остро и иметь фетальную гистологию, более благоприятный исход, однако эти данные еще не подтверждены. Только центральный анализ этого материала позволит нам тщательно рассмотреть данный вопрос.

Обратите внимание на то, что препараты, взятые при диагностической биопсии, и репрезентативные срезы удаленной опухоли должны быть переданы на рассмотрение центральной комиссии. Образцы, собранные после проведения химиотерапии, могут существенно измениться вследствие химиотерапии (до 100% некроза), поэтому необходимо собрать образцы с участков, кажущихся наиболее «жизнеспособными». (26).

- требует госпитализации или ее продления для лечения этого осложнения или
- приводит к стойкой или значительной утрате дееспособности/инвалидности.

Кроме того, любая токсичность 4 степени (см. Общие критерии токсичности, разработанные Национальным Канадским институтом рака) будет расцениваться как серьезное нежелательное явление, о котором также нужно сообщить, используя бланк СНЯ.

Координаторы исследования несут ответственность за последующее предоставление отчетов по СНЯ.

ГЕПАТОБЛАСТОМА
«СТАНДАРТНОГО РИСКА»
Рекомендации по лечению

ГЕПАТОБЛАСТОМА «СТАНДАРТНОГО РИСКА»

С.Р. 1.0 ОПРЕДЕЛЕНИЕ – Гепатобластома «стандартного риска» - опухоли, поражающие не более 3 долей печени (PRETEXT I, II & III), полностью ограниченные печенью (отсутствует внепеченочное заболевание брюшной полости, а также отсутствуют метастазы, т.е., нет V, P, E, или M) (см. Систему оценки распространения опухоли перед лечением, см. Раздел 5).

С.Р. 2.0 Критерии отбора пациентов для участия в исследовании

Возраст

Младше 16 лет на момент постановки диагноза

Предыдущее лечение

Не проводилось. Все пациенты, включая тех, которым проводилась или которым требуется резекция первичной опухоли (полная или частичная), должны быть включены в исследование. Пациенты, которым была проведена первичная операция, будут рассмотрены отдельно.

Гистология

Гепатобластома (см. также руководство по патологии – раздел 8.0). **Диагностическая хирургическая биопсия настоятельно рекомендуется для всех пациентов и обязательна для:**

- детей младше 6 месяцев, т.к. в этом возрасте возможно проявление разнообразных опухолей, а также существует вероятность влияния искажающего фактора, чем является повышенный уровень α -фетопротеина, в силу возраста ребенка.
- детей старше 3 лет, чтобы отличить гепатобластому от гепатоцеллюлярной карциномы;
- всех пациентов с нормальным уровнем АФП в сыворотке.

Во всех других случаях, на фоне ясной клинической картины (напр., возраст между 6 месяцами и 3 годами, солидная опухоль печени, связанная с повышенным уровнем АФП в сыворотке и, возможно, с тромбоцитозом) решение о проведении первичной диагностической хирургической биопсии принимается по усмотрению каждого отдельного центра (31). **Если биопсия не проведена, сравнительная визуализация и повышенный уровень сывороточного АФП являются обязательными условиями для вступления пациентов в исследование.**

- *Время начала терапии:* дети должны начать получать химиотерапию в течение 15 дней с момента постановки диагноза.

Распространение опухоли

Опухоли, поражающие не более 3 долей печени (PRETEXT I, II & III), полностью ограниченные печенью (отсутствует внепеченочное заболевание брюшной полости, а также отсутствуют метастазы, т.е., нет V, P, E, или M) (см. Систему оценки распространения опухоли перед лечением, см. Раздел 5). **Все пациенты должны пройти КТ сканирование легких, чтобы исключить легочные метастазы.**

С.Р. 2.1 Критерии пригодности пациента для рандомизации

- Категория риска – Все пациенты с гепатобластомой «стандартного риска» подходят для рандомизации в рамках исследования.

- Информированное согласие - Семья пациента является законным представителем ребенка и должна подтвердить в письменной форме, что было дано согласие на участие в исследовании в соответствии с правилами местного лечебного учреждения. (см. информационный листок/бланк информированного согласия в Приложении VII. Каждое учреждение/страна может адаптировать его согласно местным требованиям).

Все пациенты, страдающие гепатобластомой «стандартного риска», которые подходят для рандомизации, но не рандомизируются из-за отказа родителей или по любой другой причине, будут зарегистрированы в исследовании, но анализ будет проводиться отдельно.

С.Р. 3.0 Дизайн исследования – Рандомизация

После проведения диагностирования все пациенты получают только однократную дозу CDDP. Впоследствии, через 15 дней от даты приема этой первичной дозы CDDP, лечение будет варьироваться в соответствии с группой рандомизации (см. рис. 6):

Схема А – схема лечения PLADO;

Схема В – монотерапевтическая схема лечения CDDP.

Независимо от состояния пациента и опухоли переходите к предписанной рандомизации после первой дозы CDDP. В редких случаях, при которых предполагается подлинное прогрессирование опухоли, требуется консультация с одним из координаторов. Гепатобластома является опухолевым заболеванием с «медленным ответом», и кроме случаев очевидного появления новой локализации заболевания, ее ответ не может быть правильно оценен до прохождения, как минимум, 6 недельной химиотерапии. Также клиницисты должны знать о том, что «синдром лизиса опухоли» может способствовать первичному повышению уровня АФП прежде, чем он снизится.

См. Раздел 6.4 для получения подробной информации по процедуре рандомизации пациентов.

С.Р. 3.1 Схема лечения А – PLADO – обзор плана лечения по схеме А.

Предоперационная фаза

На 15 день после первичной дозы CDDP пациент начинает лечение по схеме А, которое состоит из 5 курсов комбинированной химиотерапии с использованием CDDP/DOXO (под названием PLADO), которые проводятся каждый 21 день. Первичный ответ опухоли оценивается до начала второго курса PLADO (= до 36 дня). При стабильном (= *объем опухоли не меняется, и уровень АФП не снижается*) или прогрессирующем заболевании необходимо рассмотреть возможность проведения радикальной операции или переход ко II фазе химиотерапии. ***Обратите внимание, что иногда действительный объем опухоли не изменяется в ответ на химиотерапию, но АФП снижается; эти «ответы» не являются признаками стабильного заболевания, и исходная химиотерапия должна быть продолжена.*** Пациенты, достигшие ответа, продолжают прием оставшихся двух курсов PLADO предоперационной фазы, после чего определяется резектабельность опухоли.

Отложенная операция

Если теперь опухоль определяется как «резектабельная», пациент проходит отложенную первичную операцию. Если опухоль все еще «нерезектабельна», но пациент отвечает на

химиотерапию, он продолжает проходить еще два курса PLADO. Если после 5 курсов PLADO (плюс начальная однократная доза CDDP), опухоль остается «нерезектабельной», пациенту может быть назначена трансплантация печени или II фаза химиотерапии (см. приложение VI). Если после первых трех курсов PLADO (плюс начальная однократная доза CDDP), опухоль является нерезектабельной и больше не отвечающей на PLADO (см. определение стабильного заболевания выше), пациент может перейти ко II фазе химиотерапии.

Послеоперационная фаза

Пациенты, получившие 3 курса предоперационной PLADO и успешно прошедшие резекцию опухоли, получают 2 послеоперационных курса PLADO, но если пациенты уже прошли 5 курсов PLADO перед проведением успешной операции по резекции (плюс начальная однократная доза CDDP), дополнительная терапия не требуется.

Прекращение терапии

Терапия будет прекращена после приема первичной дозы CDDP отдельно и 5 курсов PLADO.

Исследование SIOPEL 3
 Протокол по гепатобластоме "Стандартного риска" – стратегия лечения

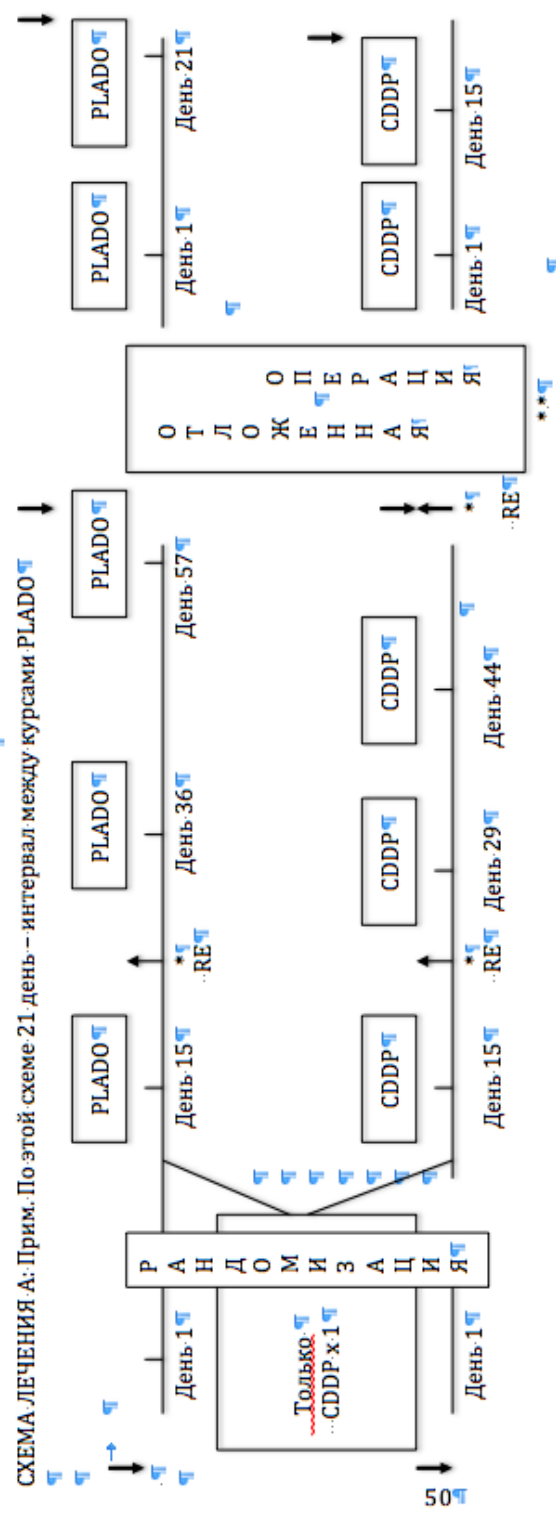
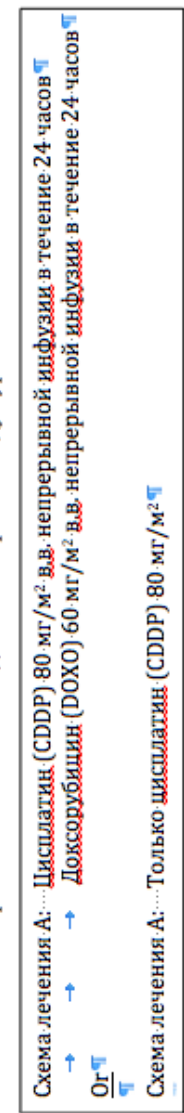


СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ В: Прим. По этой схеме 14 день – интервал между курсами CDDP.



Оценка слуха, почечной и сердечной функции (см. протокол)

* RE = оценка ответа на лечение

** см. протокол

Рис. 6

С.Р. 3.2 Схема В – только CDDP – Обзор плана лечения по Схеме В

Предоперационная фаза

На 15-й день после начальной дозы CDDP пациенты начнут схему В, которая состоит из 3-х предоперационных курсов приема только CDDP (т.е. по схеме В пациенты получают в общем 4 дозы CDDP перед операцией), проводимых каждые 15 дней. Ответ первичной опухоли оценивается перед 2-ой дозой CDDP по схеме (перед днем 29 – который при данной схеме окажется перед 3-ей из 4-х предоперационных доз CDDP).

Ввести вторую дозу CDDP по схеме В (фактическая 3-я доза), *если не наблюдается устойчивое (= отсутствуют изменения в объеме опухоли и снижение α -ФП) или прогрессирующее заболевание. Обратите внимание, что иногда фактический объем опухоли не меняется в ответ на терапию, но α -ФП понижается; данные «ответы» не являются признаками устойчивого заболевания, поэтому следует продолжать изначальную терапию).* Для пациентов с действительно невосприимчивым устойчивым заболеванием (УЗ) следует рассмотреть проведение радикальной операции или перевести их на схему лечения гепатобластомы высокого риска (см. В.Р. 4.0); в случае *прогрессирующего заболевания* (ПЗ) следует рассмотреть проведение радикальной операции или перевести их в исследование Фазы II с высокодозным циклофосфамидом (См. Приложение VI). При УЗ или ПЗ свяжитесь с координатором(ами) исследования или координатором по химиотерапии, прежде чем начать альтернативную терапию. Пациенты, отвечающие на лечение, продолжают получать все 4 дозы CDDP (монотерапия), после чего определяется операбельность опухоли (см. Рис. 6).

Окончательная оценка ответа опухоли и ее операбельности будет дана только после 3-го курса Схемы В (= 4-я доза CDDP) (**после дня 44**). (Определение ответа опухоли см. в Разделе 9.0).

Отложенная операция – Проведение отложенной операции будет рассматриваться после 3-го (всего 4) предоперационного курса CDDP (после дня 44). Если на данный момент проведение операции невозможно, но опухоль отвечает на химиотерапию, пациенту следует пройти еще максимум 2 курса CDDP. Радикальная операция будет снова рассматриваться в конце этих 2-х дополнительных курсов химиотерапии. Перед определением альтернативной терапии все пациенты получают максимум 6 (включая дозу перед рандомизацией) курсов CDDP (при условии, что опухоль продолжает отвечать на CDDP).

Пост-операционная химиотерапия – Если пациент получил только 4 дозы CDDP перед отложенной операцией, он должен пройти 2 послеоперационных курса CDDP с такой же дозой и расписанием, как и в предоперационной фазе. Если 6 курсов CDDP были проведены перед операцией, то после операции химиотерапия не назначается.

Прекращение терапии – Терапия будет прекращена после всех 6-ти курсов CDDP.

С.Р. 3.3 Остаточное заболевание после прекращения терапии

Если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему наблюдается заболевание и/или повышенный уровень α -ФП в сыворотке, необходимо рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии. Однако опыт показывает, что при

заболевании, которое по-прежнему явно отвечает в конце запланированной терапии, продолжение той же схемы препаратов не окажет значительного эффекта.

Обратите внимание, что постоянно повышенный уровень α -ФП в сыворотке говорит о прогрессировании активного заболевания, если не будет доказано другого. Часто регистрируется немного повышенный уровень α -ФП (в частности уровень α -ФП < 100 нано/мл) перед обнаружением фактической остаточной опухоли. В таких случаях следует повторять рентгенологические исследования абдоминальной области и грудной клетки, пока не будет найден очаг рецидива. Иногда уровень α -ФП спонтанно понижается до нормального; причины этого явления не были выявлены.

При прогрессирующем макроскопическом остаточном заболевании малого объема существует возможность проведения лучевой терапии на ограниченных (небольших) участках («postage stamp fields»), если хирург считает, что дальнейшие хирургические попытки удалить опухоль невозможны. В этом случае воспользуйтесь рекомендациями по проведению лучевой терапии (см. Приложение V) и свяжитесь с координатором по лучевой терапии (см. Приложение II).

С.Р. 4.0 – РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХИМИОТЕРАПИИ

С.Р. 4.1 Начальная доза CDDP

Первая доза CDDP, общая для обеих схем лечения:

Цисплатин (PLA) 80 мг/м²/день непрерывной в/в инфузией в течение 24 часов

Способы введения и модификацию терапии см. в С.Р. 4.2.1.

С.Р. 4.2 Схема А – PLADO

Химиотерапия PLADO включает:

День 1	Цисплатин (PLA) 80 мг/м ² /день непрерывной в/в инфузией в течение 24 часов
День 2	Доксорубин (DO) 30 мг/м ² /день непрерывной в/в инфузией в течение 48 часов, т.е. всего 80 мг/м ² /курс.

Данное сочетание назначается трехдневными курсами с интервалами в 21 день максимум 5 курсов.

Вводить PLADO следующим образом (корректировка доз для детей с массой тела меньше 10 кг указана ниже):

День 1	Час 0 Гидратация перед цисплатином
	Час 12 Начало инфузии цисплатином
День 2	Час 36 Остановить инфузию цисплатином
	Начать гидратацию после цисплатина
	Начать инфузию доксорубицином
День 3	Час 60 Остановить гидратацию после цисплатина
День 4	Час 84 Остановить инфузию доксорубицином

С.Р. 4.2.1 Дозировка, способы введения и расписание

Цисплатин 80 мг/м²/день непрерывной в/в инфузией в течение 24 часов (доза вычисляется из расчета на кг, если масса тела <10 кг, см. следующую страницу).

Введение

Гидратация перед цисплатином

125 мл/м²/час 12 часов подряд:

Глюкоза 2,5%/натрия хлорид 0,45% +

Калия хлорид 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл

Магния сульфат 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл

Кальция глюконат 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

Инфузия цисплатином

а) Цисплатин 80 мг/м², доведенный до 120 мл, в глюкозе 2,5%/натрия хлорид 0,45% со скоростью 5 мл/час в течение 24 часов одновременно с:

б) 120 мл/м²/час в течение 24 часов раствора:

Глюкозы 2,5%/натрия хлорида 0,45%

30 мл маннитола 20%/500 мл

Калия хлорида 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл

Магния сульфата 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл

Кальция глюконата 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

Гидратация после цисплатина

а) 125 мл/м²/час 12 часов подряд:

Глюкоза 2,5%/натрия хлорид 0,45% +

Калия хлорид 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл

Магния сульфат 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл

Кальция глюконат 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

Следует вести точные записи притока и оттока жидкости. Если диурез падает ниже 400 мл/м² за 6 часов, следует назначить фрусемид (frusemide) 0,5-1 мг/кг в/в. Необходимо вести тщательный мониторинг притока и оттока жидкости, чтобы предотвратить почечную токсичность и гиперволемию. Любая потеря жидкости из-за рвоты, должна быть восстановлена внутривенно.

Желательно избегать применения нефротоксичных антибиотиков, таких как гентамицин, во время и сразу после инфузии CDDP. Если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго контролировать.

Магния глюконат, 3 г/м²/день, п/о назначается всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла.

CDDP является сильным эметогенным препаратом; таким образом, рекомендуется заранее давать противорвотный «коктейль». Наиболее предпочтительно выбрать антагонистов рецепторов 5-HT₃.

Инфузия доксорубина, 30 мг/м²/24 ч. День 2, и 30 мг/м²/24 ч. День 3 (суммарная доза/курс – 60 мг/м²/48 ч.)

Доксорубин 30 мг/м²/24 ч. вводится непрерывной в/в инфузией через центральный венозный катетер 48 часов подряд, сразу после завершения инфузии CDDP. Скорость инфузии доксорубином должна постоянно поддерживаться на протяжении всех 48 часов. По этой причине рекомендуется проводить инфузию доксорубином через отдельную в/в линию, в 5% растворе глюкозы (на минимальной скорости). Во время инфузии необходимо предотвратить попадание солнечного света на препарат. В исключительных случаях, если детям нельзя поставить центральный венозный катетер, ежедневная доза DOXO может вводиться в/в в течение нескольких часов. **Следует**

избегать глубоких вен, так как экстравазация препарата очень опасна и не всегда может быть сразу обнаружена на этих участках.

С.Р. 4.2.2. Модификация терапии

По возрасту

Младенцам с массой тела меньше 5 кг ввести первую дозу CDDP - 1,7 мг/кг; если она будет хорошо перенесена, увеличить дозу до 2,6 мг/кг. Таким же образом ввести первую дозу DOXO - 0,7 мг/кг; если она будет хорошо перенесена, увеличить дозу до 1 мг/кг. Поскольку масса тела - менее 10 кг, дозы препаратов следует рассчитывать на 1 кг, при условии, что $1 \text{ м}^2 = 30 \text{ кг}$, у совсем маленьких детей лучше начать лечение с сокращением дозы на 1/3.

Для младенцев и детей с массой тела от 5 до 10 кг вводить CDDP в дозе 2,6 мг/кг и DOXO в дозе 1 мг/кг, поскольку при массе тела менее 10 кг дозы препаратов должны рассчитываться на 1 кг, при условии, что $1 \text{ м}^2 = 30 \text{ кг}$.

Также не забудьте скорректировать количество жидкости для гидратации в соответствии с весом и возрастом младенца.

Обратите внимание, что младенцы подвержены большему риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного CDDP, чем дети более взрослого возраста, что указывает на важность регулярного контроля за электролитами в данной возрастной группе. Однако, в целом, CDDP не является для младенцев более токсичным, чем для более взрослых детей. (5)

Токсичность

Старайтесь избегать беспорядочного сокращения доз и излишних отсрочек в химиотерапии. Каждому пациенту необходимо давать рекомендуемую максимальную и переносимую дозу препарата в соответствующее время.

Свяжитесь с координатором группы по химиотерапии (Приложение II) при возникновении любой угрожающей жизни, летальной, непредвиденной или аномальной токсичности. (См. также Серьезные нежелательные реакции – раздел 10.0)

Миелотоксичность – Перед началом химиотерапии необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было более $1000/\text{мм}^3$, а количество тромбоцитов - более $100.000/\text{мм}^3$. Если данный критерий не соблюден, то лучше отложить химиотерапию, а не понижать дозу. Если необходима отсрочка на одну неделю и более, то только в следующем курсе следует уменьшить дозу на 25%.

Если курс химиотерапии приводит к сильной нейтропении ($\text{АЧН} < 500/\text{мм}^3$), вызванной лихорадкой и сепсисом, или серьезной инфекции и/или тромбоцитопении из-за кровотечения, сократите дозировку на 25% в следующем курсе. Если последующий курс не осложняется данными реакциями, возобновите полную дозировку препаратов.

Ототоксичность – В SIOPEL3 будет использоваться оценочная шкала потери слуха, предложенная П.Р. Броком и соав. (3) (Таблица 6). Специалисту аудиологу рекомендуется проводить тщательный осмотр детей и регулярные аудиометрические исследования во время лечения с CDDP. По возможности проведение отоакустической эмиссии с целью контроля ототоксичности у младенцев предпочтительней, чем применение BEAR-теста (аудиометрическое исследование с помощью вызванных потенциалов ствола мозга).

Для детей старше 3-х лет выбирают метод тональной аудиометрии. Если у ребенка начали появляться признаки потери слуха на высоких частотах, то следует провести более тщательное обследование, чем предусмотрено данным протоколом. Если была зарегистрирована ототоксичность степени 3 или 4, следует прекратить CDDP и заменить его на CARBO.

Таблица 6: Оценочная шкала двусторонней потери слуха на высоких частотах, вызванной цисплатином

ДВУСТОРОННЯЯ ПОТЕРЯ СЛУХА	СТЕПЕНЬ	Обозначение
< 40 дБ на всех частотах	0	Отсутствует
> 40 дБ только на частоте 8000 Гц	1	Слабая
> 40 дБ на частоте 4000 Гц и выше	2	Умеренная
> 40 дБ на частоте 2000 Гц и выше	3	Выраженная
> 40 дБ на частоте 1000 Гц и выше	4	Сильная

Почечная токсичность – а) Гломерулярная токсичность – Нефротоксичность CDDP у детей (как и у взрослых) зависит от дозировки и может быть очень сильной. Уровень креатинина в плазме и клиренс креатинина не являются надежными показателями степени повреждения почек, вызванного CDDP, в частности у детей. Необходимо проводить тщательное измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью изотопного клиренса, чтобы контролировать почечную функцию. В данном исследовании мониторинг СКФ потребуется не так часто, как раньше, но крайне важно проводить его у всех пациентов на необходимых временных отрезках. Однако его нельзя проводить, когда ребенок проходит в/в гидратацию. Применяйте тот же самый метод у того же ребенка на каждом временном отрезке. Предпочтителен метод измерения СКФ $\text{Cr}^{51}\text{EDTA}$, который включает получение изотопа, его введение ребенку и забор 4-х образцов крови из постоянного катетера с часовыми интервалами. При этом методе ребенок подвергается меньшему облучению, чем от ежедневных источников излучения. Данный метод подробно описан Чантлером и соав. в Clin Sci 1969; 37: 169-180 и Арком Ди Чайлдом 1972; 47: 613-617. Если какой-либо центр будет нуждаться в дальнейшей практической информации или не сможет получить нужную литературу, то данные материалы могут быть высланы по запросу. Если в Вашей клинике такая процедура невозможна по финансовым причинам, то проведите стандартный эндогенный клиренс креатинина с 24-часовым сбором мочи. Если сбор мочи не завершен, повторите процедуру. Снимки с ДТПК и другие снимки полезны при сборе информации о почечной функции пациента, но они не понадобятся для международного сравнительного рандомизированного исследования, поэтому просим вас не присылать нам эти данные взамен результатов мониторинга СКФ. При сильном сокращении $^{51}\text{CrEDTA}$ СКФ ($< 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$) прекратить CDDP и использовать CARBO. Для получения информации по младенцам см. таблицу предполагаемой СКФ в соответствии с возрастом в Приложении IX, и если СКФ падает ниже 2 среднеквадратичных отклонений (ниже предполагаемой), то следует заменить карбоплатин на CDDP.

б) Тубулярная токсичность – Ренальная потеря магния и последующая гипомагниемия возможна почти у всех детей в данном исследовании, поэтому рекомендуется поддержка магниевого баланса пероральными препаратами для всех детей, участвующих в исследовании. Гипомагниемия не требует остановки CDDP. У детей могут появиться признаки ренальной тубулопатии одновременно с улучшением СКФ. Таким образом, тщательный мониторинг электролитов необходим для всех детей, проходящих лечение с CDDP. Гипомагниемия может прогрессировать спустя годы после окончания терапии.

Младенцы подвержены большому риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного CDDP, и, соответственно, для данной возрастной группы необходим регулярный мониторинг электролитов (5). Однако CDDP не является для младенцев более нефротоксичным, чем для более взрослых детей.

Гепатотоксичность – Не существует стандартизированных критериев для корректировки дозировки доксорубина при наличии дисфункции печени. Рекомендуется сократить дозировку DOXO на 50%, если общая концентрация билирубина в сыворотке $> 3 \text{ мг/100 мл}$ или/и печеночные ферменты в сыворотке (АСТ, АЛТ) в 5 раз превышают норму.

Примечание: Так как гепатотоксичность при применении DOXO встречается очень редко, завышенные показатели АСТ, АЛТ должны послужить поводом для поиска других причин печеночной дисфункции, например, вирусный гепатит; также нужно скорректировать дозировку CDDP.

Кардиотоксичность – Необходимо проводить регулярный мониторинг для выявления кардиотоксичности (28). Рекомендуемый способ исследования – ЭКГ в режиме 2D и M с измерением фракции укорочения (ФУ). ЭКГ следует проводить, когда у пациента наблюдается нормальная температура и уровень гемоглобина, а также отсутствует гипергидратация. Измерения базового уровня должны быть проведены перед введением DOXO, чтобы предоставить значимый материал для сравнения с дальнейшими анализами.

Примечание: ЭКГ должно быть проведено перед операцией.

Фракция укорочения $< 29\%$ является показателем значительного ухудшения функции. В этом случае следует временно прекратить применение доксорубина. Если последующие анализы покажут улучшение во фракции укорочения, следует рассмотреть возобновление DOXO.

Снижение в ФУ на абсолютное значение > 10 процентилей, но с фактическим значением $> 29\%$ (например, ФУ $42\% \rightarrow 31\%$), также может указывать на значительное ухудшение функции. В данной ситуации свяжитесь с координатором экспертной группы (см. Приложение II).

С.Р. 4.3 Схема В – только CDDP

Схема В включает:

Цисплатин $80 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ непрерывной в/в инфузией в течение 24 часов (доза вычисляется из расчета на кг, если масса тела $< 10 \text{ кг}$) в день 1, 15, 29 и 44 перед операцией (Примечание: день 1 = курс перед рандомизацией) и в день 1 и 15 после операции.

С.Р. 4.3.1. Дозировка, способы введения и расписание

Гидратация перед цисплатином

$125 \text{ мл/м}^2/\text{час}$ 12 часов подряд:

Глюкоза 2,5%/натрия хлорид 0,45% +

Калия хлорид 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл

Магния сульфат 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл

Кальция глюконат 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

Инфузия цисплатина

а) Цисплатин 80 мг/м^2 , доведенный до 120 мл, в глюкозе 2,5%/натрия хлорид 0,45% со скоростью 5 мл/час в течение 24 часов одновременно с:

б) 120 мл/м²/час в течение 24 часов раствора:
Глюкозы 2,5%/натрия хлорида 0,45%
30 мл маннитола 20%/500 мл
Калия хлорида 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл
Магния сульфата 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл
Кальция глюконата 1,5 ммоль (3 мЭкв)/500 мл

Следует вести точные записи притока и оттока жидкости. Если диурез падает ниже 400 мл/м² в 6 ч., нужно назначить фрусемид (frusemide) в/в - 1 мг/кг. Необходимо вести тщательный мониторинг притока и оттока жидкости, чтобы предотвратить почечную токсичность и гиперволемию. Любая потеря жидкости из-за рвоты, должна быть восстановлена внутривенно.

Желательно избегать применения нефротоксичных антибиотиков, таких как гентамицин, во время и сразу после инфузии CDDP. Если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго контролировать.

Магния глюконат, 3 г/м²/день, п/о назначается всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла.

CDDP является сильным эметогенным препаратом; таким образом, рекомендуется заранее давать противорвотный «коктейль». Наиболее предпочтительно выбрать антагонистов рецепторов 5-НТЗ.

С.Р. 4.3.2 Модификация терапии:

По возрасту

Младенцам с массой тела меньше 5 кг ввести первую дозу CDDP - 1,7 мг/кг; если она будет хорошо перенесена, увеличить дозу до 2,6 мг/кг. Поскольку масса тела - менее 10 кг, дозы препаратов следует рассчитывать на 1 кг, при условии, что 1 м² = 30 кг, у совсем маленьких детей лучше начать лечение с сокращением дозы на 1/3.

Для младенцев и детей с массой тела от 5 до 10 кг вводить CDDP в дозе 2,6 мг/кг и DOXO в дозе 1 мг/кг, поскольку при массе тела менее 10 кг дозы препаратов должны рассчитываться на 1 кг, при условии, что 1 м² = 30 кг. Также не забудьте скорректировать количество жидкости для гидратации в соответствии с весом и возрастом младенца.

Обратите внимание, что младенцы подвержены большему риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного CDDP, чем дети более взрослого возраста, что указывает на важность регулярного контроля за электролитами в данной возрастной группе. Однако, в целом, CDDP не является для младенцев более токсичным, чем для более взрослых детей. (5)

По токсичности

Старайтесь избегать беспорядочного сокращения доз и излишних отсрочек в химиотерапии. Каждому пациенту необходимо давать рекомендуемую максимальную и переносимую дозу препарата в соответствующее время.

Свяжитесь с координатором группы по химиотерапии (Приложение II) при возникновении любой угрожающей жизни, летальной, непредвиденной или атипичной токсичности. (См. также «Серьезные нежелательные реакции» – раздел 10.0)

Миелотоксичность – CDDP не вызывает сильную миелотоксичность. Таким образом, можно начать химиотерапию, несмотря на пониженный уровень АЧН, если общее состояние пациента хорошее, и у него отсутствуют признаки инфекции. Перед началом химиотерапии необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было более $750/\text{мм}^3$, а количество тромбоцитов – более $75.000/\text{мм}^3$. Если данный критерий не соблюден, то лучше отложить химиотерапию, а не понижать дозу. Если необходима отсрочка на одну неделю и более, то только в следующем курсе следует уменьшить дозу на 25%.

Если курс химиотерапии приводит к сильной нейтропении (АЧН $< 500/\text{мм}^3$), вызванной лихорадкой и сепсисом, или серьезной инфекции и/или тромбоцитопенией из-за кровотечения, сократите дозировку на 25% в следующем курсе. Если последующий курс не осложняется данными реакциями, возобновите полную дозировку препаратов.

Ототоксичность – В SIOPEL3 будет использоваться оценочная шкала потери слуха, предложенная П.Р. Броком и соав. (3) (Таблица 6). Специалисту аудиологу рекомендуется проводить тщательный осмотр детей и регулярные аудиометрические исследования во время лечения с CDDP. По возможности проведение отоакустической эмиссии с целью контроля ототоксичности у младенцев предпочтительней, чем применение BEAR-тестов (аудиометрическое исследование с помощью вызванных потенциалов ствола мозга). Для детей старше 3-х лет выбирают метод тональной аудиометрии. Если у ребенка начали появляться признаки потери слуха на высоких частотах, то следует провести более тщательное обследование, чем предусмотрено данным протоколом. Если была зарегистрирована ототоксичность степени 3 или 4, следует прекратить CDDP и заменить его на CARBO.

Почечная токсичность –

а) Гломерулярная токсичность – Нефротоксичность CDDP у детей (как и у взрослых) зависит от дозировки и может быть очень сильной. Уровень креатинина в плазме и клиренс креатинина не являются надежными показателями степени повреждения почек, вызванного CDDP, в частности у детей. Необходимо проводить тщательное измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью изотопного клиренса, чтобы контролировать почечную функцию. В данном исследовании мониторинг СКФ будет требоваться не так часто, как раньше, но крайне важно проводить его у всех пациентов на необходимых временных отрезках. Однако его нельзя проводить, когда ребенок проходит в/в гидратацию. Применяйте тот же самый метод у того же ребенка на каждом временном отрезке. Предпочтителен метод измерения СКФ $\text{Cr}^{51}\text{EDTA}$, который включает получение изотопа, его введение ребенку и забор 4-х образцов крови из постоянного катетера с часовыми интервалами. При этом методе ребенок подвергается меньшему облучению, чем от ежедневных источников излучения. Данный метод подробно описан Чантлером и соав. в Clin Sci 1969; 37: 169-180 и Арком Ди Чайлдом 1972; 47: 613-617. Если какой-либо центр будет нуждаться в дальнейшей практической информации или не сможет получить нужную литературу, то данные материалы могут быть высланы по запросу. Если в Вашей клинике такая процедура невозможна по финансовым причинам, то проведите стандартный эндогенный клиренс креатинина с 24-часовым сбором мочи. Если сбор мочи не завершен, повторите процедуру. Снимки с ДТПК и другие снимки полезны при сборе информации о почечной функции пациента, но они не помогут в международном сравнительном рандомизированном исследовании, поэтому просим вас не присылать нам данные результаты вместо результатов мониторинга СКФ. При сильном сокращении $^{51}\text{CrEDTA}$ СКФ ($< 60 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$) прекратить CDDP и использовать CARBO. Для информации по младенцам см. таблицу предполагаемой СКФ в соответствии с возрастом

в Приложении IX, и если СКФ падает ниже 2 среднеквадратичных отклонений (ниже предполагаемой), то следует заменить карбоплатин на CDDP.

б) Тубулярная токсичность – Ренальная потеря магния и последующая гипомагниемия возможна почти у всех детей в данном исследовании, поэтому рекомендуется поддержка магниевого баланса пероральными препаратами для всех детей, участвующих в исследовании. Гипомагниемия не требует остановки CDDP. У детей могут появиться признаки ренальной тубулопатии одновременно с улучшением СКФ. Таким образом, тщательный мониторинг электролитов необходим для всех детей, проходящих лечение с CDDP. Гипомагниемия может прогрессировать спустя годы после окончания терапии.

Младенцы подвержены большему риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного CDDP, и, соответственно, для данной возрастной группы необходим регулярный мониторинг электролитов (5). Однако CDDP не является для младенцев более нефротоксичным, чем для более взрослых детей.

С.Р. 5.0 – ТРЕБУЕМАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

На момент постановки диагноза

Физический осмотр, также включая –

Антропометрические данные и оценка нутритивного статуса;

Определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой среднеключичной линии и от мечевидного отростка.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочевины, электролиты, Mg^{++} , Ca^{++} ,

Фибриноген и фактор V

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время – протромбиновое время или его эквивалент

Уровень α -ФП в сыворотке и бета-хорионического гонадотропина человека

Серология на гепатит А, В и С;

Примечание: При нормальном уровне α -ФП в сыворотке – убедитесь, чтобы были введены необходимые растворы. Помните, что возможен ложный отрицательный результат.

Рентгенологические исследования

Для определения распространения опухоли перед началом лечения (PRETEXT) (см. также Раздел 5.0)

УЗИ брюшной полости + КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием;

РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная) и КТ грудной клетки

Мониторинг токсичности химиотерапии

СКФ, определенная с помощью клиренса ^{51}Cr -EDTA;

Аудиограмма – по возможности тональная для детей от 3 лет, в противном случае тестирование свободного поля или отоакустическая эмиссия

2D ЭКГ – измерение фракции укорочения – у пациентов, проходящих схему А – PLADO.

Во время химиотерапии – еженедельное измерение уровня α -ФП в сыворотке, если он был изначально завышен.

Физический осмотр, также включая – Перед началом каждого курса

Антропометрические данные и оценка нутритивного статуса;

Определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой средней ключичной линии и от мечевидного отростка.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочеви́на, электролиты, Mg^{++} , Ca^{++} ,

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время; протромбиновое время или его эквивалент

Уровень α -ФП в сыворотке и бета-хорионического гонадотропина человека (если изначально завышены)

Креатинин и электролиты мочи (Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{++} , Mg^{++} , Phosph), чтобы можно было оценить тубулярную функцию, используя фракционированную экскрецию.

Рентгенологические исследования

Для мониторинга ответа опухоли (см. ниже «Перед операцией»)

УЗИ брюшной полости перед каждым курсом химиотерапии. Обратите внимание, что оценка ответа опухоли перед операцией проводится после 1 CDDP + 3 PLADO при Схеме А и 4 доз CDDP при Схеме В.

Мониторинг токсичности химиотерапии

Оценка СКФ с помощью клиренса ^{51}Cr -EDTA должна быть проведена перед операцией и в конце химиотерапии, если уровень креатинина в плазме не возрос перед курсами 2, 3, 4, 5 и 6.

Аудиограмма – перед операцией и в конце химиотерапии.

Для пациентов, проходящих лечение по Схеме А, ЭКГ должно быть выполнено перед операцией и в конце лечения, а также в другие периоды, если возникают клинические опасения.

До операции (отличается от пункта «процедуры перед операцией»)

Физический осмотр, также включая оценку нутритивного статуса;

Обратите внимание, что осложнения после операции чаще встречаются у детей с плохим нутритивным статусом (27).

Определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой средней ключичной линии и от мечевидного отростка.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочеви́на, электролиты, Mg^{++} , Ca^{++} ,

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время; протромбиновое время;

Уровень α -ФП в сыворотке и бета-хорионического гонадотропина человека (если изначально завышены);

Креатинин и электролиты мочи (Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{++} , Mg^{++} , Phosph), чтобы можно было оценить тубулярную функцию, используя фракционированную экскрецию.

Рентгенологические исследования

Для оценки ответа опухоли и ее размера

УЗИ и КТ с контрастированием брюшной полости или МРТ с гадолинием

РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная); КТ грудной клетки (см. «Рекомендации по рентгенологическим исследованиям» - раздел 5.3).

ПРИМЕЧАНИЕ: ЭКГ ОБЯЗАТЕЛЬНО ВЫПОЛНЯЕТСЯ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОХОДЯЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО СХЕМЕ А, А ПОЛУЧЕННЫЕ СНИМКИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ РАССМОТРЕНЫ ОНКОЛОГОМ И/ИЛИ АНЕСТЕЗИОЛОГОМ

В конце терапии

Физический осмотр, также включая –

Антропометрические данные и оценка нутритивного статуса;

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочевины, электролиты, Mg^{++} , Ca^{++} ,

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время; протромбиновое время;

Уровень α -ФП в сыворотке и бета-хорионического гонадотропина человека (если изначально завышены);

Креатинин и электролиты мочи (Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{++} , Mg^{++} , Phosph), чтобы можно было оценить тубулярную функцию, используя фракционированную экскрецию.

Рентгенологические исследования

Для оценки статуса опухоли

УЗИ брюшной полости и КТ с контрастированием брюшной полости или МРТ с гадолинием;

РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная); КТ грудной клетки

Для оценки токсичности на момент окончания химиотерапии

СКФ, определенная с помощью клиренса ^{51}Cr -EDTA;

Аудиограмма – тональная, если возраст 3 года + либо тестирование свободного поля или отоакустическая эмиссия.

2D ЭКГ – измерение фракции укорочения – у пациентов, проходящих схему А

Таблица 7: Обследования во время последующего наблюдения

С момента постановки диагноза Необходимые обследования	Первый и второй год	Третий год	С 4-го по 5-й год
Физический осмотр	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
Альфа-фетопротеин	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
РГ грудной клетки	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
УЗИ брюшной полости	Каждые 2-3 месяца	Каждые 6 месяцев	ежегодно
Магний в сыворотке	ежегодно	ежегодно	ежегодно
⁵¹ CrEDTA СКФ	Спустя 1 год после лечения – повторять ежегодно, если < 80 мл/мин/1.73м ²	ежегодно, если < 80 мл/мин/1.73м ²	ежегодно, если < 80 мл/мин/1.73м ²
Аудиограмма	Ежегодно, пока не будут получены надежные результаты тональной аудиометрии, возраст – от 3-х лет	Ежегодно, пока не будут получены надежные результаты тональной аудиометрии, возраст – от 3-х лет	Ежегодно, пока не будут получены надежные результаты тональной аудиометрии, возраст – от 3-х лет
ЭКГ – измерение фракции укорочения (у пациентов, проходящих схему А)	Спустя 1 год после лечения и ежегодно	ежегодно	ежегодно

С.Р. 6.0 УЧЕТ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

С.Р. 6.1 Критерии/конечные точки результатов

Основным критерием результатов исследования является *токсичность*, характеризующаяся фебрильной нейтропенией, мукозит (степень 3/4) или инфекция и *масштаб полной резекции*. Вторичные критерии результатов - *ответ, общая и бессобытийная выживаемость*.

С.Р. 6.2 Объем выборки и статистические методы

Основное сравнение покажет разницу в токсичности между двумя предоперационными схемами химиотерапии, сохраняя при этом равнозначность в отношении масштаба резекции.

Токсичность

У 64% подлежащих оценке пациентов (27% курсов) наблюдалась фебрильная нейтропения и у 20% (7% курсов) – мукозит (степень 3/4) во время химиотерапии по SIOPEL1 [PLADO] (Дж. Браун, личная переписка). Таким же образом, при лечении по SIOPEL2 [CDDP] у 45% оцениваемых пациентов (16% курсов) развилась фебрильная нейтропения, однако ни один из оцениваемых пациентов не страдал от мукозита (степень 3/4). Кроме того, в SIOPEL2 у 55% подлежащих оценке пациентов (22% курсов) появились инфекции во время химиотерапии. Включение и оценка на токсичность 170 пациентов (85 CDDP: 85 PLADO) предоставит 80% статистическую мощность продемонстрировать сокращение в интенсивности фебрильной нейтропии с 64% до 45% с односторонним критерием ($\alpha=0.05$), а также уменьшение мукозита с 20% до 2% может быть обнаружено с помощью одностороннего критерия ($\alpha=0.05$) приблизительно с 80% мощностью. Более того, у 170 пациентов также возможно обнаружение уменьшения интенсивности инфекции с 75% до 55% с помощью одностороннего критерия ($\alpha=0.05$) приблизительно с 83% мощностью.

Цель исключения доксорубина – избежать длительной кардиотоксичности. Только длительное наблюдение позволит оценить данную токсичность. Из-за отсутствия такой информации в SIOPEL 1 временно невозможно использовать эту конечную точку для определения объема выборки.

Масштаб резекции

Ни в одном исследовании нельзя показать строгую равнозначность. Конечная цель исследования – найти такую схему, которая будет менее токсична, но, тем не менее, характеризуется таким же масштабом резекции, как схема PLADO, разработанная в SIOPEL 1. Подобный масштаб может быть выражен с точки зрения максимально приемлемого отклонения между масштабами. Если сокращение масштаба резекции с 90% до 80% считается приемлемым отклонением, то потребуются общий объем выборки 244, чтобы исключить его с уровнем значимости 5% и 80% мощности. Для сравнения 170 пациентов произведут 65% мощность при условии, что различие в объеме и уровень значимости одинаковы.

Набор

Набор этих пациентов в SIOPEL2 составлял приблизительно 30 человек в год; такая скорость набора позволит отобрать 170 пациентов примерно за 5 ½ лет. Несмотря на то, что данного количества будет достаточно для соблюдения требований к объему выборки в отношении токсичности, было бы желательно набрать дополнительных пациентов, чтобы

решить вопрос равнозначности в масштабе резекции. Этого можно достичь либо обеспечив участие дополнительных центров, либо продлив исследование более 5 ½ лет.

Второстепенные конечные точки

Скорость ответа, общая и бессобытийная выживаемость являются второстепенными конечными точками данного исследования. 170-ти пациентов будет достаточно, чтобы исключить сокращение скорости ответа с 95% (SIOPEL 1) до 85% при 5% уровне значимости и с более чем 80% мощностью. После минимум 3 лет наблюдения диапазон 90%-ого доверительного уровня для разницы в общей выживаемости от 85% по PLADO до 75% по CDDP равнялся бы приблизительно $\pm 10\%$.

Анализ

Основной анализ будет проводиться согласно назначенному лечению, поэтому все пациенты, рандомизированные только на CDDP, вне зависимости от того, получают ли они затем доксорубицин или нет, будут сравниваться со всеми пациентами, рандомизированными на PLADO, также вне зависимости от того, получают ли они затем только CDDP или нет. Дальнейшие анализы определяют роль соблюдения режима. Для сравнения токсичности, ответа и интенсивности полной резекции на одного пациента между режимами лечения будет использоваться критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Чтобы сравнить общую и бессобытийную выживаемость, будут применяться логарифмические ранговые критерии.

С.Р. 6.3 Промежуточный анализ и Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД)

Ранний промежуточный анализ будет проведен на рандомизированных пациентах спустя 18 месяцев после начала исследования, когда средняя длительность наблюдения будет равна приблизительно 9 месяцам, и 38 пациентов пройдут оценку на токсичность. Будет образован НКМД для обзора данных, в частности касающихся токсичности и масштаба полной резекции, а также для консультаций по дальнейшему набору.

Для сохранения общего уровня значимости будет использоваться групповой последовательный подход. Будет выбрана традиционная затратная функция по принципу О'Брайена и Флеминга. Если набор продолжается, расписание дальнейших обзоров будет определено НКМД.

ГЕПАТОБЛАСТОМА “ВЫСОКОГО РИСКА”

В.Р. 1.0 – ОПРЕДЕЛЕНИЕ

«Высокий риск» ГЕПАТОБЛАСТОМА – опухоли, поражающие: а) все 4 сектора печени (категория IV по PRETEXT) и/или б) с признаками внепеченочного заболевания (метастазами и/или внепеченочным абдоминальным заболеванием) (см. Система оценки распространения опухоли перед лечением – Раздел 5.0).

Легочные метастазы – Все «явные» (См. Раздел 5.3 «Грудная клетка») опухолевые очаги в легких, зафиксированные на рентгене грудной клетки и/или КТ-сканировании, которые считаются метастатическими. Для случаев, вызывающих сомнения, рекомендуется центральный радиологический экспресс-анализ (см. Раздел 6.6).

В.Р. 2.0 – КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Возраст

Младше 16 лет на момент постановки диагноза.

Предшествующее лечение

Не было. Все пациенты, включая тех, у кого была или кому необходима первичная резекция опухоли (полная или неполная), по той или иной причине, должны быть включены в исследование. Данные пациентов, перенесших первичную операцию, будут проанализированы отдельно. Должны быть указаны причины проведения первичной операции.

Гистология

Гепатобластома (также см. указания по патологии). Хирургическая биопсия с целью постановки диагноза настоятельно рекомендуется для всех пациентов и обязательна в следующих случаях:

- детей младше 6 месяцев, т.к. в этом возрасте возможно проявление разнообразных опухолей, а также существует вероятность влияния искажающего фактора, чем является повышенный уровень α -фетопротейна, в силу возраста ребенка.
- детей старше 3 лет, чтобы отличить гепатобластому от гепатоцеллюлярной карциномы;
- всех пациентов с нормальным уровнем АФП в сыворотке.

Во всех других случаях на фоне ясной/определенной клинической картины (например, возраст между 6 мес. и 3 годами; солидные новообразования печени на фоне повышенного уровня альфа-фетопротейна в сыворотке, возможно, тромбоцитоза) решение о проведении первичной, диагностической биопсии принимает каждый центр в отдельности (31). В этом случае обязательными условиями для включения пациентов в исследование являются соответствующая визуализация и повышенный уровень альфа-фетопротейна в сыворотке.

Время начала терапии: дети должны начать прохождение курса химиотерапии в течение 15 дней с момента постановки диагноза.

Важные примечания-

Для включения пациентов в испытание никакого центрального обзора первичных диагностических снимков не требуется. В связи с международным характером данного испытания, а также ограничениями по времени и затратами, не стоит ожидать получения центрального обзора радиологических снимков с целью подтверждения категории PRETEXT, установленной для каждого пациента участвующим центром, однако для сложных случаев быстрый обзор радиологических данных, полученных при диагностике, доступен по требованию (см. Раздел 6.6).

Размер опухоли

Опухоли, поражающие все 4 сектора печени (категория IV по PRETEXT), и/или с признаками внепеченочного заболевания (отдаленными метастазами и/или внепеченочным абдоминальным заболеванием) (см. Система оценки распространения опухоли перед лечением – Раздел 5.0). Обратите внимание, что увеличенные лимфатические узлы на снимке не являются критерием для отнесения пациента в группу высокого риска.

Примечание:

- Все пациенты должны пройти КТ-сканирование легких и рентген грудной клетки.
- Все явные (См. Раздел 5.3 «Грудная клетка») опухолевые очаги в легких, зафиксированные на рентгене грудной клетки и/или КТ сканировании считаются метастатическими. Для случаев, вызывающих сомнения, рекомендуется центральный радиологический экспресс-анализ (см. Раздел 6.6).

В.Р. 3.0 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

После диагностики все пациенты получают предоперационную химиотерапию. Дети, отнесенные в группу с гепатобластомой высокого риска, будут лечиться при помощи интенсивной многокомпонентной схемы, включающей CARBO, CDDP и DOXO, которой будет предшествовать одна доза CDDP.

Предоперационная фаза - Перед операцией данная схема будет состоять из чередования введения CDDP на день 1, 29, 57 и 85 и комбинации CARBO/DOXO на день 15, 43 и 71. CDDP будет вводиться вне зависимости от результатов анализа крови. Реакция опухоли на химиотерапию будет оцениваться перед днями 29, 57 и 85 и непосредственно перед операцией. (Определение реакции опухоли см. в Разделе 9.0).

Отложенная операция – Отложенная операция должна быть проведена не позднее 3 недель со дня 85 предоперационной химиотерапии. Тем не менее, если возможно, окончательная операция могла бы быть рассмотрена также после второго введения сочетания CARBO/DOXO (после дня 43). Если операция невозможна после дня 85 предоперационной фазы, но опухоль реагирует на химиотерапию, пациент получит еще, максимум, две дозы CARBO/DOXO, чередующихся с одной дозой CDDP. Возможность окончательной операции будет пересмотрена в конце данных дополнительных курсов химиотерапии. Все пациенты получают не более 5 курсов CARBO/DOXO и 5 доз CDDP, если опухоль продолжает реагировать на химиотерапию.

Обратите внимание, что, если на день 43 заболевание остается стабильным (внимательно прочтите определения реакции, Раздел 9.0), свяжитесь с координатором исследования с целью рассмотрения ортотопической трансплантации печени у пациентов с локализованной болезнью. Или же пациент может быть включен во вторую фазу исследования с высокой дозой циклофосфида (См. Приложение VI).

Послеоперационная химиотерапия – После отложенной операции пациенты получают еще 2 курса CARBO/DOXO на день 1 и 29 после операции в чередовании с одной дозой CDDP на день 15 после операции с теми же дозировкой и расписанием, как и во время предоперационной фазы.

Прекращение терапии – Терапия будет прекращена после 5 курсов CARBO/DOXO и 5 доз CDDP. **Обратите внимание:** вне зависимости от времени отложенной операции все пациенты получают одинаковое количество курсов и, следовательно, одну и ту же общую кумулятивную дозу химиотерапии.

В.Р. 3.1. ОСТАТОЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ

Если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему наблюдается заболевание, не реагирующее на терапию, и/или стабильно повышенный уровень сывороточного α -FP, следует рассмотреть альтернативный вариант терапии. **В таком случае, свяжитесь с координатором комиссии по химиотерапии (Приложение II).**

Обратите внимание, что постоянно повышенный уровень α -ФП в сыворотке говорит о прогрессировании активного заболевания, если не будет доказано другого. Часто регистрируется немного повышенный уровень α -ФП (в частности уровень α -ФП < 100 нано/мл) перед обнаружением фактической остаточной опухоли. В таких случаях следует повторять рентгенологические исследования абдоминальной области и грудной клетки, пока не будет найден очаг рецидива. Иногда уровень α -ФП спонтанно понижается до нормального; причины этого явления не были выявлены.

При прогрессирующем макроскопическом остаточном заболевании малого объема существует возможность проведения лучевой терапии на ограниченных (небольшого размера) участках («postage stamp» fields), если хирург считает, что дальнейшие хирургические попытки удалить опухоль невозможны. В этом случае воспользуйтесь рекомендациями по проведению лучевой терапии (см. Приложение V) и свяжитесь с координатором по лучевой терапии (см. Приложение II).

В.Р. 3.2. ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Химиотерапия является терапией первой линии для контроля над ростом метастазов. Тем не менее, следует рассмотреть хирургическую операцию для пациентов с легочными метастазами, которые не исчезли в результате химиотерапии. (2) (Свяжитесь с координатором исследования). В таких случаях необходимо тщательно отслеживать реакцию опухоли для того, чтобы как можно раньше зафиксировать неудачный результат химиотерапии. Сведения о роли высокодозной химиотерапии с восстановлением периферических стволовых клеток и аутогенного костного мозга для таких детей отсутствуют (см. Приложение VI по Фазе II химиотерапии).

В.Р. 4.0 РУКОВОДСТВО ПО ХИМИОТЕРАПИИ

Необходимо максимально строго следовать указаниям по химиотерапии и отправлять отчет по всем нежелательным явлениям.

В.Р. 4.1. – ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Схема химиотерапии, разработанная для лечения гепатобластомы «высокого риска», является достаточно интенсивной (см. Рис. 7) и включает в себя целенаправленное введение CDDP во время миелотоксичной фазы, следующей за инъекциями CARBO/DOXO. Необходимо соблюдать следующие требования для того, чтобы избежать избытка токсичности и чтобы придерживаться расписания введения лекарств.

- Всем детям следует установить ЦВК;
- Если масса тела пациента составляет менее 10 кг, дозировка лекарства должна быть рассчитана на кг как показано в разделе **В.Р. 4.4**.
- Все дети с массой тела $\leq$ 3-ему перцентилю на момент начала терапии должны получать поддержку полным парентеральным питанием (ППП);
- В случае ренальной дисфункции действительная дозировка CARBO должна быть рассчитана по модифицированной формуле Калверта (см. ниже); если невозможно измерить СКФ с помощью клиренса ^{51}Cr EDTA, первая доза CARBO должна быть сокращена на 25%; если не наблюдается высокая температура, нейтропения или тяжелая тромбопения в сопровождении с внешним кровотечением, следующую дозу можно вводить в полном объеме (100%).

Рассмотрите возможность использования **гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)**, если первый курс CARBO/DOXO сопровождается осложнением в виде

тяжелой затянувшейся нейтропении (вне зависимости от того, сопровождается ли она повышением температуры), из-за которого был отложен следующий курс CARBO/DOXO. **Г-КСФ** вводится подкожно в дозе 5 мкг/кг, через 24 часа после применения CDDP; его следует вводить до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не будет составлять $> 500/\text{мм}^3$ в течение, по крайней мере, двух дней подряд. Введение Г-КСФ необходимо прекратить за 48 часов до следующей дозы CARBO/DOXO. Тем не менее, обратите внимание, что поддержка при помощи Г-КСФ не является обязательной по данному протоколу.

Профилактика пневмоцистной пневмонии с помощью *триметоприм-сульфаметоксазола* (*trimethoprim-sulfamethoxazole*) должна проводиться для всех пациентов 3 дня в неделю – TMP 150 мг/м² в день и SMX 750 мг/м² в день (1994 Красная книга – Американской академии педиатрии);

- **Гематологическая поддержка** должна осуществляться по мере надобности,

В.Р. 4.2 – ДОЗЫ, СХЕМЫ И ВРЕМЯ ВВЕДЕНИЯ

Цисплатин 80 мг/м² в течение 24 часов в виде непрерывного внутривенного вливания на день 1, 29, 57, 85 предоперационной фазы и затем после операции на день 15. **Обратите внимание, что цисплатин следует вводить вне зависимости от числа клеток периферической крови.**

Карбоплатин 500 мг/м² в виде внутривенного вливания от 0-1 часа на день 15, 43, 71 дооперационной фазы; после операции, как только состояние ребенка нормализуется после операции; будет вводиться CARBO на день 0 и 29. В случае ренальной дисфункции, действительная доза для введения CARBO будет рассчитана по модифицированной формуле Калверта, как было предложено Ньюэллом и соавт. (18):

$$\text{Доза (мг)} = \text{необходимая AUC (мг/мл.мин)} \times \text{СКФ (мл/мин)} + (0.36 \times \text{BW (кг)})$$

где необходимая AUC составляет 6.25 мг/мл.мин
(AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени)
(BW = масса тела)

Доксорубин 60 мг/м² в виде 48-часовой непрерывной инфузии, начиная вскоре после завершения инфузии CARBO на день 15, 43, 71 дооперационного курса и после операции, как только состояние ребенка нормализуется после операции на день 1 и 29.

В.Р. 4.3 – ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Введение цисплатина

Гидратация перед введением цисплатина

125 мл/м²/в час глюкозы 2.5%/ хлорид натрия 0.45% в течение 12 часов +
хлорид калия 10 ммоль (10 мЭкв)/500 мл
сульфат магния 2 ммоль (4 мЭкв)/ 500 мл
глюконат кальция 1.5 ммоль (3 мЭкв)/500 мл

Инфузия цисплатина

- а) 80 мг/м² цисплатина, доведенного до 120 см³ с глюкозой 2.5%/ хлоридом натрия 0.45%, вводится по 5 мл/час в течение 24 часов, процедура проводится одновременно с:
- б) 120 мл/м²/час 24-часовая инфузия раствора
глюкозы 2.5%/ хлорида натрия 0.45% +
30 мл маннитола 20%/500 мл

хлорид калия 10 ммоль (10 мЭкв)/500 мл
сульфат магния 2 ммоль (4 мЭкв)/ 500 мл
глюконат кальция 1.5 ммоль (3 мЭкв)/500 мл

Гидратация после введения цисплатина

а) 125 мл/м²/час глюкозы 2.5%/ хлорида натрия 0.45% в течение 24 часов +
хлорид калия 10 ммоль (10 мЭкв)/500 мл
сульфат магния 2 ммоль (4 мЭкв)/ 500 мл
глюконат кальция 1.5 ммоль (3 мЭкв)/500 мл

Следует вести точные записи притока и оттока жидкости. Если диурез падает ниже 400 мл/м² за 6 часов, следует назначить фрусемид (frusemide) 0,5-1 мг/кг в/в. Необходимо вести тщательный мониторинг притока и оттока жидкости, чтобы предотвратить почечную токсичность и гиперволемию. Любая потеря жидкости из-за рвоты, должна быть восстановлена внутривенно.

Желательно избегать применения нефротоксичных антибиотиков, таких как гентамицин, во время и сразу после инфузии CDDP. Если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго контролировать.

Глюконат магния, 3г/м²/день перорально, необходимо давать всем пациентам в течение всего времени проведения химиотерапии, начиная с первого курса.

Карбоплатин вводится в 5% растворе глюкозы, 80 мл/м², или 4 мл/кг для младенцев и детей, вес которых составляет менее 10 кг, в течение 60 минут. Непосредственно после завершения инфузии карбоплатина, начните введение доксорубина. Гипергидратация ни перед вливанием карбоплатина, ни после нее не рекомендуется, однако перед началом терапии необходимо удостовериться в достаточной гидратации организма. DOXO применяется в виде непрерывной инфузии через ЦВК в течение 48 часов подряд. Скорость введения DOXO должна быть постоянной в течение всей процедуры. Для этого рекомендуется вводить DOXO через отдельную капельницу в 5%-м растворе глюкозы с использованием минимального объема жидкости. При отсутствии центрального катетера следует избегать глубоких вен, так как экстравазация данного препарата опасна и нежелательна в данных участках. После разведения и в течение инфузии все лекарственные препараты должны быть защищены от света.

Перед введением каждой дозы CARBO/DOXO абсолютное число нейтрофилов (ANC) должно составлять более 1000/мм³, а количество тромбоцитов - более 100.000/мм³.

CDDP и CARBO являются сильными эметогенными препаратами. В связи с этим, перед их введением рекомендуется применение смеси противорвотных средств. Наиболее предпочтительным вариантом являются антагонисты рецепторов серотонина 5-HT₃ типа.

В.Р. 4.4. МОДИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ

По возрасту

Для младенцев с массой тела менее 5 кг лекарства вводятся в следующей дозировке:
Цисплатин 1.7 мг/кг: если препарат переносится хорошо, увеличьте дозу до 2.6 мг/кг;
Это связано с тем, что при массе тела менее 10 кг, доза препарата должна быть рассчитана на кг, предполагая, что 1 м²=30 кг – а для совсем маленьких пациентов целесообразнее начать терапию с сокращением дозы на 1/3.

Карбоплатин 11.5 мг/кг: если препарат хорошо переносится, увеличьте следующую дозу до 16.6 мг/кг;

Доксорубицин 1.34 мг/кг в виде непрерывной 48-часовой инфузии: если препарат переносится хорошо, увеличьте следующую дозу до 2.0 мг/кг/48 ч.

Для младенцев и детей с массой тела 5-10 кг лекарства вводятся в следующих дозировках:

Цисплатин 2,6 мг/кг

Карбоплатин 16,6 мг/кг

Доксорубицин 1 мг/кг/день x 2 дня, т.е. 2 мг/кг в течение 48 часов

Это связано с тем, что при массе тела менее 10 кг, доза препарата должна быть рассчитана на кг, предполагая, что $1 \text{ м}^2=30 \text{ кг}$.

Обратите внимание, что младенцы подвержены большему риску электролитного дисбаланса, вызванного CDDP и, соответственно, необходимость регулярного контроля над количеством электролитов особенно важна для этой возрастной группы (5). Не забудьте также рассчитать количество восполняемой жидкости в соответствии с весом и возрастом младенца.

Токсичность

Старайтесь избегать беспорядочного сокращения доз и излишних отсрочек в химиотерапии. Каждому пациенту необходимо давать рекомендуемую максимальную и переносимую дозу препарата в соответствующее время.

Свяжитесь с координатором группы по химиотерапии (Приложение II) при возникновении любой угрожающей жизни, летальной, непредвиденной или атипичной токсичности. (См. также «Серьезные нежелательные реакции» – раздел 10.0)

Ототоксичность – В SIOPEL3 будет использоваться оценочная шкала потери слуха, предложенная П.Р. Брокком и соав. (3) (Таблица 6). Специалисту аудиологу рекомендуется проводить тщательный осмотр детей и регулярные аудиометрические исследования во время лечения с CDDP. По возможности проведение отоакустической эмиссии с целью контроля ототоксичности у младенцев предпочтительней, чем применение BEAR-теста (аудиометрическое исследование с помощью вызванных потенциалов ствола мозга).

Для детей старше 3-х лет выбирают метод тональной аудиометрии. Если у ребенка начали появляться признаки потери слуха на высоких частотах, то следует провести более тщательное обследование, чем предусмотрено данным протоколом. Если была зарегистрирована ототоксичность степени 3 или 4, следует прекратить CDDP и заменить его на CARBO. В этом случае свяжитесь с координатором группы по химиотерапии (Приложение II).

Таблица 8 – Шкала оценивания двусторонней потери слуха на высоких частотах, вызванной цисплатином.

ДВУСТОРОННЯЯ ПОТЕРЯ СЛУХА	СТЕПЕНЬ	Обозначение
< 40 дБ на всех частотах	0	отсутствует
> 40 дБ только на 8, 000 Гц	1	слабая
> 40 дБ на 4, 000 Гц и выше	2	умеренная
> 40 дБ на 2, 000 Гц и выше	3	выраженная

> 40 дБ на 1, 000 Гц и выше	4	сильная
-----------------------------	---	---------

По данным из литературы существует возможный рост ототоксичности у пациентов, получающих лечение при помощи CARBO и CDDP. Следовательно, их слух необходимо тщательно проверять (используя тот метод, который подходит пациенту в зависимости от возраста) во время лечения и после его завершения.

Почечная токсичность

– а) Гломерулярная токсичность – Нефротоксичность CDDP у детей (как и у взрослых) зависит от дозировки и может быть очень сильной. Уровень креатинина в плазме и клиренс креатинина не являются надежными показателями степени повреждения почек, вызванного CDDP, в частности у детей. Необходимо проводить тщательное измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью изотопного клиренса, чтобы контролировать почечную функцию. В данном исследовании мониторинг СКФ потребуется не так часто, как раньше, но крайне важно проводить его у всех пациентов на необходимых временных отрезках. Однако его нельзя проводить, когда ребенок проходит в/в гидратацию. Применяйте тот же самый метод у того же ребенка на каждом временном отрезке. Предпочтителен метод измерения СКФ $\text{Cr}^{51}\text{EDTA}$, который включает получение изотопа, его введение ребенку и забор 4-х образцов крови из постоянного катетера с часовыми интервалами. При этом методе ребенок подвергается меньшему облучению, чем от ежедневных источников излучения. Данный метод подробно описан Чантлером и соав. в Clin Sci 1969; 37: 169-180 и Арком Ди Чайлдом 1972; 47: 613-617. Если какой-либо центр будет нуждаться в дальнейшей практической информации или не сможет получить нужную литературу, то данные материалы могут быть высланы по запросу. Если в Вашей клинике такая процедура невозможна по финансовым причинам, то проведите стандартный эндогенный клиренс креатинина с 24-часовым сбором мочи. Если сбор мочи не завершен, повторите процедуру. Снимки с ДТПК и другие снимки полезны при сборе информации о почечной функции пациента, но они не понадобятся для международного сравнительного рандомизированного исследования, поэтому просим вас не присылать нам эти данные взамен результатов мониторинга СКФ. При сильном сокращении $^{51}\text{CrEDTA}$ СКФ ($< 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$) прекратить CDDP и свяжитесь с координатором группы по химиотерапии (Приложение II).

Для получения информации по младенцам см. таблицу предполагаемой СКФ в соответствии с возрастом в Приложении IX, и если СКФ падает ниже 2 SD ниже предполагаемой СКФ, прекратите применение CDDP и свяжитесь с координатором группы по химиотерапии (Приложение II).

б) Тубулярная токсичность – Ренальная потеря магния и последующая гипомагниемия возможна почти у всех детей в данном исследовании, поэтому рекомендуется поддержка магниевого баланса пероральными препаратами для всех детей, участвующих в исследовании. Гипомагниемия не требует остановки CDDP. У детей могут появиться признаки ренальной тубулопатии одновременно с улучшением СКФ. Таким образом, тщательный мониторинг электролитов необходим для всех детей, проходящих лечение с CDDP. Гипомагниемия может прогрессировать спустя годы после окончания терапии.

Младенцы подвержены большему риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного CDDP, и, соответственно, для данной возрастной группы необходим регулярный мониторинг электролитов (5). Однако CDDP не является для младенцев более нефротоксичным, чем для более взрослых детей.

Миелотоксичность – Перед началом химиотерапии с карбоплатином и доксорубицином необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было более $1000/\text{мм}^3$ и

количество тромбоцитов - более 100.000/мм³. Если данный критерий не соблюден, то лучше отложить химиотерапию, а не понижать дозу. Если необходима отсрочка на одну неделю и более, то только в следующем курсе следует уменьшить дозу на 25% и использовать ГКСФ (см. В.Р. 4.1).

Если курс химиотерапии приводит к сильной нейтропении (АЧН < 500/мм³), вызванной лихорадкой и сепсисом, или серьезной инфекции и/или тромбоцитопенией (< 10.000/мм³ в течение более 3 дней) с сопутствующим кровотечением, сократите дозу на 25% для следующего курса. Если во время последующего курса осложнений не наблюдается, возобновите введение полной дозы препаратов.

Гепатотоксичность – Не существует стандартизированных критериев для корректировки дозировки доксорубина при наличии дисфункции печени. Рекомендуется сократить дозировку DOXO на 50%, если общая концентрация билирубина в сыворотке > 3 мг/100 мл или/и печеночные ферменты в сыворотке (АСТ, АЛТ) в 5 раз превышают норму.

Примечание: Так как гепатотоксичность при применении DOXO встречается очень редко, завышенные показатели АСТ, АЛТ должны послужить поводом для поиска других причин печеночной дисфункции, например, вирусный гепатит. Дозировки CARBO и CDDP в данном случае в модификациях не нуждаются.

Кардиотоксичность – Необходимо проводить регулярный мониторинг для выявления кардиотоксичности (28). Рекомендуемый способ исследования – ЭКГ в режиме 2D и M с измерением фракции укорочения (ФУ). ЭКГ следует проводить, когда у пациента наблюдается нормальная температура и уровень гемоглобина, а также отсутствует гипергидратация. Измерения базового уровня должны быть проведены перед введением DOXO, чтобы предоставить значимый материал для сравнения с дальнейшими анализами.

Эхокардиограмма должна быть проведена до операции.

Фракция укорочения < 29% является показателем значительного ухудшения функции. В этом случае следует временно прекратить применение доксорубина. Если последующие анализы покажут улучшение во фракции укорочения, следует рассмотреть возобновление DOXO.

Снижение в ФУ на абсолютное значение > 10 процентилей, но с фактическим значением > 29% (например, ФУ 42% --> ФУ 31%), также может указывать на значительное ухудшение функции. В данной ситуации свяжитесь с координатором экспертной группы (см. Приложение II).

В.Р. 5.0 – НЕОБХОДИМАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

На момент постановки диагноза

Физический осмотр, включающий также –

Антропометрические измерения и оценку нутритивного статуса

Определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой среднеключичной линии и от мечевидного отростка.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочевины, электролиты, Mg⁺⁺/Ca⁺⁺, фибриноген, фактор V

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время или его эквивалент;
Уровень α -ФП в сыворотке и β -хорионического гонадотропина человека;
Серология на гепатит А, В и С;

Примечание: При нормальном уровне α -ФП в сыворотке – убедитесь, чтобы были введены необходимые растворы. Помните, что возможен ложный отрицательный результат.

Визуализирующие исследования

Для определения распространения опухоли до начала лечения (PRETEXT) (См. также Раздел 5.0)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости + КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием;
Рентген грудной клетки (в двух проекциях: заднепередней и боковой) и КТ грудной клетки;

Мониторинг токсичности химиотерапии

Скорость клубочковой фильтрации, измеряемой с помощью клиренса ^{51}Cr EDTA;
Аудиограмма – по возможности тональная для детей от 3 лет, в противном случае тестирование свободного поля или отоакустическая эмиссия
2D ЭКГ – измерение фракции укорочения

Во время химиотерапии – еженедельное измерение уровня сывороточного α -ФП - если изначально уровень повышен.

Физический осмотр, включающий также – Перед началом каждого курса

Антропометрические измерения и оценку нутритивного статуса

Определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой средней ключичной линии и от мечевидного отростка.

Лабораторные анализы – Перед началом проведения химиотерапии

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочеви́на, электролиты, Mg^{++}/Ca^{++} , фибриноген, фактор V

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время;

Уровень α -ФП в сыворотке и β -хорионического гонадотропного гормона человека (если изначально были повышены);

Креатинин в моче и электролиты (Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{++} , Mg^{++} , Phosph), чтобы можно было оценить тубулярную функцию, используя фракционированную экскрецию.

Визуализирующие исследования

Мониторинг ответа опухоли на химиотерапию

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на день 29, 50 и 90

Рентген грудной клетки (в двух проекциях: заднепередней и боковой) и КТ грудной клетки (если необходимо, на день 50 и 90);

Мониторинг токсичности химиотерапии

Скорость клубочковой фильтрации, измеряемой с помощью клиренса ^{51}Cr EDTA, необходимо проверить перед операцией и по завершении химиотерапии, если только уровень креатинина в плазме неожиданно не поднялся перед каким-либо из курсов химиотерапии.

Аудиограмма перед операцией и в конце химиотерапии.

ЭКГ должно быть выполнено перед операцией и в конце лечения, а также в другие периоды, если возникают клинические опасения.

Перед операцией (отличается от пункта “процедуры перед операцией”)

Физический осмотр, включающий также оценку нутритивного статуса;

Обратите внимание, что осложнения при операции чаще встречаются у детей с плохим нутритивным статусом (27)

Определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой средней ключичной линии и от мечевидного отростка.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочеви́на, электролиты, Mg^{++}/Ca^{++} , фибриноген, фактор V

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время;

Уровни сывороточного альфафетопротеина и β -хорионического гонадотропного гормона человека (если изначально были повышены);

Креатинин в моче и электролиты (Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{++} , Mg^{++} , Phosph), чтобы можно было оценить тубулярную функцию, используя фракционированную экскрецию.

Визуализирующие исследования

Оценка реакции и размера опухоли

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием

Рентген грудной клетки (в двух проекциях: заднепередней и боковой) и КТ грудной клетки

В конце терапии

Физический осмотр, включающий также –

Антропометрические измерения и оценку нутритивного статуса;

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

Билирубин, АЛТ и АСТ; креатинин, мочевины, электролиты, Mg^{++}/Ca^{++} , фибриноген, фактор V

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время;

Уровни сывороточного альфа-фетопротеина и β -хорионического гонадотропного гормона человека (если изначально были повышены);

Креатинин в моче и электролиты (Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{++} , Mg^{++} , Phosph), чтобы можно было оценить тубулярную функцию, используя фракционированную экскрецию.

Визуализирующие исследования

Оценка состояния опухоли

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости + КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием;

Рентген грудной клетки (в двух проекциях: заднепередней и боковой) и КТ грудной клетки;

Мониторинг токсичности химиотерапии на момент завершения

Скорость клубочковой фильтрации, измеряемой с помощью клиренса ^{51}Cr EDTA;

Аудиограмма – тональная для детей от 3 лет, либо тестирование свободного поля или отоакустическая эмиссия.

2D ЭКГ – измерение фракции укорочения.

В.Р. 6.0 УЧЕТ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

В.Р. 6.1 УЧЕТ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Основной целью сравнения будет определение улучшения или эквивалентности реакции на дооперационную химиотерапию и последующие масштабы резекции у группы, получающей только один вид лечения, и у группы исторического контроля, включенной в SIOPEL 1.

В связи с тем, что предполагаемое для включения в SIOPEL 3 число пациентов с гепатобластомой высокого риска невелико, проспективное рандомизированное контролируемое испытание было бы лишено практического смысла, и поэтому было рассмотрено только проспективное неконтролируемое исследование, в котором текущие пациенты сравниваются с группами исторического контроля. Так, 90 включенных в SIOPEL3 пациентов, чьи данные были оценены, должны предоставить 80% статистической мощности в пользу того, что зафиксировано 11% улучшение по данному лечению.

Это предполагает, что уровень наблюдаемого ответа составляет 85% по SIOPEL1 (Джулия Браун, личная переписка) для пациентов с похожим диагнозом и что для оценки разницы уровней ответа используется 90%-ый доверительный интервал (ДИ) (32).

90%-ый ДИ для уровня ответа в 85% имел бы диапазон приблизительно $\pm 6\%$, а для уровня резекции в 70% он был бы $\pm 8\%$.

Набор этих пациентов в пилотное исследование SIOPEL2 составлял примерно 20 человек в год, таким образом, данное число пациентов могло быть достигнуто через 5 лет.

Показатели общей выживаемости и бессобытийной выживаемости будут вторичными конечными точками данного исследования. По истечении последующего наблюдения в продолжение как минимум 3-х лет диапазон 90%-го ДИ для 70%-ой общей выживаемости должен быть равен $\pm 8\%$.

В.Р. 6.2 Промежуточный анализ и комитет по мониторингу данных

Ранний промежуточный анализ будет проведен на пациентах высокого риска через год после включения в исследование. Будет создан Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) для выполнения обзора данных, в частности связанных с токсичностью, уровнем ответа и масштабом резекции, а также для составления рекомендаций по дальнейшему набору пациентов.

Результаты статистический контроля будет рассматриваться традиционным способом, и, если набор будет продолжен, сроки последующих обзоров будут установлены вместе с НКМД.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Терапевтические рекомендации

ГЦК 1.0 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТСКОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ (ГЦК)

Для лечения детской ГЦК были разработаны только общие терапевтические рекомендации. Данные исследования SIOPEL 1 показывают, что прогнозы для пациентов с ГЦК значительно менее благоприятны, чем для пациентов с ГБ. Тем не менее, 3-летняя общая выживаемость 40 детей с ГЦК, включенных в исследование, составляет 28%, что является улучшением в медиане выживаемости по сравнению с данными группы исторического контроля. Исходя из сведений последующего наблюдения продолжительностью от 10 до 46 месяцев, из 12 участвовавших в SIOPEL 1 пациентов, перенесших полную резекцию, 7 остались в живых без признаков заболевания (NED). Таким образом, по всей видимости те дети, у которых опухоль полностью удалена, имеют шанс на излечение – наблюдение также подтвержденное в других испытаниях. Основной причиной для неблагоприятных прогнозов является тот факт, что в большинстве случаев такие опухоли являются мультифокальными и неоперабельными.

При фиброламеллярном типе ГЦК возможность резекции более велика, чем при других видах данной опухоли.

В связи с этим, были разработаны следующие терапевтические рекомендации:

- Необходимо выполнить биопсию опухоли.
- Если опухоль кажется «резектабельной», необходимо провести первичную операцию. Вслед за этим, пациенту необходимо пройти курс химиотерапии в соответствии с протоколом лечения гепатобластомы высокого риска до дня 85 включительно (т.е. 4 курса CDDP и 3 курса CARDO/DOXO).
- Если опухоль не является резектабельной и/или имеются метастазы, необходимо лечить пациента в соответствии с интенсивной схемой для «ГБ высокого риска». Необходимо тщательно следить за реакцией опухоли и в случае стабильного или прогрессирующего характера заболевания как можно раньше рассмотреть способы альтернативного лечения.

При использовании в лечении зарегистрированных пациентов других терапевтических стратегий (напр., химиоэмболизации и др.), необходимо оповестить Исследовательский центр об используемых методах и их результатах.