Клинические рекомендации

Гепатобластома у детей

Код МКБ 10: С22.2

Возрастная категория: дети и подростки от 0 до 14 лет

Профессиональные ассоциации:

Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО)

Утверждены на Научном совете Министерства Здравоохранения Российской Федерации

«_____» «_____» 201__ г.

Оглавление

Ключевые слова……..3

Список сокращений……4

Термины и определения……6

1. Краткая информация……..7

2. Диагностика……9

3. Лечение……...……...16

4. Хирургическое лечение……...…….……...36

5. Реабилитация……...…….……47

6. Профилактика и диспансерное наблюдение……...…….……..48

7. Организация медицинской помощи…….……..51

Список литературы……..53

Приложение А1. Состав рабочей группы…….……54

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций……...54

Приложение А3. Связанные документы……..……55

Приложение Б. Алгоритм действий врача……56

Ключевые слова

гепатобластома
детская онкология
дети
опухоль печени
альфа-фетопротеин

Список сокращений

АГ – ангиография

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФП – альфа-фетопротеин

БСВ – безсобытийная выживаемость

в/в – внутривенное введение

ГБ – гепатобластома

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

мг/м^2 – миллиграмм на метр квадратный

МЕ/мл – международных единиц на миллилитр

МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева

ОВ – общая выживаемость

ПХТ – полихимиотерапия

РИД – радиоизотопная диагностика

РФ – Российская Федерация

УЗВТ – ультразвуковая томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЩТ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография сердца

COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)

JLTG – Japanes Liver Tumor Group (Японская группа изучения опухолей печени)

PRETEXT – Pretreatment Extent of Disease (предоперационное стадирование болезни)

SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)

Термины и определения.

Общая выживаемость - время, прошедшее с момента постановки диагноза гепатобластома (ГБ) до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным.

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

Прогрессия заболевания - появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага > 25 %; повышение уровня АФП, зафиксированное на протяжении трех последовательных недель.

Рецидив заболевания - появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее полного ответа, согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с ГБ.

1. Краткая информация

Обоснование

Данные клинические рекомендации основаны на рекомендациях Международной группы по оптимизации лечения опухолей печени (SIOPEL) и нашли свое отражение в протоколах терапии SIOPEL-3 и SIOPEL-4.

Представленная в настоящих рекомендациях стратификация на группы риска используется в работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и целого ряда региональных центров на территории Российской Федерации.

Опыт, накопленный в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, свидетельствует о выполнимости данных рекомендаций и возможности внедрения данной технологии в работу региональных центров субъектов Российской Федерации.

С февраля 2012 г. в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева прошли лечение 65 пациентов с гепатобластомой. Всем пациентам проводилась риск-адаптированная терапия в рамках представленных клинических рекомендаций.

Анализ 3-летней выживаемости продемонстрировал результаты, сопоставимые с данными, полученными другими исследовательскими группами и центрами. Так, 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 89,4 и 41,9% в группах стандартного и высокого риска соответственно, а 3-летняя общая выживаемость – 97,3 и 55,4 % соответственно.

1.1 Определение

Гепатобластома (ГБ) – злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток предшественников гепатоцитов - гепатобластов. ГБ является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0 – 4 лет [1].

1.2 Этиология и патогенез

Большинство случаев гепатобластомы рассматриваются как спорадические, но некоторые из них связаны с конституциональными генетическими аномалиями и пороками развития, такими как синдром Беквита-Видемана и семейный аденоматозный полипоз [2]. Этиология гепатобластомы, как и других злокачественных новообразований, является в основном неясной. Основным препятствием для выявления ее возможных причин является исключительная редкость данного вида злокачественных новообразований в детской практике [3]. Несмотря на эти ограничения, крупными эмпидемиологическими исследованиями показана повышенная частота развития гепатобластомы у детей, родившихся с низкой массой тела [4].

1.3 Эпидемиология

Показатель заболеваемости гепатобластомой составляет 0,1 – 0,2 случая на 100 тыс. детского населения. ГБ составляет 72% от всех ЗНО печени у детей 0-14 лет, и 85,5% от всех ЗНО печени у детей 0-4 лет. [1]. В РФ выявляется 35 – 40 случаев заболевания гепатобластомой ежегодно. Выживаемость пациентов с метастатической формой гепатобластомы увеличилась с 27% в ранних исследованиях в 1990-х годах до 79% в исследовании SIOPEL-4 [4]. Эти улучшения были достигнуты благодаря сочетанию

достижений в области хирургии печени, включая доступность ортотопической трансплантации печени, а также разработок в схемах химиотерапии с использованием химиопрепаратов в адекватных дозах, комбинациях, последовательности и интенсивности [4].

1.4 Кодирование по МКБ-10

С22.2 – Гепатобластома

1.5 Классификация

Терапия пациентов с ГБ основана на их разделении на группы риска в зависимости от распространенности опухолевого процесса в печени, уровня АФП в крови, наличия отдаленных метастазов [5].

Стратификация пациентов на группы риска.

Современная стратификация пациентов на группы риска при гепатобластоме в рамках стратегии группы SIOPEL выглядит следующим образом [6]:

Гепатобластома «стандартного риска» - пациенты с локализованной опухолью (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таки как низкий уровень АФП, вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2, распространение за пределы капсулы печени, разрыв опухоли и отдаленные метастазы.

Гепатобластома "высокого риска" – локализованные опухоли, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска. Как правило, в данную группу попадают пациенты со значительным поражением печени (PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.

Гепатобластома "очень высокого риска" **–** опухоли при наличии отдаленных метастазов (как правило, легкие) или гепатобластома с низким уровнем АФП (<100 нг/мл). В данную группу также относят пациентов сос понтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и Кт органов грудной клетки: очаг размером 10 мм и более, несколько очагов, при условии, что один из них имеет размеры 5 мм и более.

Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии образований легкого.

Низкий уровень АФП - всем пациентам с низким уровнем АФП показано проведение гистологического исследования с проведением иммуногистохимического исследования для оценки ядерной экспрессии *SMARCB1* (*INI1*) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли.

1.6 Клиническая картина

Зачастую заболевание протекает бессимптомно и характеризуется значительным увеличением размеров живота или наличием пальпируемого образования в верхнем квадранте живота. Гораздо реже отмечаются такие симптомы, как снижение массы тела,

анорексия, рвота, болевой абдоминальный синдром. Несмотря на то, что зачастую опухоль имеет очень большие размеры на момент постановки диагноза, повышение уровня билирубина в крови и формирование желтухи отмечается относительно редко, и встречается, как правило, у пациентов с распространенными стадиями заболевания.
При дифференциальной диагностике объемных образований печени важным является феномен преждевременного полового развития, обусловленный гиперпродукцией бета - хорионического гонадотропина человека (в-ХГЧ), однако данное состояние встречаются достаточно редко у пациентов с гепатобластомой. Характерными лабораторными феноменами являются анемия, достаточно часто - реактивный тромбоцитоз, обусловленный гиперпродукцией тромбопоэтина, повышение уровня альфа-фетопротеина в крови, который является важнейшим маркером и лабораторным показателем, позволяющим проводить дифференциальную диагностику объемных образований печени.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

При постановке диагноза необходимо получение следующей информации:
- акушерский анамнез
- предшествующие заболевания, вакцинация
- семейный анамнез
- клинические признаки на момент дебюта заболевания, динамика и терапевтические опции до постановки диагноза ГБ

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

2.2. Физикальный осмотр

Антропометрические измерения (вес, рост и площадь поверхности тела) и оценка нутритивного статуса (процентили). Оценка наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза. Сбор семейного анамнеза (в частности указания на полипоз толстой кишки).

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

2.3. Лабораторные исследования

1) Кровь:
- Общий анализ крови (оценка тромбоцитоза)
- Функция печени, включая: билирубин, АЛТ и АСТ, щелочная фосфатаза; гамма-ГТ
- Креатинин в сыворотке, мочевина, Na^{+}, K^{+}, Cl^{-}, Ca^{++}, Mg^{++}, фосфаты
- Оценка гемостаза
- группа крови и резус-фактор;
- серология на гепатиты В и С;
- скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина;

- Уровень АФП и бета-хорионического гонадотропина человека в сыворотке.

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

Комментарий: Обратите внимание: при нормальном уровне АФП в сыворотке убедитесь, что было проведено титрование. Помните о возможном ложноотрицательном результате. Низкий уровень АФП определяется как **АФП < 100 нг/мл** на момент постановки диагноза. Будьте внимательны, так как иногда очень высокий уровень АФП может давать ложноотрицательный результат. Таким образом, отрицательное значение должно подтвердиться как минимум двумя последовательными измерениями и соответствующим титрами сывороточного АФП.

2) Моча: Креатинин и электролиты (Na^+, K^+, Cl, Ca^{++}, Mg^{++}, фосфаты), оценка тубулярной функции, с использованием фракционированной экскреции фосфатов.

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

2.4. Другие исследования

- Аудиограмма – по возможности тональная, если возраст более 3 лет, либо слуховые вызванные потенциалы
- Кардиофункция на момент постановки диагноза должна быть оценена с помощью ЭКГ, измерение фракции укорочения (фракции выброса) по данным ЭХО-КГ.
- При наличии пороков развития – консультация медицинского генетика

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

2.5. Визуализационные исследования

Проведение визуализационных исследований имеет цель:
- Определить распространение заболевания (стадия PRETEXT) с помощью визуализации перед лечением согласно системе PRETEXT
- Определить максимальные диаметры первичной опухоли в трех измерениях и вычислить объем опухоли. Объем опухоли поможет при мониторинге ответа на химиотерапию, поэтому следует измерить его как можно точнее.
- Оценить (вместе с хирургом) резектабельность как первичной опухоли, так и метастазов, основываясь на диагностической и предоперационной визуализации.

Требуемые исследования:
- УЗИ брюшной полости с допплерографией магистральных сосудов печени

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

- КТ брюшной полости с контрастированием

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

- МРТ органов брюшной полости с конрастированием

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

Рентгенография и КТ органов грудной клетки (в двух проекциях: заднепередней и латеральной) **и** КТ грудной клетки

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

Комментарий: Обратите внимание, что, исходя из опыта предыдущих исследований, обязательно проведение как РГ, так и КТ грудной клетки, чтобы определить наличие и размеры легочных метастазов.

При подозрении на опухоль IV категории по PRETEXT строго рекомендуется выполнить референс данных визуализации в специализированном отделении хирургии печени для возможного проведения трансплантации печени.

Технические рекомендации по радиологическим исследованиям

УЗИ: В целом, сосудистую систему печени лучше всего оценивать с помощью УЗИ (с цветовым или энергетическим доплером или без него и импульсным доплером). УЗИ эффективно для подтверждения происхождения новообразования, а также для определения размера маленьких опухолей. УЗИ также отлично помогает при наблюдении за ребенком во время лечения (хотя при срочной предоперационной оценке будут проводиться и другие варианты исследований). Могут быть эффективны различные типы датчиков, но при лечении маленьких детей чаще используются высокочастотные датчики.

Компьютерная томография: Для детей при проведении КТ может потребоваться седация или общая анестезия. Оценка опухоли печени является одной из немногих процедур при проведении детской КТ брюшной полости, которую оправданно проводить как перед, так и после введения внутривенного контраста. Перед введением контраста следует делать только снимки печени. Тайминг сканирования после введения контраста зависит от возраста ребенка и типа используемого сканера. Снимки должны отображать все необходимые подробности. В частности, следует использовать максимально возможную площадь изображения; ширина и уровень окна должны быть тщательно отобраны рентгенологом, проводящим исследование; на снимках всегда должна присутствовать калибровочная линейка, чтобы затем можно было провести измерения. Чтение КТ-снимков грудной клетки может быть затруднено из-за ателектазов легких, обычно в базальных отделах, которые могут возникать из-за седации и анестезии, и/или из-за компрессии большой опухолью в печени. В сомнительных случаях обсудите с Вашим детским анестезиологом возможность повторного осмотра в положении лежа на животе. Если по-прежнему остаются сомнения касательно наличия метастазов в легких, рекомендуется провести референс визуализации.

Магнитно-резонансная томография: При проведении МРТ у детей может потребоваться седация или общая анестезия. Чтобы минимизировать появление артефактов, можно использовать различные техники. Фронтальная и поперечная последовательности обычно наиболее эффективны для оценки опухолей печени у детей.

Другие визуализирующие исследования: Ангиография, сцинтиграфия и внутривенная урография не используются при стандартной процедуре диагностирования ребенка с предполагаемой опухолью печени. Ангиография иногда эффективна при оценке сосудистой системы печени, когда предполагается проведение сложной операции или при химиоэмболизации печеночной артерии (см. раздел хирургия).

2.5. Оценка распространенности процесса по системе PRETEXT

Оценка распространенности процесса по системе PRETEXT должна быть проведена всем пациентам с гепатобластомой.

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

Комментарий:

Общая информация

Система, принятая для оценки распространения опухоли перед лечением, была названа PRETEXT. Она была разработана для описания распространения опухоли до проведения какого-либо терапевтического вмешательства.

В связи с этим, она является чисто описательной и основывается на результатах анатомической визуализаии при постановке диагноза. Данная система используется для распределения пациентов по группам риска («стандартного» и «высокого» и «очень высокого»). Так как хирургическая резекция является ключевым прогностическим фактором, а непораженные **сектора** печени, которые можно сохранить, определяют исход, система PRETEXT нацелена на предположение анатомического расположения здоровых тканей печени, оставшихся после резекции [5].

Хирургическая анатомия печени

Анатомически и функционально правая и левая части печени отделены (так называемые правая и левая половины печени). Каждая часть разделена на два **сектора**. Левая половина печени состоит из левого латерального сектора (сегменты 2 и 3) и левого медиального сектора (сегменты 4 и левая часть 1). Правая половина печени – из правого заднего сектора (сегменты 6 и 7) и правого медиального сектора (сегменты 5 и 8, а также правая часть 1).

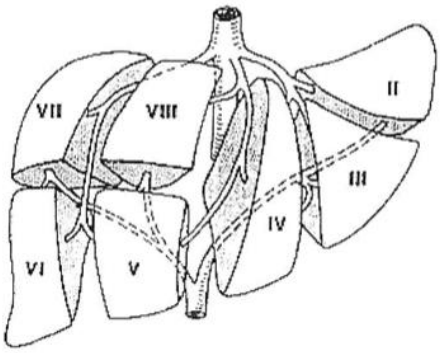
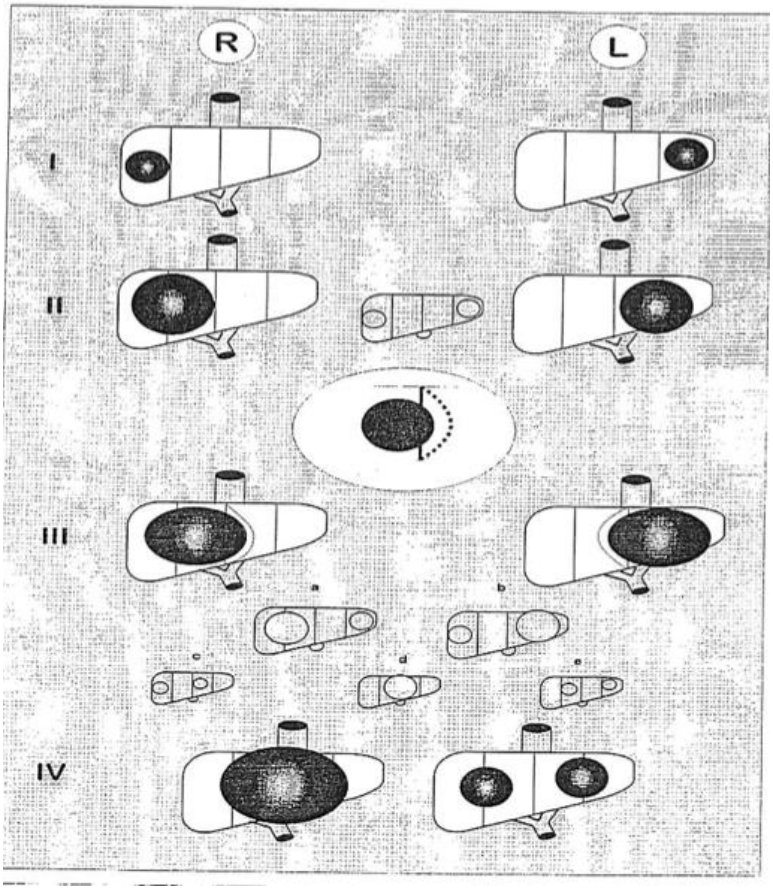


Рисунок 1. (протокол SIOPEL)

СИСТЕМА PRETEXT
РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОПУХОЛИ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ



R – право
L – лево

Категории по PRETEXT

Цифры PRETEXT отражают количество секторов, пораженных опухолью.

Категории по PRETEXT	*Поражение секторов печени*
PRETEXT I	**один сектор поражен**; три смежных сектора не поражены опухолью
PRETEXT II	**два сектора поражены**; два смежных сектора не поражены
PRETEXT III	**три сектора или два** несмежных сектора **поражены**;

	один или два несмежных сектора поражены
PRETEXT IV	секторы, не пораженные опухолью, отсутствуют; **все четыре сектора поражены**

(для ознакомления с возможными вариантами см. рис)

Степень распространения опухоли за пределы печени*:

V означает распространение в полую вену и/или в любую из трех печёночных вен

V1+ поражена одна печёночная вена

V2+ поражены две печёночные вены

V3+ все три печёночные вены и/или полная вена поражены

P означает распространение в ствол воротной вены и/или левую или правую ветвь воротной вены

P1+ поражена одна воротная ветвь

P2+ обе воротные ветви или главная воротная вена поражены

E внепечёночное заболевание в брюшной полости (которое включает поражение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке)

M означает наличие отдаленных метастазов

* Несмотря на то, что только полая вена и главная воротная вена расположены за пределами печени, их главные притоки и ветви внутри печени также включаются в V и P.

Обратите внимание!
V1+, V2+ и P1+ = стандартный риск; V3+, P2+ = высокий риск.

Таким образом, определенная группа PRETEXT будет выражаться, например, как PRETEXT IV, V3+, P1+, E+, M+.

Обратите внимание:

А. Важно отличать действительное поражение сектора от компрессии сектора, вызванной опухолью.

Б. Такое же различие характерно при оценке вовлечения сосудов. Оно присутствует, только если опухоль находится в пределах вены, или произошла полная закупорка вены опухолью.

В. Считается, что опухоли на ножке располагаются в пределах печени и занимают только тот сектор, из которого они произрастают.

Г. Разрыв опухоли не указывает на степень E+. Наличие перитонеальных метастазов должно быть подтверждено биопсией.

Д. Спонтанный разрыв опухоли на момент постановки диагноза автоматически переводит пациента в группу высокого риска. Кровотечение после биопсии нне рассматривается как разрыв опухоли и не требует проведения более интенсивной терапии.

Определение категории по PRETEXT должно осуществляться совместно лечащим онкологом, рентгенологом и хирургом в каждом отдельном центре. Определение точной оценки категории по PRETEXT требуется на момент постановки диагноза, затем она будет сравниваться с ‘распространением опухоли после лечения', которое будет оцениваться непосредственно перед операцией. Оценка распространения опухоли перед лечением в первую очередь нацелена на определение возможного масштаба резекции печени.

Объем Расчет фактического объема опухоли не повлияет на окончательное распределение опухолей по четырем категориям PRETEXT. Однако необходим для для оценки возможного влияния на исход лечения пациента и для того, чтобы как можно точнее отследить ответ опухоли на терапию.

Для упрощения вычислений в «объем» будет означать фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров умноженное на коэффициент 0,52.

Оценка распространенности опухолевого процесса на фоне терапии

Перед проведением отсроченного хирургического вмешательства на основании данных визуализационных исследований оценивается распространенность опухолевого процесса и ответ на проводимую терапию. Оценка распространенности основана н критериях PRETEXT и в данном случае носит название POST-TEXT, что отражает предшествующее проведение ПХТ.

1. При постановке диагноза и перед проведением отсроченного хирургического вмешательства*
2. Во время терапии наблюдение за ответом опухоли может проводиться посредством физикального осмотра, мониторинга уровня АФП в сыворотке и проведения УЗИ брюшной полости.

2.7. Критерии постановки диагноза и гистологическое исследование

Всем пациентам с подзрением на гепатобластому рекомендуется проведение биопсии опухоли с целью гистологической верификации

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

Комментарий:

Диагноз "гепатобластома" верифицируется на основании гистологического исследования первичной опухоли.

Биопсия опухоли рекомендована всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование печени.

Биопсия абсолютно показана следующим группам пациентов

- в возрасте младше 6 месяцев из-за широкого спектра возможных опухолей, проявляющихся в этом возрасте, а также высоких возрастных показателей АФП;
- у детей старше 3 лет, чтобы отличить гепатобластому от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК);
- у всех пациентов с нормальным уровнем АФП в сыворотке.

У пациентов в возрасте 6 мес – 3 лет проведение биопсии опухоли может не проводиться в ситуации, когда тяжесть состояния пациента не позволяет провести хирургическое вмешательство и при условии ясной клинической картины, включающей солидную опухоль печени, подтвержденную данными анатомической визуализации, повышение уровня АФП в сыворотке и, возможно, тромбоцитоз.

Если биопсия не проведена, сравнительная визуализация и повышенный уровень сывороточного АФП являются обязательными условиями для начала терапии по протоколу лечения гепатобластомы.

3. Лечение

Общие рекомендации по терапии

Комментарий: Избегайте слишком большого объема химиотерапии! – Опыт группы SIOPEL показал, что продление стандартной химиотерапии сверх запланированного режима лечения является малоэффективным. Другими словами, отсроченная хирургическая операция должна быть проведена в соответствии со сроками, установленными настоящими рекомендациями. Маловероятно, что объем химиотерапии свыше общего рекомендуемого числа курсов приведет к тому, 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.

ГЕПАТОБЛАСТОМА «ГРУППЫ СТАНДАРТНОГО РИСКА»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гепатобластома «стандартного риска» - пациенты с локализованной опухолью (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев (низкий уровень АФП, вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2, распространение за пределы капсулы печени, разрыв опухоли и отдаленные метастазы).

СХЕМА ТЕРАПИИ

Лечение пациентв с гепатобластомой группы стандартного риска проводится по протоколу SIOPEL-3 SR с использованием монотерапии цисплатином.

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

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Стратегия лечения при гепатобластоме стандартного риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Однако проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы.

План лечения включает следующие фазы:
- Предоперационная химиотерапия (для всех пациентов)
- Радикальная операция
- Послеоперационная химиотерапия (для всех пациентов)

На разных фазах проводится оценка ответа опухоли, резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

После определения группы риска все пациенты получают <u>только однократную дозу цисплатина</u>.

Прогрессирование после начала терапии встречается достаточно редко. Гепатобластома является опухолевым заболеванием с «медленным ответом», и кроме случаев очевидного появления <u>новых опухолевых очагов</u>, ее ответ не может быть правильно оценен по прошествии, как минимум, 6 недельной химиотерапии. Также клиницисты должны знать о том, что «синдром лизиса опухоли» может способствовать первичному <u>повышению</u> уровня АФП прежде, чем он снизится.

В случае, если в течение последущих 7 дней, окончательно подтверждается стратификация пациента в группу стандартного риска, то пациент получает терапию в рамках ниже описанных рекомендаций.

Предоперационная терапия включает четыре введения цисплатина с интервалом в 14 дней.

Во время предоперационной химиотерапии ответ опухоли будет определяться с помощью оценки уровня АФП еженедельно и визуализирующих исследований (УЗИ после второго и четвертого курса терапии).

Если адекватного ответа после двух введений цисплатина не получено и отмечается прогрессирование опухолевого процесса ребенок должен быть переведен на более интенсивную терапию в рамках рекомендаций для пациентов группы высокого риска (режим Super PLADO).

<u>Оценка ответа опухоли и операбельности в конце предоперационной химиотерапии</u>

После того, как проведено 4 курса терапии цисплатином.

ОТСРОЧЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ОПЕРАЦИЯ

Цель: полная резекция первичной опухоли

Проведение отсроченной операции будет рассмотрено после всего предоперационного курса терапии (после дня 44). Если на данный момент проведение операции невозможно, но опухоль отвечает на химиотерапию, пациенту следует пройти еще максимум 2 курса терапи цисплатином. Радикальная операция будет снова рассматриваться в конце этих 2-х дополнительных курсов химиотерапии. Перед определением альтернативной терапии все пациенты получат максимум 6 курсов цисплатина (при условии, что опухоль продолжает отвечать на цисплатин).

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Если пациент получил только 4 введения цисплатина перед отсроченной операцией, он должен пройти 2 послеоперационных курса цисплатина в прежнем дозовом режиме раз в 14 дней. Если 6 курсов цисплатина были проведены перед операцией, то после операции химиотерапия не назначается.

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

Остаточная опухоль после прекращения терапии

Если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему наблюдается остаточная опухоль и/или повышенный уровень АФП 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 лекарственной терапии не окажет значительного эффекта.

Обратите внимание, что постоянно повышенный уровень АФП в сыворотке говорит о прогрессировании активного заболевания, если не будет доказано другого. Часто регистрируется немного повышенный уровень АФП (в частности уровень АФП < 100 нг/мл) перед обнаружением фактической остаточной опухоли. В таких случаях следует повторять рентгенологические исследования области брюшной полоти и грудной клетки, пока не будет найден очаг рецидива. Иногда уровень АФП 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.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХИМИОТЕРАПИИ

Начальная доза цисплатина

Первая доза CDDP, общая для обеих схем лечения:

Цисплатин 80 мг/м^2/день непрерывной в/в инфузией в течение 24 часов

После подтверждения группы риска как стандартной продолжается монотерапия цисплатином.

Цисплатин 80 мг/м^2/день непрерывной в/в инфузией в течение 24 часов (**доза вычисляется из расчета на кг, если масса тела <10 кг)** в день 1, 15, 29 и 44 перед операцией

Введение

Гидратация перед цисплатином

125 мл/м^2/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

a) 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:
b) 120 мл/м^2/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/м^2/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 баланса 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 цисплатина. Если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго контролировать.

Магния глюконат, 3 г/м^2/день, per os назначается всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла.

Цисплатин является сильным эметогенным препаратом; таким образом, рекомендуется заранее давать противорвотную комбинированную терапию. Наиболее предпочтительно - антагонисты рецепторов 5-НТ3.

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ ПО ВОЗРАСТУ

По возрасту

Младенцам с массой тела меньше 5 кг ввести первую дозу цисплатина - 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 м^2 = 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 цисплатин в дозе 2,6 мг/кг, поскольку при массе тела менее 10 кг дозы препаратов должны рассчитываться на 1 кг, при условии, что 1 м^2 = 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 цисплатином, чем дети более взрослого возраста, что указывает на важность регулярного контроля за электролитами в данной возрастной группе. Однако, в целом, цисплатин не является для младенцев более токсичным, чем для более взрослых детей.

Токсичность

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

Миелотоксичность – Перед началом химиотерапии необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было более 1000/мм^3, а количество тромбоцитов - более 100.000/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/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.

ЛАБОРАТОРНЫЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

Рентгенологические исследования
Для определения распространения опухоли перед началом лечения (PRETEXT)
УЗИ брюшной полости + КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием или гадоксетовой кислотой;
РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная) и КТ грудной клетки

Во время химиотерапии – еженедельное измерение уровня АФП в сыворотке.

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, мочевина, электролиты, Mg^{++}, Ca^{++},
Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время; протромбиновое время или его эквивалент
Уровень АФП 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 4 введений цисплатина.

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 .
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, мочевина, 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
РГ грудной клетки (в двух проекциях – заднепередняя и латеральная).

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

ГЕПАТОБЛАСТОМА «ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Гепатобластома "высокого риска" – локализованные опухоли, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска. Как правило, в данную группу попадают пациенты со значительным поражением печени

СХЕМА ТЕРАПИИ
Пациенты с гепатобластомой группы высокого риска получают терапию по протоколу SIOPEL-3 HR, включающему альтернирующие курсы цисплатина и карбоплатина/доксорубицина.

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

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Стратегия лечения при гепатобластоме высокого риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы.

План лечения включает следующие фазы:
- Предоперационная химиотерапия (для всех пациентов)
- Радикальная операция
- Послеоперационная химиотерапия (для всех пациентов)

На разных фазах проводится оценка ответа опухоли, резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
После определения группы риска все пациенты получают только однократную дозу цисплатина.

В случае, если в течение последущих 7 дней, окончательно подтверждается стратификация пациента в группу высокого риска, то пациент получает терапию в рамках ниже описанных рекомендаций.
Дети, отнесенные в группу высокого риска, получают лечение на основе интенсивной многокомпонентной схемы, включающей карбоплатин (CARBO), цисплатин (CDDP) и доксорубицин (DOXO).

Предоперационная фаза - Перед операцией данная схема будет состоять из чередования введений цисплатина на день 1, 29, 57 и 85 и комбинации карбоплатин/доксорубицин на день 15, 43 и 71. Цисплатин будет вводиться вне зависимости от результатов анализа крови. Ответ опухоли на химиотерапию будет оцениваться перед днями 29, 57 и 85 и непосредственно перед операцией [8].

ОТСРОЧЕННАЯ ОПЕРАЦИЯ
Отсроченная операция должна быть проведена не позднее 3 недель со дня 85 предоперационной химиотерапии. Тем не менее, если возможно, окончательная операция ммоежт быть проведена после второго введения сочетания карбоплатина/доксорубицина (после дня 43). Если операция невозможна после дня 85 предоперационной фазы, но опухоль реагирует на химиотерапию, пациент проводится еще, максимум, два введения карбоплатина/доксорубицина, чередующихся с одним введением цисплатина. Возможность окончательной операции будет оценена в конце данных дополнительных курсов химиотерапии. Все пациенты получат не более 5 курсов по схеме карбоплатин/доксорубицин и 5 доз цисплатина, в случае, если опухоль продолжает отвечать на химиотерапию [9].

Обратите внимание, что, если на день 43 отмечается стабилизация необходимо связаться с центром, специализирущимся в области трансплантации печени, с целью рассмотрения ортотопической трансплантации печени.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ
После отложенной операции пациенты получат еще 2 курса карбоплатин/доксорубицин на день 1 и 29 после операции в чередовании с одним ввеением цисплатина на день 15 после операции в техже дозах, как и во время предоперационной фазы [10].

ЗАВЕРШЕНИЕ ТЕРАПИИ
Терапия будет прекращена после 5 курсов карбоплатин/доксорубицин и 5 введений цисплатина. **Обратите внимание:** вне зависимости от времени проведения отсроченной операции все пациенты получают одинаковое количество курсов и, следовательно, одну и ту же общую кумулятивную дозу химиотерапии.

Остаточная опухоль после прекращения терапии

Если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему наблюдается остаточная опухоль и/или повышенный уровень АФП 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 лекарственной терапии не окажет значительного эффекта.

Обратите внимание, что постоянно повышенный уровень АФП в сыворотке говорит о прогрессировании активного заболевания, если не будет доказано другого. Часто регистрируется немного повышенный уровень АФП (в частности уровень АФП < 100 нг/мл) перед обнаружением фактической остаточной опухоли. В таких случаях следует повторять рентгенологические исследования области брюшной полости и грудной клетки, пока не

будет найден очаг рецидива. Иногда уровень АФП 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.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХИМИОТЕРАПИИ

ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ ПО ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Схема химиотерапии, разработанная для лечения гепатобластомы группы высокого риска, является достаточно интенсивной и включает в себя целенаправленное введение цисплатина во время миелотоксичной фазы, следующей за курсами карбоплатин/доксорубицин. Необходимо соблюдать следующие требования для того, чтобы избежать избыточной токсичности и чтобы придерживаться тайминга введения препаратов.

- Всем детям следует установить ЦВК;
- Если масса тела пациента составляет менее 10 кг, дозировка лекарства должна быть рассчитана на кг.
- Все дети с массой тела ≤ 3-ему персентилю на момент начала терапии должны получать нутритивную поддержку;
- В случае ренальной дисфункции первая доза карбоплатина должна быть сокращена на 25%; если не наблюдается высокая температура, нейтропения или тяжелая тромбопения в сопровождении геморрагическим синдромом, следующую дозу можно вводить в полном объеме (100%).

Рассмотрите возможность использования **гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)**, если первый курс карбоплатин/доксорубицин сопровождается осложнением в виде тяжелой затянувшейся нейтропении (вне зависимости от того, сопровождается ли она повышением температуры), из-за которого был отложен следующий курс по аналогичной схеме. **Г-КСФ** вводится подкожно в дозе 5 μг/кг, через 24 часа после применения CDDP; его следует вводить до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не будет составлять > 500/мм^2 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 *триметоприма-сульфаметоксазола (trimethoprim-sulfamethoxazole)* должна проводиться для всех пациентов;
Трансфузионная поддержка должна осуществляться по мере надобности,

ДОЗЫ, СХЕМЫ И ВРЕМЯ ВВЕДЕНИЯ

Цисплатин 80 мг/м^2 в течение 24 часов в виде непрерывной внутривенной инфузии на день 1, 29, 57, 85 предоперационной фазы и затем после операции на день 15. **Обратите внимание, что цисплатин следует вводить вне зависимости от гематологических показателей.**

Карбоплатин 500 мг/м^2 в виде внутривенной 1-часовй инфузии на день 15, 43, 71 предоперационной фазы; после операции, как только состояние ребенка нормализуется после операции; будет вводиться карбоплатин на день 0 и 29.

В случае почечной токсичности необходимо рассмотреть вопрос о редукции дозы карбоплатина на 25%.
Доксорубицин 60 мг/м^2 в виде 48-часовой непрерывной инфузии, начиная вскоре после завершения инфузии карбоплатина на день 15, 43, 71 предоперационного курса и после операции, как только состояние ребенка нормализуется после операции на день 1 и 29.

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Введение цисплатина
Гидратация перед введением цисплатина
125 мл/м^2/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 см^3 с глюкозой 2.5%/ хлоридом натрия 0.45%, вводится по 5 мл/час в течение 24 часов, процедура проводится одновременно с:
б) 120 мл/м^2/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/м^2/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 баланса 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 цисплатина. Если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго контролировать.

Магния глюконат, 3 г/м^2/день, per os назначается всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла.

Карбоплатин вводится в 5% растворе глюкозы, 80 мл/м^2, 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 доксорубицина. Гипергидратация ни перед вливанием карбоплатина, ни после нее не рекомендуется, однако перед началом терапии необходимо удостовериться в достаточной гидратации организма. Доксорубицин применяется в виде непрерывной инфузии через ЦВК в течение 48 часов подряд. Скорость введениядоксорубицина должна быть постоянной в течение всей процедуры. Для этого рекомендуется вводить доксорубицин 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 карбоплатина/доксорубицина абсолютное число нейтрофилов (ANC) должно составлять более 1000/мм^3, а количество тромбоцитов - более 100.000/мм^3.

Цисплатин и карбоплатин являются сильными эметогенными препаратами; таким образом, рекомендуется заранее давать противорвотную комбинированную терапию. Наиболее предпочтительно - антагонисты рецепторов 5-HT3.

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 м^2=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 х 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 м^2=30 кг.

Обратите внимание, что младенцы подвержены большему риску электролитного дисбаланса, вызванного цисплатином и, соответственно, необходимость регулярного контроля над количеством электролитов особенно важна для этой возрастной группы. 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.

Миелотоксичность – Перед началом химиотерапии с карбоплатином и доксорубицином необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов (АЧН) было более 1000/мм^3 и количество тромбоцитов - более 100.000/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% и использовать ГКСФ (см. В.Р. 4.1).

Если курс химиотерапии приводит к выраженной нейтропении (АЧН < 500/мм^3), сопровождающейся лихорадкой и сепсисом, или серьезной инфекции и/или тромбоцитопении (< 10.000/мм^3 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.

Другие варианты токсичности будут рассмотрены в соответствующем разделе.

Эхокардиограмма должна быть проведена до операции.

ЛАБОРАТОРНЫЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

Во время химиотерапии – еженедельное измерение уровня сывороточного α-FP - 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, мочевина, электролиты, Mg^{++}/Ca^{++}, фибриноген, фактор V

Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время;

Уровень АФП 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 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, мочевина, 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, мочевина, 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;
Аудиограмма – тональная для детей от 3 лет, либо вызванные слухвые потенциалы
ЭХО-КГ – измерение фракции укорочения.

ГЕПАТОБЛАСТОМА «ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА»

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гепатобластома "очень высокого риска" **–** опухоли при наличии отдаленных метастазов (как правило, легкие) или гепатобластома с низким уровнем АФП AFP (<100 нг/мл). В данную группу также относят пациентов сос понтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и Кт органов грудной клетки: очаг размером 10 мм и более, несколько очагов, при условии, что один из них имеет размеры 5 мм и более.

Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии образований легкого.

Низкий уровень АФП - всем пациентам с низким уровнем АФП показано проведение гистологического исследования с проведением иммуногистохимического исследования для оценки ядерной экспрессии SMARCB1 (INI1) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли.

СХЕМА ТЕРАПИИ

Пациенты с гепатобластомой группы очень высокого риска будут получать терапию по протоколу SIOPEL-4, включающему дозо-интенсивный режим введения цисплатина в сочетании с доксорубицином.

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

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Стратегия лечения при гепатобластоме высокого риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы и выявленные отдаленные метастазы. Кроме того, у части пациентов может потребоваться проведение метастазэктомии.

План лечения включает следующие фазы:
- Предоперационная химиотерапия (для всех пациентов)
-Дополнительная предоперационня химиотерапия (для части пациентов)
- Радикальная операция
- Послеоперационная химиотерапия (для части пациентов)

На разных фазах проводится оценка ответа опухоли, резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (БЛОКИ А1, А2, А3)

После посстановки диагноза все пациенты получают <u>только однократную дозу цисплатина</u>.

В случае, если в течение последущих 7 дней, окончательно подтверждается стратификация пациента в группу очень высокого риска, то пациент получает терапию в рамках ниже описанных рекомендаций.

После постановки диагноза все пациенты пройдут предоперационную химиотерапию, состоящую из трех блоков: А1, А2 и А3, которые проводятся каждые 4 недели (неделя 1, 5 и 9 соответственно). Первый блок (А1) следует начать в течение 15 дней с момента постановки диагноза. **Следует отметить, что первая доза цисплатина является элементом первого терапевтического курса А1.** Чтобы добиться достаточного контроля над опухолью, все пациенты должны пройти все три курса, даже если опухоль станет операбельной раньше срока. **Обратите внимание, что блоки А1-А2-А3 очень похожи между собой, но не одинаковы**.

Во время предоперационной химиотерапии ответ опухоли будет определяться после каждого курса с помощью оценки уровня АФП и визуализирующих исследований. Если происходит явное прогрессирование после надлежащей начальной химиотерапии (как минимум блок А1), пациенту следует прекратить лечение по протоколу.

Оценка ответа опухоли и резектабельности в конце предоперационной химиотерапии
После того, как все три блока от А1 до А3 были завершены, должна быть проведена оценка ответа опухоли и ее операбельности. Исходя из данных оценок, пациенты перейдут к одному из трех вариантов лечения:

- *Дополнительная предоперационная химиотерапия (блок В)*
Когда полная резекция оставшихся опухолевых очагов считается невозможной
- *Радикальная операция*
Когда полная резекция всех оставшихся опухолевых очагов возможна
- *Терапевтическая неудача >> исключение из протокола*
Когда у ребенка с неоперабельной опухолью отсутствует объективный ответ на химиотерапию

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (БЛОК В)
Блок В включает сочетание Карбоплатина и Доксорубицина. Блок В следует начинать сразу после того, как пациент оправится от токсичности последнего курса химиотерапии. В конце блока В снова будет оцениваться ответ опухоли и ее операбельность, затем пациенты перейдут к одному из двух вариантов лечения:

- *Радикальная операция*
Когда полная резекция всех оставшихся опухолевых очагов возможна
- *Терапевтическая неудача >> исключение из протокола*
Когда полная резекция оставшихся опухолевых очагов считается невозможной

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
Тайминг радикальной операции
Радикальную операцию следует проводить после трех блоков предоперационной химиотерапии (блоки А1-А3). На данном этапе следует сделать все возможное, чтобы удалить опухоль полностью (без микроскопических остатков) путем частичной или полной гепатэктомии. Однако если полная резекция (включая трансплантацию печени) невозможна на данном этапе (например, из-за прогрессирования заболевания в брюшной полости вне печени или неоперабельных легочных метастазов), пациентов следует направить на дополнительную химиотерапию. После блока В необходимо снова оценить резектабельность, и тогда, если возможно, провести радикальную операцию.

Резекцию опухоли следует проводить сразу после того, как пациент восстановится после последнего курса химиотерапии.

Операция пациентам с первичными метастазами в легких

В целом, наличие метастазов в легких на момент постановки диагноза не является противопоказанием для частичной резекции печени или ее трансплантации. Некоторые легочные метастазы хорошо реагируют на химиотерапию и могут полностью исчезнуть или стать операбельными к концу дооперационной химиотерапии. Удаление легочного остаточного заболевания с последующей резекцией первичной опухоли, таким образом, считается допустимым и эффективным способом лечения.

Исходя из этого,

- Если **метастазы исчезли** к концу дооперационной химиотерапии (блоки А1 – А3), следует приложить все усилия, чтобы полностью удалить первичную опухоль либо посредством частичной гепатэктомии, либо посредством трансплантации печени. Отсутствие метастазов, тем не менее, должно быть подтверждено с помощью соответствующего визуализирующего обследования (КТ-сканирования).
- Если метастазы (все еще) не операбельны после блоков А1-А3, пациенту необходимо пройти еще один предоперационный курс химиотерапии (блок В). После этого необходимо еще раз оценить резектабельность и осуществить попытку полного удаления опухоли, если данная операция признана выполнимой.
- Если **метастазы становятся операбельными** к концу дооперационной химиотерапии, для удаления сразу и легочных метастазов, и первичной опухоли рекомендуется «агрессивная комплексная операция». Полное удаление метастазов должно быть подтверждено при помощи соответствующего визуализирующего обследования (КТ-сканирования) перед осуществлением резекции первичной опухоли.

Обратите внимание: считается, что могут быть обнаружены критически важные биологические различия при достижении полной ремиссии легких (= КТ грудной клетки показывает, что в легких больше нет очагов) посредством только химиотерапии и посредством и химиотерапии, и хирургической операции. В случае с последним методом, гораздо более высока вероятность того, что в легких сохранится микроскопическое остаточное заболевание. Поэтому, при непрекращающейся реакции опухоли на первые три блока дооперационной химиотерапии (А1 – А3), мы рекомендуем рассмотреть возможность использования перед операцией блока В в надежде, что дальнейшая химиотерапия приведет к полному исчезновению очагов в легких. Тем не менее, в таком случае для того, чтобы зафиксировать сохраняющийся ответ опухоли на химиотерапию и избежать прогрессирования заболевания, необходимо строго отслеживать объем первичной опухоли и легочного(ых) очагов, а также уровень сывороточного АФП. Тогда можно будет провести радикальную операцию после блока В.

Для пациентов, которым необходима и пульмональная, и абдоминальная операции, можно рассмотреть проведение химиотерапии между этими двумя операциями для того, чтобы обеспечить непрерывный химиотерапевтический контроль за ростом опухоли до тех пор, пока все очаги не будут удалены. Для этого рекомендуется послеоперационный блок химиотерапии (или его часть) (блок С) (Карбоплатин+Доксорубицин). Число курсов (1-3) следует подбирать индивидуально в зависимости от статуса опухоли, времени, необходимого для восстановления, и времени ожидания операции. Оставшиеся курсы (0-2) должны быть проведены послеоперационно.

Постоперационное обследование

Когда *полная хирургическая резекция* достигнута после предоперационных блоков А1 – А3, пациент переходит к

- ***послеоперационной химиотерапии (блок С)***

Когда *полная хирургическая резекция* достигнута после дооперационных блоков А1 – А3, а также дополнительной дооперационной химиотерапии (блок В), пациент не будет получать

- ***послеоперационную химиотерапию***

Пациенты с *неполной хирургической резекцией* требуют рассмотрения индивидуальной терапии.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (БЛОК С)

Пациенты, которые проходят полную хирургическую резекцию опухоли после блоков А1, А2 и А3, после операции получат 3 курса Карбоплатина/Доксорубицина, вводимых каждую неделю. Послеоперационную химиотерапию следует начать, как только пациент восстановится после операции. Пациентам, которым назначена трансплантация печени после блоков А1 – А3, также показана послеоперационная химиотерапия, только если нет ярковыраженных хирургических или иммунологических противопоказаний.

Для того, чтобы избежать избыточной токсичности, те пациенты, которые проходят полную хирургическую резекцию опухоли после дооперационных блоков А1 – А3 и дополнительной дооперационной химиотерапии (блок В), не будут получать послеоперационную химиотерапию.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ

В случае микроскопической остаточной болезни, обнаруженной при гистопатологическом обследовании, при отсутствии макроскопического заболевания и при нормальном или несущественно сниженном уровне АФП, никаких изменений в схему лечения вносить не требуется.

Схема лечения:

<u>Блок А1</u>:

Дни:	1	8, 9	15	22
Цисплатин	□	□	□	
Доксорубицин		□□□		

Цисплатин: **80 мг/м^2/день** **Д1**
в виде непрерывной в/в инфузии в течение 24 ч.
Цисплатин: **70 мг/м^2/день** **Д8, Д15**
в виде непрерывной в/в инфузии в течение 24 ч.

Доксорубицин: **30 мг/м^2/день** **Д8, Д15**
в виде в/в инфузия в течение 24 ч.

Обратите внимание, что первая доза Цисплатина (Д1) составляет 80 мг/м^2/день - так, чтобы окончательное опрееделение группы риска было возможно после первого курса цисплатина, вплоть до дня 7.

Когда блок уже начат, его необходимо довести до конца вне зависимости от результатов анализа крови во время курса. Единственной причиной остановки лечения является обнаруженная во время курса токсичность степени 4 или угрожающая жизни.

<u>Блок А2</u>:

Дни:	29	36, 37	43	50
Цисплатин	□	□	□	
Доксорубицин		□□□		

Цисплатин: **70 мг/м^2/день** **Д29, Д36, Д43**
в виде непрерывной в/в инфузии в течение 24 ч.

Доксорубицин: **30 мг/м^2/день** **Д36, Д37**
в виде в/в инфузии в течение 24 ч.

Перед началом данного блока пациенту необходимо восстановиться после предыдущего курса, а также у него должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $1x10^9$/л и $100x10^9$/л соответственно. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Если блок уже был начат, следует довести его до конца вне зависимости от показателей анализов крови во время блока. Единственной причиной для прекращения лечения является снижение СКФ степени 1, кардиотоксичность степени 2 или ототоксичность степени 3 и угрожающая жизни негематологическая токсичность или негематологическая токсичность степени 4 согласно общим критериям токсичности.

Блок А3:

Дни:	57, 58	64	71	78
Цисплатин	□	□		
Доксорубицин	□ □			

Цисплатин: **70 мг/м^2/день** **Д57, Д64**
в виде непрерывной в/в инфузии в течение 24 ч.

Доксорубицин: **30 мг/м^2/день** **Д57, Д58**
в виде в/в инфузия в течение 24 ч.

Обратите внимание на то, что Блок А3 изменен (количество доз цисплатина и время введения доксорубицина) для того, чтобы избежать отсрочки операции в связи с миелотоксичностью этого курса.

Перед началом данного блока пациенту необходимо восстановиться после предыдущего курса, а также у него должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше 1x10^9/л и 100x10^9/л соответственно. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Если блок уже был начат, следует довести его до конца вне зависимости от показателей анализов крови во время блока. Единственной причиной для прекращения лечения является нарушение СКФ степени 1, кардиотоксичность степени 2 или ототоксичность степени 3 и угрожающая жизни негематологическая токсичность или негематологическая токсичность степени 4 согласно общим критериям токсичности.

Блок В :

Дни:	1, 2, 3	22, 23, 24
Цисплатин	□	□
Доксорубицин	□ □ □	□ □ □

Карбоплатин: **500 мг/м^2/день** **Д1, Д22**
в виде в/в инфузии в течение 1 ч.
Доксорубицин: **25 мг/м^2/день** **Д1, Д2, Д3, Д22, Д23, Д24**
в виде в/в инфузия в течение 24 ч.

Блок В назначается не всем пациентам, а выборочно, как только пациент восстановится после последнего курса. У пациента должны отсутствовать симптомы активной инфекции, а абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше 1x10^9/л и 100x10^9/л соответственно. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов.

Блок С:

Дни:	1, 2	22, 23	43, 44
Цисплатин	□	□	□
Доксорубицин	□□□□	□□□□□	□□□□□

Карбоплатин: **500 мг/м^2/день** **Д1, Д22, Д43**
в виде в/в инфузии в течение 1 ч.

Доксорубицин: **20 мг/м^2/день** **Д1, Д2, Д22, Д23, Д43, Д44**
в виде в/в инфузия в течение 24 ч.

Блок С назначается постоперационно тем пациентам, которым это требуется, как только пациент восстановится после операции. У пациента должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Необходимые показатели перед началом химиотерапии таковы: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) свыше 1x10^9/л и количество тромбоцитов свыше 100x10^9/л. Рекомендуется отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов.

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ ПО ВОЗРАСТУ

Для младенцев и детей с массой тела от 5 до 10 кг:

Дозы цисплатина и доксорубицина следует рассчитывать на 1 кг, предполагая, что 1м^2 ≡ 30 кг.

Для младенцев и детей с массой тела менее 5 кг:

Дозы цисплатина и доксорубицина следует рассчитывать на 1 кг, предполагая, что 1м^2 ≡ 30 кг, а также следует производить дальнейшее сокращение на 1/3.

Препарат	Дети > 10 кг	Дети 5-10 кг	Дети < 5 кг
Цисплатин:	70 мг/м^2/день	2,3 мг/кг/день	1,5 мг/кг/день
Цисплатин:	80 мг/м^2/день 1	2,7 мг/кг/день 1	1,8 мг/кг/день 1
Доксорубицин:	20 мг/м^2/день	0,67 мг/кг/день	0,44 мг/кг/день
Доксорубицин:	25 мг/м^2/день	0,83 мг/кг/день	0,56 мг/кг/день
Доксорубицин:	30 мг/м^2/день	1,0 мг/кг/день	0,67 мг/кг/день

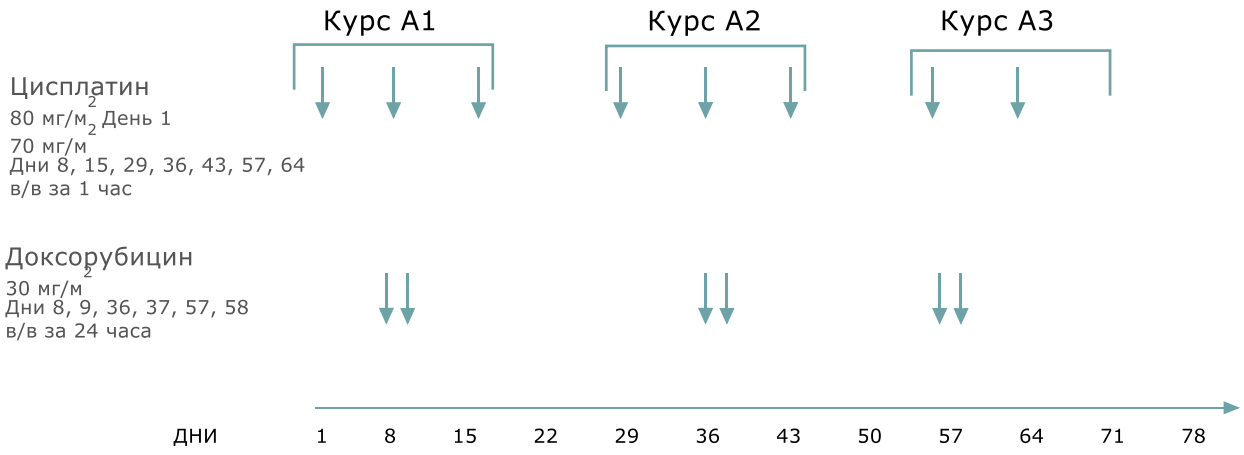
МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ

Общие положения

Важность контроля за токсичностью в данном испытании невозможно переоценить Методами мониторинга будут являться СКФ для ренальной функции и, по возможности, тональная аудиометрия для определения ототоксичности. **В связи с интенсивностью дозы и ожидаемой миелосупрессией, вызываемой данным лечением, Карбоплатин не может быть просто заменен на Цисплатин в случае сокращения СКФ.** В этих случааях целессообразно рассмотреть редукцию дозы карбоплатина.

Варианты отдельных видов токсичности рассмотрены в соответствующем разделе.

Схема предоперационной химиотерапии для пациентов группы очень высокого риска



ЛАБОРАТОРНЫЙ И ИСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ

Во время предоперационной химиотерапии ответ и статус опухоли должен оцениваться в конце каждого блока, чтобы исключить прогрессирование заболевания. Оценка должна проводиться на 4-й неделе каждого блока. Дополнительно во время первого блока (А1) необходимо еженедельно определять уровень сывороточного АФП (если изначально он был повышен) для исключения быстрого прогрессирования во время лечения. Если явный ответ регистрируется после первого блока (А1), частоту измерения АФП в сыворотке можно сократить до 1 раза в 4 недели. В конце предоперационной химиотерапии (после блока 3) требуется оценить резектабельность опухоли. Серия анализов на АФП (если он все еще повышен) нужно продолжать до нормализации показателя.

Анализ на АФП в сыворотке (если изначально он повышен):

- Во время первого(ых) блока(ов) (но минимум в течение 4 недель) до регистрации явного ответа: *еженедельно*.
- После того, как был зафиксирован явный ответ (начиная не ранее, чем через 4 недели с момента постановки диагноза) до окончания терапии: 1 раз в 4 недели

Радиологические исследования:

Оценка ответа после предоперационных блоков химиотерапии:

- УЗИ брюшной полости
- Рентген грудной клетки у пациентов с первичными легочными метастазами (заднепередняя и боковая проекции)

Оценка резектабельности после блока А3 и/или блока В (предоперационный):

- УЗИ брюшной полости и контрастное КТ-сканирование брюшной полости или МРТ с гадолинием
- Рентген грудной клетки у пациентов без первичных легочных метастазов (заднепередняя и бовокая проекции);
  КТ сканирование у пациентов с первичными легочными метастазами

- Другие визуализирующие исследования (ангиография, ПЭТ-сканирование и т.д.) при наличии показаний

Примечание: Потребуется тщательная оценка взаимосвязи опухоли с прилегающими жизненно важными структурами и определение сегментарной/васкулярной анатомии остальной части печени. Эту оценку можно провести, используя любое сочетание методов визуализации: УЗИ, КТ и МРТ. Наличие или отсутствие легочных метастазов лучше всего выявляется с помощью КТ.

Оценка статуса опухоли/резекция после радикальной операции:
При любых возникших сомнениях отсутствие остаточной опухоли должно быть подтверждено с помощью визуализирующих исследований, проводимых не позднее чем через 2 недели после хирургической операции:

- УЗИ брюшной полости и контрастное КТ-сканирование брюшной полости или МРТ с гадолинием
- Другие визуализирующие исследования при наличии показаний

Оценка статуса опухоли/ремиссии в конце лечения:

- УЗИ брюшной полости и контрастное КТ-сканирование брюшной полости или МРТ с гадолинием
- Рентген грудной клетки у пациентов без первичных легочных метастазов (заднепередняя и бовокая проекции);
  КТ-сканирование у пациентов с первичными легочными метастазами
- Другие визуализирующие исследования при наличии показаний

4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

БИОПСИЯ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ
Обратите внимание: диагностическая биопсия опухоли обязательна для всех пациентов независимо от их возраста и уровня АФП в сыворотке.

Биопсия проводится с целью забора достаточного количества опухолевого материала для:

- Постановки гистологического диагноза и классификации гепатобластомы
- Исключения других видов новообразований печени
-

Методика:
Биопсию можно проводить с помощью подреберной минилапаратомии или чрескожно закрытым образом, по выбору местного лечебного учреждения. Альтернативой может служить толстоигольная чрескожая биопсия под видеоконтролем. Эта методика объединяет два первых подхода. В ином случае вся процедура может быть проведена эндоскопическим способом. Диагностический материал может быть получен с использованием режущей иглы “Tru-cut”, при этом необходимо собрать не меньше 3-5 образцов ткани. Дополнительно нужно взять 1 образец здоровой паренхимы печени. В других случаях может быть проведена клиновидная биопсия, которая позволяет получить образец ткани большего размера. **Тонкоигольная биопсия не применяется, поскольку она не обеспечивает забор достаточного для изучения материала.** Зачастую, особенно в случае очень крупной или некротической опухоли, целесообразно подтвердить адекватность и жизнеспособность быстрозамороженного патологического материала, собранного для патологического анализа.

В это время не следует пытаться провести радикальную резекцию опухоли. Рекомендуется рассмотреть возможность установки долгосрочного центрального венозного катетера во время биопсии.

В исследованиях SIOPEL 1 и 2 не было зарегистрировано никаких угрожающих жизни осложнений, связанных с проведением биопсии. Другие осложнения возникли в 7% случаев (7/96) и были в основном несущественными. К ним относились: кровотечение в месте проведения биопсии у 4 пациентов (1 открытая, 3 закрытых), боли в животе у 2 пациентов (1 открытая, 1 закрытая) и инфекция в месте проведения биопсии у 1 ребенка, которому проводилась открытая биопсия. Все 7 пациентов полностью восстановились в течение нескольких часов или дней.

РАДИКАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ОПУХОЛИ

Основные сведения

Главная цель лечения гепатобластомы заключается в достижении полной хирургической резекции всех опухолевых очагов (как первичной опухоли, так и метастазов), которые остаются видимыми после интенсивной предоперационной химиотерапии. Как отмечалось ранее, только полная резекция опухоли дает реальную возможность на излечение детей с гепатобластомой. Это означает, что необходимо использовать все способы и методы терапии, прежде чем признать опухоль нерезектабельной. В связи с этим, в качестве возможного терапевтического подхода необходимо рассмотреть проведение ортотопической трансплантации печени.

Технические вопросы

Поскольку для хирургических операций на печени может применяться несколько методик, предоставить подробные рекомендации в этой области является затруднительным.

Радикальной резекции первичной опухоли можно достичь с помощью традиционной хирургической операции на печени (частичная гепатэктомия) или полной гепатэктомии, после которой проводится ортотопическая трансплантация печени, что является реально осуществимым и действенным методом лечения.

В целом, в большинстве случаев злокачественных опухолей печени, гемигепатэктомия является стандартной процедурой «минимальной» резекции. Маневр Прингла (пережатие гепатодуоденальной связки) во время паренхимальной фазы резекции опухоли помогает минимизировать кровопотерю. Его можно безопасно применять в течение 30-45 мин., за исключением маленьких детей, у которых может возникнуть риск интестинального некроза. Однако для контроля за кровотечением в случае сложных, обширных резекций необходимо осуществить полное венозное выключение, пережав печеночную ножку (Прингл) и полую вену, обе ниже печени, обращая внимание на то, чтобы исключить правую надпочечниковую вену, которая соединяется с полой веной позади печени и над ней.

В связи с тем, что опухоли печени встречаются редко, хирургические операции должны проводиться в определенных центрах с высококвалифицированным персоналом, имеющим соответствующий опыт, и оснащенных современным оборудованием, которое требуется для операций на печени (ультразвуковой или водоструйный диссектор, инфракрасный или аргоновый коагулятор, портативный аппарат для ультразвукового исследования с интраоперационным датчиком). Крайне важным является присутствие опытных анестезиологов, а также наличие соответствующего оборудования для послеоперационного лечения. Даже если все перечисленные выше требования и условия

были соблюдены, самым главным для успешного проведения операции остается богатый опыт в области хирургии печени, а также отличное знание анатомии печени и различных техник резекции.

Оценка резектабельности
Точная оценка резектабельности опухоли при постановке диагноза (до лечения) и после неоадъювантной химиотерапии (до запланированной радикальной хирургической операции) является базовым элементом стратегии лечения. Для точной оценки необходимы оптимально подобранные визуализирующие исследования: спиральная КТ с последующим введением контрастного вещества (включая КТ с реконструированной трехмерной ангиограммой сосудов печени при необходимости) и/или магнитно-резонансная визуализация с введением гадолиния или гадоксетовой кислоты. Обследование с помощью Доплеровского УЗИ играет особо важную роль, т.к. позволяет в режиме реального времени изучить опухоль и ее связь с сосудами печени, включая возможность оценить их проходимость или потенциальную инвазию. Желательно, чтобы хирург присутствовал во время проведения УЗИ Доплера, чтобы иметь возможность сразу обсудить с радиологом результаты визуализации важных структур, особенно, если есть сомнения по поводу их поражения. Однако определение разницы между поражением за анатомическими границами данного сектора и смещением может быть довольно сложным.

Резектабельность опухоли также зависит от хирургической экспертизы; например, некоторые опухоли, поражающие обе доли печени все еще могут быть радикально удалены путем трисегментэктомии, если один латеральный сектор не поражен. Даже врастание опухоли в ретрогепатическую полую вену не препятствует радикальному удалению, поскольку можно провести ее резекцию единым блоком и заменить на простетический имплантат «Goretex» или венозный аллографт.

В отдельных и редких случаях для признания неоперабельности опухоли может потребоваться диагностическая лапаротомия, которая должна проводиться в центре трансплантологии. В большинстве случаев эта процедура не рекомендуется, поскольку зачастую опытному радиологу совместно с хирургом проще оценить резектабельность до операции, чем во время нее.

Проблема “сложных” резекций печени
В целом, следует по возможности избегать очень сложных операций по резекции печени, которые отличаются высокой вероятностью оставления резидуальной опухоли; это правило применимо в основном к опухолям, находящимся в непосредственной близости с крупными кровеносными сосудами печени, которые в целях сохранения должны быть «очищены» от опухоли. В таких случаях нужно рассмотреть вопрос о трансплантации печени в качестве терапии первой линии.

В случаях, когда запланирована сложная резекция печени или когда необходимо отложить трансплантацию печени, можно провести химиоэмболизацию печеночных артерий. В большинстве случаев это может способствовать сокращению объема опухоли и значительному некрозу, даже если опухоль не отвечала на предыдущую системную химиотерапию. Использование этого метода также приводит к формированию толстой фиброзной капсулы вокруг новообразования, а также ее кальцификации, что в дальнейшем способствует резекции, особенно в районе сосудов.

Необходимо достичь полной резекции опухоли во время гепатэктомии любыми возможными способами. При возникновении каких-либо сомнений, нужно получить

замороженные срезы краев резекции. Также по возможности необходимо собрать образцы краев резекции для интраоперационного экспресс-гистологического исследования.

Если обнаруживается микроскопический остаток, при наличии технической возможности и целесообразности хирург должен рассмотреть проведение немедленной повторной резекции края, взяв «дополнительный срез» печени. Однако, окончательный вывод о полноте резекции можно будет сделать после итогового гистологического заключения.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Основные сведения

Как указано выше последние данные исследований SIOPEL и мировой опыт предоставляют достаточно свидетельств для того, чтобы утверждать, что трансплантация печени является целесообразным, эффективными необходимым методом для радикальной резекции опухоли у детей с гепатобластомой, если частичная гепатэктомия не возможна. Поэтому проведение полной гепатэктомии с дальнейшей трансплантацией печени рекомендовано в тех случаях, когда после активной предоперационной химиотерапии первичная опухоль печени остается нерезектабельной. Ниже мы приводим информацию, которая, надеемся, поможет подобрать пациентов, максимально подходящих для проведения трансплантации.

Возможные показания к трансплантации печени

В следующих случаях необходимо тщательное рассмотрение вопроса о проведении полной гепатэктомии с трансплантацией печени. Точная оценка резектабельности, осуществляемая с использованием оптимальных визуализирующих исследований, должна проводиться при постановке диагноза и после неоадъювантной терапии. В связи с высокими шансами успешного проведения пересадки печени, **необходимо как можно раньше связаться с хирургом-трансплантологом печени, т.е. непосредственно в начале лечения. Нужно наладить тесное сотрудничество между хирургами, радиологами и онкологами во время предоперационной химиотерапии, чтобы не пропустить оптимальное время для трансплантации. Окончательное решение по хирургическому методу, который будет применяться, и необходимости пересадки печени должно быть принято хирургом-трансплантологом, хирургом-специалистом по операциям на печени, специалистом лучевой терапии и детским онкологом.**

- **Крупная, солитарная опухоль PRETEXT IV** (поражающая все 4 сектора печени на момент постановки диагноза (что подтверждается самыми современными методами визуализации): только если не регистрируется понижение стадии опухоли после предоперационной химиотерапии (что могло бы произойти, если анатомическая граница здорового сектора печени сдавлена без истинного злокачественного поражения), первичная трансплантация печени, по-видимому, является наилучшим методом лечения.
- **Мультифокальная опухоль PRETEXT IV**: даже в случае хорошего ответа на химиотерапию, который сопровождается понижением стадии опухоли (исчезновение опухолевого очага по крайней мере из одного сектора печени), рекомендуется провести полную гепатэктомию с последующей трансплантацией печени, чтобы обеспечить резекцию всех (оставшихся) очагов, включая микроскопические, которые (больше) не видны при визуализирующих исследованиях.
- Унифокальные, размещенные в центре опухоли, вовлекающие основные структуры ворот печени или главные печёночные вены, как может быть в некоторых случаях опухолей PRETEXT II или III V+/P+ : велика вероятность того, что эти опухоли не станут резектабельными с возможностью проведения частичной гепатэктомии

даже после положительного ответа на химиотерапию вследствие локализации опухоли.

Примечание: первичное поражение воротной (P) или печёночных вен/полой вены (V) не является противопоказанием для последующей трансплантации печени. Даже поражение сосудов сохраняется после химиотерапии, его не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для трансплантации. *Однако у этих пациентов ретропеченочный отдел полой вены и максимально возможный участок воротной вены должны быть удалены единым блоком с печенью.* Каждый в отдельности подобный случай подлежит обсуждению с хирургом-трансплантологом.

В любом случае, если у хирурга возникают сомнения по поводу возможности хирургической резекции, настоятельно рекомендуется обратиться за советом к детскому хирургу-трансплантологу.

Противопоказания

- Наличие жизнеспособных внепеченочных метастазов, не поддающиеся хирургической резекции, является абсолютным противопоказанием к трансплантации печени.
- Плохой ответ опухоли (стабилизация или прогрессирование) на предоперационную химиотерапию также является противопоказанием к трансплантации печени.

Определение времени трансплантации печени

Определение времени проведения радикальной хирургической операции, включая трансплантацию печени, является важным моментом для достижения соответствующего локального контроля за опухолью. Трансплантацию печени не следует откладывать более чем на 4 недели после последнего курса химиотерапии. **Оптимальным является подбор внутрисемейного живого донора для пересадки.**

Технические вопросы

Для осуществления полной резекции опухоли рекомендуется, чтобы полная гепатэктомия первичных опухолей у детей предусматривала удаление ретропеченочного отдела нижней полой вены. Этот подход не препятствует использованию трупного трансплантата с ретропеченочным отделом нижней полой вены. Если трансплантат от родственного живого донора не включает полую вену, то можно провести реконструкцию с использованием консервированной аллогенной подвздошной вены, полученной от трупного донора или, что предпочтительнее, с использованием яремной внутренней вены от родственного донора. В первом случае, однако, потребуется заменить нижнюю полую вену левой яремной внутренней веной пациента (альтернативно – подвздошной наружной веной). В этом случае пациент должен получать лечение низкомолекулярным гепарином и носить эластичные носки. Использование аутогенной вены предпочтительнее, чем аллогенного трансплантата вены, который часто подвержен склерозу и нарушению проходимости, тогда как трансплантат Goretex по мере роста пациента становится слишком маленьким и со временем тромбируется.

Трансплантация печени у детей с первичными легочными метастазами

На основании последних полученных данных можно полагать, что трансплантация печения представляет собой целесообразное решение для детей с легочными метастазами. Однако все метастатические очаги поражения должны быть ликвидированы с помощью химиотерапии в отдельности или (остаточные явления после химиотерапии) должны быть

удалены хирургическим путем заранее. **Отсутствие опухолей в легких должно быть подтверждено современными методами визуализации.**

Трансплантация печени второй линии
В отношении выживаемости результаты первичной трансплантации печени до сих пор лучше, чем результаты трансплантации печени как терапии спасения. Поэтому рекомендуется избегать попыток провести частичную гепатэктомию с риском неполной резекции. Если резекция опухоли при частичной гепатэктомии была макроскопически неполно, или если после предыдущей частичной резекции наблюдаются внутрипеченочные метастазы, показание к трансплантации печени как терапии спасения из-за неутешительных результатов, зарегистрированных в исследовании SIOPEL-1 и мировой практике является нецелесообразным.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Последние данные подтверждают тот факт, что у пациентов с гепатобластомой, наличием первичных легочных метастазов и локально резектабельной опухолью печени, приемлемый уровень выживаемости можно достичь с помощью химиотерапии на основе цисплатина и инвазивного хирургического лечения метастатических очагов поражения. В основном, легочные метастазы достаточно хорошо отвечают на начальную химиотерапию, в некоторых случаях достигается полное исчезновение метастатического заболевания легкого. В большинстве случаев, однако, резидуальное заболевание в легких остается визуально различимым, что влечет за собой необходимость проведения хирургической резекции. Сведения, полученные в ходе SIOPEL и других исследований, подтверждают мнение, что хирургическая резекция подобных остаточных явлений легочных метастазов является оправданным методом лечения. После метастазэктомии необходимо осуществить удаление опухоли печени.

Прогноз для пациентов с наличием легочных метастазов и локально нерезектабельной опухолью намного хуже, чем для группы, указанной выше. У этих детей трансплантация печени часто необходима для достижения полной радикальной резекции опухоли печени. Однако, даже у этих пациентов хирургическое удаление остаточных легочных метастазов оправдано и настоятельно рекомендовано, если оно практически осуществимо, и наблюдался положительный ответ на предоперационную химиотерапию, для того, чтобы провести удаление локальной опухоли и трансплантацию печени. Если удалось осуществить полную резекцию легочных метастазов, подтвержденную современными визуализирующими исследованиями, включая соответствующее КТ-сканирование и, если возможно, ПЭТ-сканирование, следует провести резекцию первичной опухоли (включая полную гепатэктомию с последующей трансплантацией печени).

Технические вопросы
Не существует строгого ограничения по числу метастазов, которые подлежат целесообразному и обоснованному удалению. Однако ожидаемый результат операции – чистые легкие (без признаков макроскопического заболевания). Несмотря на визуализацию требуемого качества, совершенно необходима мануальная пальпация легкого для распознавания метастазов во время операции. Не редко число метастазов, определенных при пальпации, превышает количество метастазов, обнаруженных с помощью визуализирующих исследований.

Рекомендуется диагностическая операция обоих легких посредством стернотомии или заднелатеральной торакотомии. Рекомендуемой техникой для удаления легочных метастазов с целью максимально возможного сохранения легкого является клиновидная

резекция. Рекомендации по специальной предоперационной оценке функции легких дают в центрах, где есть такая возможность. В сложных или спорных случаях за советом следует обращаться к координаторам исследования по хирургии.

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 внутрипеченочного 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., “занос во время операции”)? 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:

i) 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: a) продолжительное снижение показателя АФП в сыворотке может происходить в течение нескольких недель, прежде чем достигнет нормальных значений и b) 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.

МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ

Общие положения

Важность контроля за токсичностью в данном испытании невозможно переоценить

Ототоксичность

Рекомендовано использовать оценочную шкалу потери слуха, предложенную П.Р. Броком и соав. Во время лечения при помощи Цисплатина специалист аудиолог обязательно должен проводить тщательный осмотр детей и регулярные аудиометрические исследования. Для мониторинга ототоксичности у младенцев действенным проспективным методом являются, по возможности, отоакустические эмиссии, проведение которых предпочтительней, чем применение аудиометрического исследования с помощью вызванных стволовых потенциалов. Для детей старше 3-х лет выбирают метод тональной аудиометрии. В опытных руках тональная аудиометрия в свободном поле/с искажением также является эффективным методом. Если у ребенка начали появляться признаки потери слуха на высоких частотах, то следует провести более тщательное обследование, чем предусмотрено данным протоколом. Так как тональная аудиометрия является наиболее достоверным способом оценки фактической слуховой способности, необходимо будет наблюдать за всеми детьми до 4-5 лет, чтобы убедиться в возможности анализа необратимых повреждений, вызванных Цисплатином, у этих детей.

Тем не менее, следует заметить, что ни тональная аудиометрия, ни отоакустические эмиссии не позволяют в достаточной мере оценить ототоксичность, вызванную Карбоплатином. Необходимо также отметить и сообщить об этом родителям, что сам по себе Карбоплатин в стандартных дозах не вызывает существенной потери слуха, однако сочетание Карбоплатина и Цисплатина может повлечь за собой наисильнейшую ототоксичность, так как воздействию подвергаются и внутренние, и наружные волосковые клетки улитки. Полный масштаб повреждения у маленьких детей оценить очень сложно и по настоящему определить возможно только во время последующего наблюдения, когда дети будут находиться в обычных условиях с фоновыми шумами. Исследовательский комитет дает себе отчет в том, что прогнозы для детей данного испытания крайне неблагоприятны и что необходимо попытаться достичь баланса между качеством жизни и выживанием. Для детей с низким ответом были назначены более высокие дозы Карбоплатина. Также необходимо заметить, что за последнее десятилетие в лечении детей с нарушениями слуха были достигнуты значительные успехи, и что

появилась возможность обсудить с родителями различные потенциальные вспомогательные средства и даже кохлеарные импланты.

Таблица Оценочная шкала Брока для вызванной цисплатином двухсторонней потери слуха на высоких частотах

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

Степень 3 по Броку следует расценивать как тяжелое осложнение

Почечная токсичность

а) Гломерулярная токсичность – Нефротоксичность цисплатина у детей (как и у взрослых) зависит от дозировки и нередко бывает очень выраженной. Хотя карбоплатин менее нефротоксичен, когда он вводится после цисплатина, это может вызвать еще более явную нефротоксичность, чем при его применении без сопутствующих лекарств. Для мониторинга состояния почек необходимо проводить тщательное измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью изотопного клиренса или какого-либо другого метода клиренса. Мониторинг СКФ потребуется перед каждым курсом химиотерапии. Измерение СКФ нельзя проводить, когда ребенок проходит в/в гидратацию. Предпочтителен метод измерения СКФ Cr^{51} EDTA. Поскольку данный тест доступен только в отдельных медицинских учреждениях РФ, то допустимо проведение стандартного теста с оценкой клиренса по эндогенному креатинину с 24-часовым забором мочи. Если достаточного количества мочи не набралось, повторите процедуру.

СКФ степени 1 по общим терминологическим критериям: < 75-50% от нижней границы нормы, которая в возрасте более 2 лет составляет < 60 мл/мин/1.73 м^2

b) Тубулярная токсичность – Ренальная потеря магния и последующая гипомагниемия возможна почти у всех детей, получающих цисплатин, поэтому **рекомендуется поддержка магниевого баланса пероральными препаратами для всех детей**. Гипомагниемия не требует остановки применения цисплатина. У детей могут появиться другие признаки ренальной тубулопатии одновременно с улучшением СКФ. Поэтому тщательный мониторинг электролитов необходим для всех детей, проходящих лечение с цисплатином. Гипомагниемия может прогрессировать спустя годы после окончания терапии. Младенцы подвержены большему риску возникновения электролитного дисбаланса, вызванного цисплатином, и, соответственно, для данной возрастной группы регулярный мониторинг электролитов особенно важен. Однако цисплатин не является для младенцев более нефротоксичным, чем для более взрослых детей.

Кардиотоксичность

В рамках данных рекомендаций кумулятивная доза доксорубицина, составляющая 300/330 мг/м^2 будет вводиться преимущественно самым маленьким пациентам. В связи с риском острой или долгосрочной кардиотоксичности тщательный мониторинг возможной кардиотоксичности крайне важен во время и после окончания курса лечения.

Рекомендуемый способ исследования – ЭХО-КГ с измерением фракции укорочения (ФУ). ЭХО-КГ следует проводить, когда у пациента наблюдается нормальная температура и

уровень гемоглобина, а также отсутствует гипергидратация. Измерения базового уровня должны быть проведены перед введением доксорубицина.

Анафилаксия
Карбоплатин может вызывать аллергическую реакцию, однако анафилаксия проявляется редко. Иногда требуется замедлить инфузию, если у ребенка появляется эритема. Также может потребоваться прекращение вливания, если у ребенка затрудняется дыхание или появляются бронхоспазмы. Иногда необходимо внутривенное введение стероидов. В случае тяжелой реакции требуется обсуждение возможности продолжения терапии карбоплатином.

Мукозит
Некоторым пациентам может потребоваться кормление через назогастральный зонд. Не забывайте тщательно следить за степенью развития мукозита.

Потеря аппетита
Крайне важно вести контроль за нутритивным статусомна фоне терапии цисплатином, особеннос при его еженедельном введении, и, при необходимости, осуществлять кормление через назогастральный зонд. Рекомендуется сразу же начать назогастральное кормление, если у пациента обнаружились низкие показатели нутритивного статуса.

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

КРИТЕРИИ SIOPEL ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА ОПУХОЛИ

Полный ответ (CR):	отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП в сыворотке (для соотв. возраста)
Частичный ответ (PR):	любое сокращение объема опухоли, ассоциированное со снижением уровня АФП более чем на 1 log ниже начального измерения
Стабильное заболевание (SD):	изменения в объеме опухоли отсутствуют или уровень АФП без изменений или снижение уровня АФП меньше, чем на 1 log от инициальных значений
Прогрессирующее заболевание (PD):	явное увеличение в одном или более измерениях и/или любое явное повышение концентрации АФП в сыворотке (3 последовательных анализа 1-2 раза в неделю) даже без клинических (физикальных и/или радиологических) проявлений возобновления роста опухоли

Примечание:
- Размеры опухоли, особенно первичной, должны быть приведены в 3 плоскостях
- Имейте в виду, что «отсутствие изменений» или даже увеличение «опухолевого» объема, особенно во время первых нескольких недель химиотерапии, может являться следствием внутриопухолевого кровоизлияния/отёка. Если уровень АФП в сыворотке падает, продолжайте ту же химиотерапию, по меньшей мере, еще один курс.

- Синдром лизиса опухоли может привести к начальному повышению уровня АФП, который затем снизится.
- **Иногда фактический объем опухоли не изменяется в ответ на терапию, но АФП снижается; эти варианты «ответа» не следует рассматривать как стабилизацию.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛНОЙ (ХИРУРГИЧЕСКОЙ) РЕЗЕКЦИИ ПО SIOPEL:
‘Полное макроскопическое удаление опухоли по данным хирурга и патолога’. При любых возникших сомнениях отсутствие остаточной опухоли должно быть подтверждено с помощью визуализирующих исследований, проводимых не позднее чем через 2 недели после хирургической операции. Это определение относится как к первичным, так и метастатическим очагам поражения.

Примечание:
- Полная гепатэктомия с последующей трансплантацией печени будет считаться – если сопровождается полным удалением первичной опухоли – полной резекцией и эффективным лечением.
- Легочная метастазэктомия будет считаться - если сопровождается полным удалением метастатического очага(ов) - полной резекцией и эффективным лечением.
- *Удаление опухоли с микроскопическим остаточным заболеванием (подтвержденным гистологическим исследованием), но не макроскопическим (как определено выше) будет считаться полной резекцией.*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ПО SIOPEL:
“Отсутствие признаков остаточной опухоли и нормальный (в соответствии с возрастом) уровень АФП на момент окончания терапии”

Для того, чтобы сделать заключение о полной ремиссии, должны быть выполнены все следующие требования:
- Отсутствие признаков внутрибрюшной опухоли: отрицательное УЗИ брюшной полости (включая печень) или КТ-сканирование, или МРТ.
- Отсутствие признаков метастазов: рентгеновские снимки грудной клетки чистые (заднепередняя и боковая проекции) для пациентов с отсутствием метастазов ранее; КТ-сканирование легких в норме для пациентов с легочными метастазами при постановке диагноза.
- Уровень АФП в сыворотке в норме или сопоставим с возрастом в течение минимум 4 недель после нормализации.
-

Примечание:
- Отсутствие признаков заболевания, которое было достигнуто благодаря полной гепатэктомии с последующей трансплантацией печени, будет считаться - если сопровождается отсутствием оставшихся опухолевых очагов на снимках и нормальным уровнем АФП – полной ремиссией и успешной химиотерапией.
- Будет считаться, что пациенты с микроскопическим остаточным заболеванием (подтвержденным гистологическим исследованием) после резекции опухоли, но с отсутствием макроскопических остаточных явлений и нормальным уровнем АФП в сыворотке находятся в стадии ремиссии.
- Может пройти несколько недель, прежде чем повышенный уровень АФП в сыворотке вернется к нормальным значениям. При отсутствии остаточной опухоли, АФП постепенно снижается до нормального уровня.

- **Минимальное повышение значения АФП сразу после хирургической операции может быть признаком регенерации печени.**
- Постоянно повышенный уровень АФП в сыворотке обычно свидетельствует о наличии активного заболевания, пока не будет доказано обратное. Нередко наблюдается медленно повышающийся уровень АФП (особенно для уровня АФП < 100 нг/мл), перед тем, как обнаруживается резидуальная опухоль. В этом случае необходимо повторять радиологические исследования брюшной полости и грудной клетки до тех пор, пока не будет обнаружен очаг рецидива. В редких случаях, особенно у младенцев, уровень АФП внезапно снижается до нормального без каких-либо выявленных причин.

КРИТЕРИИ РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО SIOPEL

Рецидив определяется как одна из следующих ситуаций:

- Вновь появившийся опухолевый очаг(и) (локальный или метастатический), выявленный при помощи визуализирующих методов и серии анализов на сывороточный АФП (как минимум 3 последовательно увеличивающихся значения, с интервалом в 1 неделю). Этим пациентам биопсия опухоли рекомендована, но не обязательна.
- Вновь появившийся опухолевый очаг(и) (локальный или метастатический) с нормальным уровнем АФП, подтвержденный гистологически с помощью биопсии.

Если наблюдается только повышенный уровень АФП без выявленных очагов опухолевого поражения, рекомендуется повторное определение уровня АФП. Если он продолжает возрастать, следует провести визуализирующие исследования (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-сканирование, остеосцинтиграфия и т.д.) для поиска возможных мест локализации рецидива. Опыт показывает, что повышенный уровень АФП может регистрироваться за несколько недель до фактического обнаружения рецидива опухоли. Однако необходимо дождаться четкого определения локализации рецидива, чтобы обеспечить возможность проведения локального лечения.

5. Реабилитация.

Объем, длительность и характер реабилитационных мероприятий зависит от возраста пациента на момент постановки первичного диагноза и времени проведения реабилитационных мероприятий, объема проведенного лечения (полихимиотерапия, хирургия и д.р.), сопутствующей патологии обусловленной как ГБ (печеночная недостаточность, абдоминальный компартмент-синдром), так и состояниями не связанными с опухолью (врожденный порок сердца и д.р.).

Начало реабилитационных мероприятий зависит от стадии, группы риска, и начинается на этапах проведения первичной полихимиотерапии и продолжается после ее окончания на всех этапах динамического наблюдения.

Реабилитационные мероприятия проходят под контролем детского онколога, медицинского учреждения, где больной получал все основные этапы терапии.

Реабилитация делится на медицинскую, психологическую, социальную и др.

В программе принимают участие педагоги (дошкольного и школьного образования), социальные работники, психологи и врачи разных специальностей (реабилитологи, неврологи, эндокринологи, кардиологи, ортопеды и т.д.).

Реабилитация проводится в региональных центрах на базе поликлиник и в специализированных лечебно-реабилитационных центрах.

Кратность реабилитации 2-3 раза в год и может быть увеличена в зависимости от психо-соматического статуса пациента.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Таблица 1. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой **группы стандартного риска**, окончивших специфическую терапию (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL3).

	1 год	**2 год**	**3 год**	**4 год**	**Более 5 лет**
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК, ОАМ	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
АФП	1 раза в месяц в первые 6 мес, далее 1 раз 2 мес (суммарно 9 раз)	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+креатинин, Mg, Ca)	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Ренгтенография органов грудной клетки *при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки*	1 раза в 3 мес.	1 раза в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ/МРТ органов брюшной полости с в\в контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

Таблица 2. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой **группы высокого риска и группы очень высокого риска**, окончивших специфическую терапию (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL4).

	1 год	**2 год**	**3 год**	**4 год**	**Более 5 лет**
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК, ОАМ	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
АФП	1 раза в месяц (суммарно 12 раз)	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+креатинин, Mg, Ca)	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес..	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Клиренс креатинина	1 раз в год	При уровне <80 мл/мин/1,72 кв.м. площади поверхности тела ежегодно			
Ренгтенография органов грудной клетки *при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки*	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
КТ/МРТ органов брюшной полости с в\в контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭХО-КГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

Таблица 3. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой **после трансплантации печени** (неосложненном течении), окончивших специфическую терапию.

	1 год	**2 год**	**3 год**	**4 год**	**Более 5 лет**
Клинический осмотр (педиатр,	1 раза в 1 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в год

детский онколог)					
Мониторинг АД	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно
ОАК, ОАМ	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Биохимический анализ крови[1]	1 раза в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, МНО)	1 раз в 4 мес.	1 раз в 4 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.
АФП	1 раза в месяц (суммарно 12 раз)	1 раза в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес.
Концентрация ИК (такролимус или циклоспорин А)	1 раз в месяц	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Вирусологическое исследование крови:CMV; Herpes virus type I, II, VI; EBV	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки КТ органов грудной клетки (при наличии инициальных метастазов в легких) *при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки*	1 раза в 3 мес.	1 раза в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ,ЭХО-КГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Абдоминальное УЗИ[2] (В-сканирование, ЦДК, спектральное допплеровское исследование)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
МРТ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год.	По показаниям	По показаниям
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭЭГ,	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

консультация невролога					
Консультация стоматолога, санация ротовой полости	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Не реже 1 раза в год
Консультация офтальмолога (глазные среды, глазное дно)	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Не реже 1 раза в год

1 – необходимо проведение расширенного биохимического исследования крови: общий и прямой билирубин, общий белок, глюкоза, альбумин, мочевина, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, гамма-ГТ, амилаза, липидный профиль, мочевая кислота, электролиты сыворотки крови (калий, натрий, кальций, магний), гликозилированный гемоглобин, сывороточное железо, насыщение трансферина, ОЖСС.

2 – протокол УЗИ см. в Приложении.

7. Организация медицинской помощи

Таблица 4. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. 1. **Этап диагностики**			
1	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом	2	B
2	Выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	B
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	B
4	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	2	B
5	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли	2	B
6	Выполнена оценка уровня АФП в сыворотке крови	2	B
7	Выполнен просмотр/пересмотр	2	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	гистологических препаратов врачом патологм в федеральном центре		
2.	**Этап лечения**		
8	Выполнен общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса ПХТ	3	В
9	Выполнен анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса ПХТ	3	В
10	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса ПХТ	3	В
11	Выполнена оценка уровня АФП перед каждым курсом ПХТ	3	В
12	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м^2 /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	3	В
13	Выполена оценка СКФ перед курсами с введением цисплатина	3	В
14	Выполнена ЭХО-КГ пере курсами с доксорубицином	3	В
15	Выполнено УЗИ орагнов брюшной полости перед курсами ПХТ	3	В
16	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки перед снятием с терапии для пациентов группы стандартного риска, после 5 курсов для пациентов группы высокого риска, после 3 курсов для паицентов группы очень высокого риска	3	В
17	Выполнено КТ/ИМРТ органов брюшной	3	В

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	полости в сроки предусмтренные протоколом лечения		
18	Выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции печени или трансплантации печени	3	B

Список литературы:

1. Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. Pediatr Blood Cancer 2012;59(5):776-9.

2. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma. Pediatr Blood Cancer 2012;59(5):785-92.

3. Perilongo G., Malogolowkin M., Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges. Pediatr Blood Cancer 2012;59(5):818-21.

4. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. Pediatr Blood Cancer 2012;59(5):809-12.

5. Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. Pediatr Radiol 2007;37(2):123-32.

6. Meyers R.L., Rowland J.R., Krailo M., et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009 Dec;53(6):1016-22.

8. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H., *et al.* Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clinic Oncol 2000*;* 18*:* 2665–2675.

9. Zsíros J., Maibach R., Shafford E., et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. J Clin Oncol 2010;28(15):2584-90.

10. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A, Childs M, Pariente D, Laithier V, Otte JB, Branchereau S, Aronson D, Rangaswami A, Ronghe M, Casanova M, Sullivan M, Morland B, Czauderna P, Perilongo G; International Childhood Liver Tumours

Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk **hepatoblastoma** (**SIOPEL-4**): a prospective, single-arm, feasibility study. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):834-42.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Качанов Денис Юрьевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, член SIOP, член НОДГО.
2. **Моисеенко Роман Алексеевич**, врач детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член НОДГО
3. **Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» - директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские онкологи
2. Врачи-педиатры
3. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица 5. Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований (по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5)
1	Наиболее достоверные доказательства: систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 6. Шкала определения УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических, вмешательств

УУР	Расшифровка
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

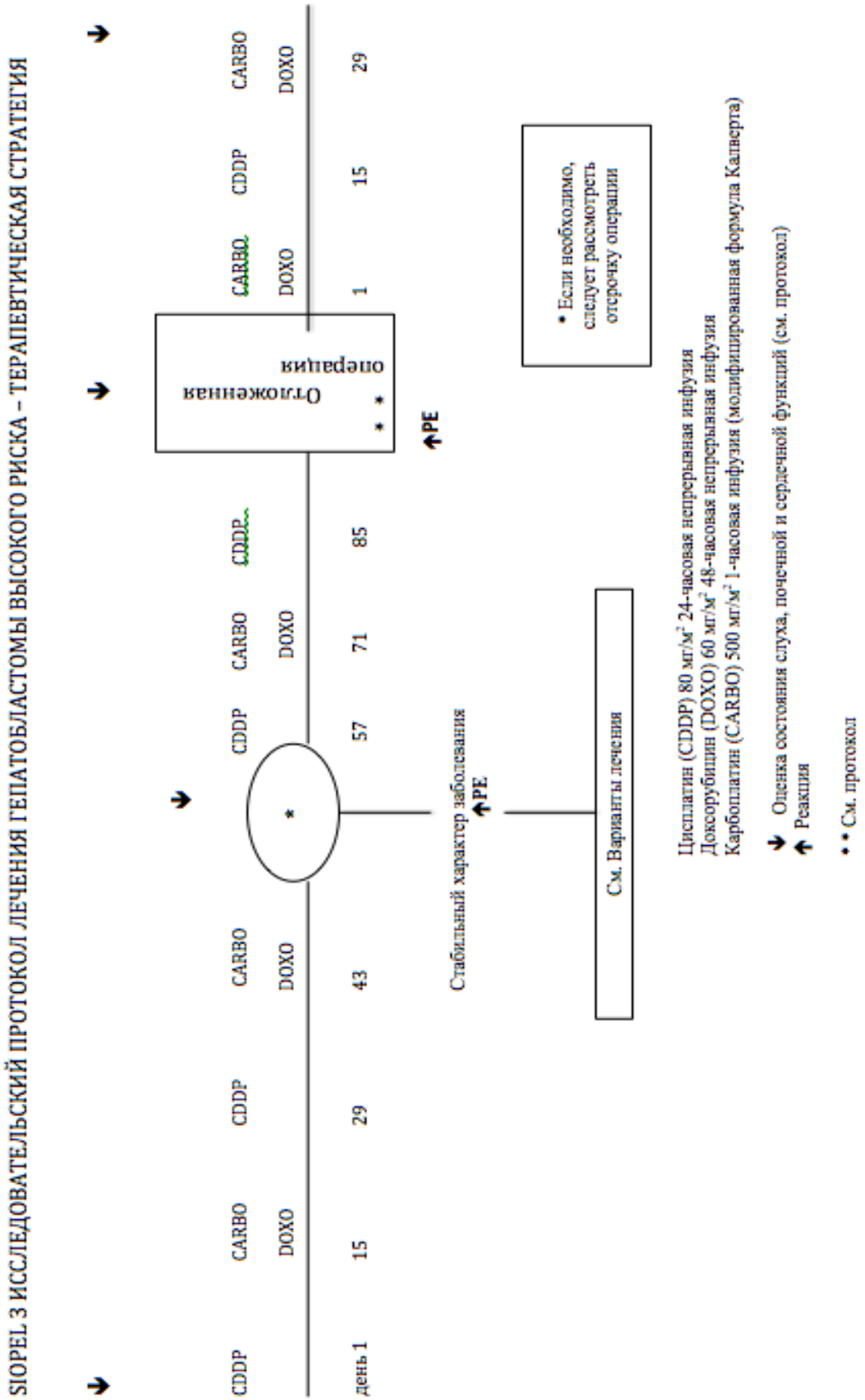
Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
3. Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 20 февраля 2006гю №95 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от 06.02.2012 №89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882). Изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 апреля 2008г. № 24
4. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

Приложение Б. Алгоритм действий врача.

1. **Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатобластомой.**

Алгоритм лечения пациента с гепатобластомой группы высокого риска.



2. **Алгоритм лечения пациента с гепатобластомой группы очень высокого риска.**

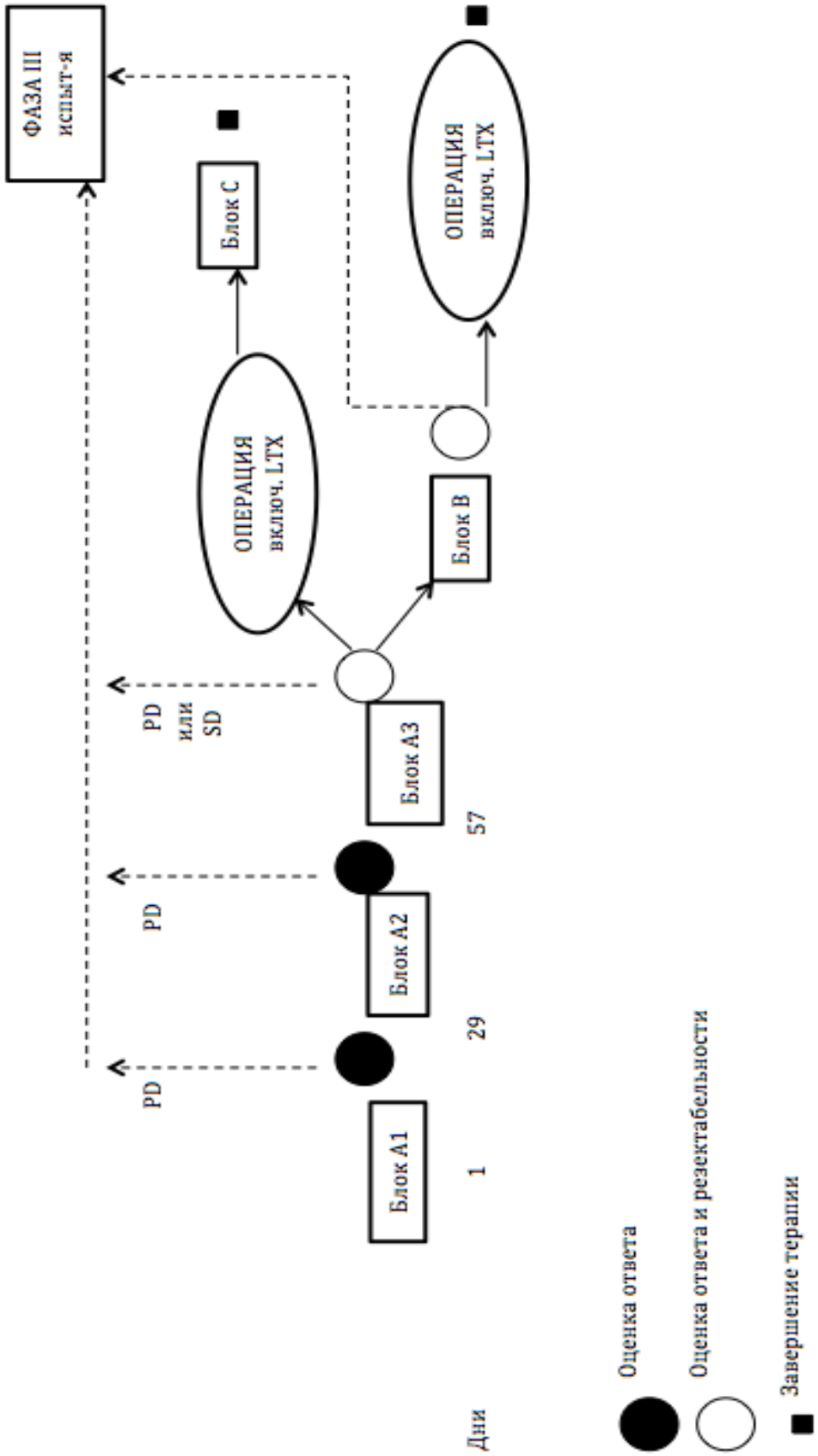


Рисунок 11.1 ГЕПАТОБЛАСТОМА ВЫСОКОГО РИСКА
ОБЗОР КУРСА ЛЕЧЕНИЯ