

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть
18 сентября 2007 г.
Регистрационный № 177-1205

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЦНС У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОДОЗНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ
И ЦИТОКИНОВ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-
практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Н.Е.Конопля, д-р мед. наук, проф. О.В.
Алейникова

Минск 2007

Инструкция предназначена для специализированных онкологических клиник, где имеется опыт проведения адекватной сопроводительной терапии и терапии осложнений, а также мониторингования больного опухолями ЦНС в состоянии нейтропении и проведение режимов высокодозной полихимиотерапии данной категории больных.

Инструкция может быть использована в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии». Отдельные элементы протокола лечения могут быть осуществлены на базе ГУ НИИО и МР им. Н.Н. Александрова.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Дети в возрасте от 0 до 18 лет с первичным верифицированным диагнозом медуллобластомы/примитивной нейроэктодермальной опухоли в послеоперационном периоде.
2. Отсутствие химио- или/и лучевого лечения по поводу данной опухоли в анамнезе.
3. Согласие родителей на проведение данной программы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Отказ родителей от продолжения лечения.
2. Прогрессирование основного заболевания на фоне лечения.
3. Возникновение тяжелой органной дисфункции и/или сопутствующих заболеваний, не позволяющих проведения химиотерапии.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА И ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МЕДИКАМЕНТОВ

1. На первом этапе все пациенты подвергаются оперативному вмешательству на базе специализированных нейрохирургических отделений.
2. Компьютерная томография и/или МРТ с контрастированием должна осуществляться в пределах 48-72 ч после операции, при невозможности выполнения исследования в эти сроки – перед началом химиотерапии.
3. При подозрении на наличие метастазов в спинном мозге выполняется МРТ исследование спинного мозга.
4. Перечень обязательных мероприятий обследования больных:
 - физикальный осмотр;
 - морфологическое исследование опухоли;
 - исследование СМЖ на наличие злокачественных клеток;
 - клиническое исследование ликвора;
 - осмотр невропатолога;
 - осмотр окулиста с исследованием глазного дна и полей зрения;
 - общеклинические и лабораторные исследования с определением функции печени, гломерулярной фильтрации;
 - рентгенография органов грудной клетки;

- УЗИ органов брюшной полости;
- специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов;
- бактериологические посевы из естественных отверстий.

После проведения диагностических мероприятий все пациенты разделяются на две группы риска:

а) к группе высокого риска развития рецидива относятся пациенты, если выполнена частичная резекция опухоли или биопсия, при этом объем остаточной опухоли более 1,5 см²; имеется вовлечение ствола; наличие метастазов в ЦНС и/или за ее пределами; наличие злокачественных клеток в СМЖ;

б) к группе стандартного риска развития рецидива относятся пациенты, если выполнено тотальное или субтотальное удаление опухоли.

Специальные исследования в ходе проведения метода – иммунологическое исследование до и после окончания каждого курса индукционной химиотерапии.

5. На втором этапе проводится индукционная полихимиотерапия, включающая курсы в альтернирующем режиме:

1-й и 3-й курс – винкристин 1,5 мг/м² 1-й день внутривенно, струйно
 циклофосфан 1000 мг/м² 2 и 3-й день, 1-часовая инфузия
 месна 1,2 г/м² внутривенно капельно в виде 24-часовой
 инфузии либо в виде 5 болюсных введений по 250 мг/м²
 этопозид 100 мг/м² 1-3-й день, 1-часовая инфузия
 цисплатин 100 мг/м² 1-й день, 1-часовая инфузия с 6-часовой
 регидратацией и 24-часовой постгидратацией

2-й и 4-й курс – винкристин 1,5 мг/м² 1-й день, внутривенно, струйно
 циклофосфан 1000 мг/м² 2 и 3-й день, 1-часовая инфузия
 месна 1,2 г/м² внутривенно капельно в виде 24-часовой
 инфузии либо в виде 5 болюсных введений по 250 мг/м²
 этопозид 100 мг/м² 1-3-й день, 1-часовая инфузия
 карбоплатин 500 мг/м² 1-й день, 4-часовая инфузия.

Каждый следующий блок полихимиотерапии начинается при условии, если в периферической крови абсолютное число лейкоцитов >2000 тыс., нейтрофилов >1000, тромбоцитов >100 тыс. кл/мкл; уровень креатина должен соответствовать нормальным значениям.

При отсутствии восстановления гематологических показателей к 20 дню больные получают Г- или ГМ-КСФ в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно до восстановления уровня лейкоцитов >2000/мкл, нейтрофилов >1000. Введение гемопоэтических факторов должно быть прекращено не менее чем за 24 ч до начала следующего курса.

Продолжительность курса 3 дня. Всего проводится 4 курса полихимиотерапии с интервалом между курсами 21-28 дней.

6. Сопроводительная терапия во время проведения индукционной химиотерапии.

6.1. Профилактика инфекционных осложнений:

- грибковая инфекция: рекомендовано назначение нистатина в возрастных дозировках;

- пневмоцистная пневмония: профилактика проводится препаратом триметопримом, рекомендуемая доза котримоксазола 2,5-3 мг/кг 3 раза в неделю от начала индукции. Введение котримоксазола прекращается за 48 ч до реинфузии ПСК. Возобновление профилактики рекомендуется после восстановления гемопоза после трансплантации в течение 6 месяцев. При наличии аллергии на котримоксазол больной может получать пентамидин в аэрозоле.

- вирусная инфекция: при наличии у больного рецидивирующей инфекции Herpes simplex или Varicella-zoster virus рекомендовано назначение ацикловира в дозе 250-500 мг/м² /каждые 8 ч, в зависимости от тяжести инфекции. На фоне высокодозной химиотерапии у таких больных профилактика ацикловиром в дозе 500 мг/м² /каждые 8 ч проводится со 2-го дня до исчезновения признаков мукозита.

6.2. Парентеральное питание и витаминные добавки назначаются больным, которые не способны питаться через рот и/или прогрессивно теряют в весе (более 7-10%). Полное парентеральное питание назначается с включением концентрированных растворов глюкозы, аминокислот. Жировые эмульсии подключаются при полном длительном парентеральном питании более 2 недель. Рекомендовано назначение фолиевой кислоты, витаминов В₁ и В₁₂. Витамин К назначается при длительности полного парентерального питания более 21 дня.

6.3. Трансфузии препаратов крови. Желательно облучать тромбоконцентраты и эритроцитарную массу. Используемые для больных в аплазии после высокодозной химиотерапии, в дозе не менее 1500 сГу. При условии использования лейкоцитарных фильтров или получения тромбоконцентрата на сепараторах, снабженных лейкоцитарными фильтрами или ловушками, облучение продуктов крови можно не проводить. Трансфузия продуктов крови осуществляется без учета цитомегаловирусного статуса доноров и реципиентов.

6.4. Гемопозитические факторы роста. Г-КСФ не назначается планово всем больным после окончания курса химиотерапии. Назначение Г-КСФ оправдано если:

- имеется угрожающая жизни инфекция, плохо поддающаяся лечению антибиотиками широкого спектра и/или противогрибковыми препаратами;

- имеется длительная (более 7 дней) лейкопения менее 1000/мкл, что может вызвать увеличение интервалов между курсами химиотерапии;

- у больного наблюдалась плохая переносимость и длительное восстановление гематологических показателей после предыдущего курса химиотерапии;

- перед сеансом забора периферической стволовой клетки.

6.5. Инфузионная терапия. Блоки с использованием цис-платины требуют гидратации из расчета 3 л/м²/сут за счет солевого раствора. Желательно использование осмодиуретиков. При проведении остальных блоков объем может быть уменьшен до 2 л/м/сут.

6.6. Профилактика отека головного мозга. Дексаметазон 0,15 мг/кг внутривенно (ежедневно перед цисплатином). Маннит 20% - 40 мг/м² если выделение составляет менее 2/3 от введенной жидкости.

6.7. Антиэметическая терапия и профилактика. Ондасетрон 4,5-5 мг/м² в виде болюсной инфузии до введения химиопрепаратов, а затем каждые 8 ч.

7. Возможно применение цитокиновой иммунотерапии препаратом ИЛ-2 (Ронколейкин). Проводится на каждом курсе полихимиотерапии, начиная за день до ее начала и на протяжении всех 3 дней. Курсовая доза – 4 млн. Ед. Ронколейкин вводится внутривенно в разовой дозе 1млн. Ед на 400 мл 0,9% физиологического раствора и 4 мл 10% альбумина. Инфузия проводится в течение 6 ч.

8. После 4-х курсов ПХТ проводится оценка эффективности лечения.

Все пациенты, относящиеся к группе стандартного риска, получают лучевую терапию. Пациенты, относящиеся к группе высокого риска и достигшие полной или частичной ремиссии, а также все больные до 3-х лет подвергаются высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток. Пациенты, эффект у которых оценен как прогрессирование получают лучевую терапию.

9. Забор периферических стволовых клеток (ПСК).

9.1. В данном протоколе мобилизация ПСК начинается в фазе восстановления гемопоэза после 4-го курса индукционной терапии. Мобилизация осуществляется с использованием Г-КСФ.

9.2. Сепарация ПСК начинается, как правило, на 4-й день мобилизации (после введения 3 доз Г-КСФ) и продолжается ежедневно до получения необходимого количества ПСК

9.3. Введение Г-КСФ продолжается до дня последнего сеанса сепарации.

9.4. Для лучшей переносимости сбор ПСК рекомендовано осуществлять на непрерывнопоточном сепараторе.

9.5. Рекомендуемый объем обработанной крови 140-200 мл (приблизительно 2-3 ОЦК за сеанс). Конечная цель сепарации – собрать не менее 5x10⁶ CD34+клеток/кг веса больного (суммарно). В зависимости от веса больного и качества мобилизации требуется 2-4 сеанса.

9.6. В полученном материале определяют количество ядродержащих клеток и количество CD34+клеток после чего материал криоконсервируют.

10. Высокодозная химиотерапия.

В 0-й день ПСК размораживается в водяной бане при температуре 38-40°C и быстро переливаются внутривенно.

Схема химиотерапии: Тиотепа 300 мг/м² - 8 -7 -6 -5

Карбоплатина 500 мг /м² -8 -7-6-5

Вепезид 250 мг /м² -8 -7 - 6 -5

11. Лучевая терапия.

Лучевая терапия начинается после 4-го курса ПХТ, сразу же как гематологические показатели удовлетворяют следующим показателям: нейтрофилы $>1 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты >100 тыс. По причине быстрого инфильтрирующего роста с инвазией субарахноидального пространства и наличия склонности к метастазированию больные с ПНЭО и медуллобластомой получают облучение всего цереброспинального канала. Дети в возрасте старше 3-х лет получают 35,2 Гр за 22 фракции по 1.6 Гр на весь череп и спинномозговой канал в течение 4,5-5 недель. Затем облучается индивидуально планируемая область опухоли разовой дозой 2 Гр в течение 2 недель. Доза на область первичной опухоли составляет 55,2 Гр. Общая длительность лечения – 6,5-7 недель.

12. Поддерживающая химиотерапия химиотерапия проводится пациентам стандартной группы риска и начинается спустя 6 недель после окончания лучевой терапии. Состоит из 6-ти курсов:

ломустин $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ р.о. 1 день;

винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно, струйно в 1, 8 и 15-й дни.

Каждый курс должен быть начат на 42-й день от начала предыдущего курса. До начала каждого курса больной должен быть в хорошем состоянии (субъективное самочувствие, отсутствие лихорадки, мукозитов, биохимические показатели функций печени, почек в норме).

Клиническая эффективность оценивается по результатам бессобытийной выживаемости.