



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Гепатобластома у детей

МКБ 10:C22.2

Год утверждения (частота пересмотра):**2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:**KP68**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Российское Общество Детских Онкологов**

Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

Ключевые слова

- гепатобластома
- рак печени
- детская онкология
- дети
- опухоль печени

Список сокращений

АГ – ангиография

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФП – альфа-фетопротеин

БРВ – безрецидивная выживаемость

в/в – внутривенное введение

ГБ – гепатобластома

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

мг/м² – миллиграмм на метр квадратный

МЕ/мл – международных единиц на миллилитр

МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИИ – научно исследовательский институт

ОВ – общая выживаемость

ПХТ – полихимиотерапия

РИД – радиоизотопная диагностика

РОНЦ – Российский Онкологический Научный Центр

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

Безрецидивная выживаемость (БРВ) – от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива.

Полихимиотерапия – схема введения нескольких химиопрепаратов, в которой учитывается доза, кратность, дни и способ введения цитостатика.

Прогрессирование – появление нового поражения и/или любой рост первичных поражений более, чем на 25%;

Общая выживаемость (ОВ) – от начала лечения до окончания исследования или смерти больного.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Гепатобластома (ГБ) – злокачественная опухоль печени, которая развивается из эмбриональной плюрипотентной закладки.

1.2 Этиология и патогенез

ГБ имеет уникальное возрастное распределение [1, 2, 8, 10]. Отмечается два возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, второй приходится на 16–18-й месяцы жизни [1, 3]. ГБ встречается и у взрослых, хотя чрезвычайно редко [1, 6, 9]. ГБ у детей старше 5 лет, как правило, имеет более агрессивное течение, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

Метастазирует ГБ наиболее часто в легкие и кости [1, 5, 7]. Регионарные лимфоузлы печени поражаются чрезвычайно редко [1].

1.3 Эпидемиология

Первичные опухоли печени у детей являются относительно редкой патологией и составляют, по данным различных авторов, от 1 до 4% всех новообразований, встречающихся в детском возрасте [1, 2, 4, 10]. Данная патология характеризуется медленным развитием опухолевого процесса и отсутствием специфичных для этого заболевания жалоб [1, 7].

Наиболее частой злокачественной опухолью печени у детей является ГБ [1, 2, 3, 6, 8]. Чаще встречается у мальчиков: половое соотношение составляет от 1,5:1 до 2:1 [1, 2, 5, 9].

Заболеваемость опухолями печени увеличилась за последние несколько десятилетий, хотя редкость опухолей печени у детей и их небольшое число требуют осторожности в интерпретации [5]. Ряд исследований выявили тенденцию роста заболеваемости опухолями у детей с 1992 до 2010 гг. ежегодно на 4,3% [1,4,7,10].

Причины увеличения заболеваемости не известны, но одним из факторов считают увеличение выживаемости недоношенных детей, имеющих высокий риск развития ГБ [3, 5, 8].

1.4 Кодирование по МКБ 10

Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков (C22):

C22.2 – Гепатобластома

1.5 Классификация

Наиболее распространены две системы стадирования опухолей печени: североамериканская постхирургическая и европейская дохирургическая — PRETEXT (Pretreatment Extent of Disease) (табл.1). Изначально данные системы были разработаны для ГБ, затем стали применяться при гепатоцеллюлярном раке печени и саркомах печени.

Таблица 1 – Североамериканская постхирургическая и европейская дохирургическая системы стадирования:

Стадия	Постхирургическая	Дохирургическая (PRETEXT)
I	Нет метастазов, опухоль полностью удалена	Поражен только 1 сектор печени, прилежащие 3 сектора свободны от опухоли
II	Нет метастазов; большая часть удалена, оставлена резидуальная опухоль (позитивный край, разрыв опухоли, распространение опухоли во время операции)	Поражены 2 сектора печени, два соседних сектора свободны
III	Нет отдаленных метастазов; нерезектабельна или резецирована с оставлением макроскопической опухоли, или позитивные узлы	Поражены 3 соседних сектора печени или 2 несоседних, один сектор или 2 несоседних свободны от опухоли
IV	Отдаленные метастазы вне зависимости от поражения печени	Опухоль поражает все 4 сектора печени, нет свободных от опухоли секторов

Система PRETEXT была дополнена в 2005 г. в основном за счет уточнения экстрапеченочного распространения опухоли. Были добавлены новые критерии: вовлеченность хвостатой доли, разрыв опухоли, асцит, прямое врастание в желудок или диафрагму, фокальность опухоли, вовлечение лимфоузлов, отдаленные метастазы и поражение сосудов (табл. 2). Включение дополнительных критериев позволяет стратифицировать пациентов по группам риска. Эта система в настоящее время

применяется в протоколах International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Children's Oncology Group (COG) и Japanes Liver Tumor Group (JLTG).

Для определения распространенности поражения печени после проведения неадьювантной химиотерапии предложена классификация POSTTEXT. Критерии аналогичны системе PRETEXT (табл. 2).

Таблица 2 – Дополнительные критерии PRETEXT (2005)

Категория	Критерии
С (хвостатая доля)	
C1	есть поражение
C0	нет поражения
Е (внепеченочное интраабдоминальное), добавляется «а», есть асцит (например, E0a)	
E0	нет поражения
E1	врастание в органы или диафрагму
E2	перитонеальные узлы поражение
F (фокальность)	
F0	солитарная опухоль
F1	2 и более опухоли
Н (разрыв или внутрибрюшное кровотечение)	
H1	внутрибрюшное кровотечение (разрыв опухоли)
H0	нет кровотечения (нет разрыва)
М (отдаленные метастазы), добавляется «а» для определения локализации мишени	
M0	нет метастазов
M1	любые метастазы (исключение E и N)
N (поражение лимфоузлов)	
N0	нет метастазов
N1	только абдоминальные
N2	внеабдоминальные (с или без абдоминальных)
Р (вовлечение воротной вены), добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, P1a)	
P0	нет вовлеченности
P1	только правая или левая ветви
P2	основной ствол
V (Нижняя полая вена и/или печеночные вены), добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, V3a)	

Категория	Критерии
V0	нет вовлеченности
V1	вовлеченность одной печеночной вены и нет поражения
V2	вовлеченность двух печеночных вен и нет поражения
V3	вовлеченность трех печеночных вен и/или поражение

Выделяют следующие группы риска:

1. Очень низкий риск – пациенты с благоприятным морфологическим вариантом PRETEXT I, уровнем альфа-фетопротеина (АФП) <1 000 МЕ/мл;
2. Низкий риск – пациенты с резектабельными опухолями PRETEXT II без неблагоприятных факторов прогноза;
3. Промежуточный риск:
4. Большая не резектабельная или условно резектабельная опухоль (PRETEXT III);
5. Резектабельная опухоль (PRETEXT I/II) с мелкоклеточным недифференцированным компонентом, но не имеющее метастазов и АФП <1000 МЕ/мл.
6. Высокий риск:
7. Все пациенты с метастазами ГБ;
8. Все пациенты с уровнем АФП >1000 МЕ/мл вне зависимости от PRETEXT;
9. Все пациенты с PRETEXT IV.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендован детальный сбор акушерского анамнеза матери, особенностей беременности и развития пациента.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,8]

- Рекомендован сбор семейного онкологического анамнеза - наличие доброкачественных или злокачественных опухолей у членов семьи, а также наличие у членов семьи или пациента врожденных пороков развития.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,9,10]

- Рекомендовано обратить внимание на наличие у пациента общего опухолевого симптомокомплекса.

Уровень убедительности - А (уровень доказательности – 1В)
[1,3]

Комментарии: *общий опухолевый симптомокомплекс – слабость, снижение аппетита, сонливость, лихорадка без видимых причин, вялость, потеря массы тела, проявления опухолевой интоксикации, сосудистая сеть на животе.*

- Рекомендуется определить наличие пальпируемого образования в животе, обратить внимание на длительность его существования.

Уровень убедительности - В (уровень доказательности – 2А)
[1,3,5,8]

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендован клинический осмотр с измерением ростовесовых показателей, размеров, консистенции и подвижности

пальпируемых опухолевых узлов, оценкой органной недостаточности.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,3]

- Рекомендована пальпация периферических лимфатических узлов.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,6,9]

Комментарии: с целью выявления возможных метастатических поражений.

- Особое внимание при осмотре пациента с опухолью печени рекомендуется обратить на наличие генетических заболеваний и синдромов.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,6,9]

- Настоятельно рекомендуется консультация генетика.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,6,9]

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проводить стандартный алгоритм лабораторного обследования. **Уровень убедительности - А** (уровень доказательности – 1А) [1,2,3,4,6,8]

Комментарии: общий анализ крови (с формулой), общий анализ мочи, коагулограмма,, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), электролиты), суточный сбор мочи на клиренс по эндогенному креатинину, определение группы крови, резус фактора, исследование на определения сифилиса, вируса иммунодефицита человека, специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов (В и С).

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнение ультразвуковой томографии (УЗВТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Уровень убедительности - А (уровень доказательности – 1А)
[1,2,3,4,6,8] **Комментарии:** *возможности УЗВТ:*

1) *диагностика объемных образований печени;*

2) *дифференциальная диагностика между солидной опухолью и кистозным образованием, объемным неопухолевым процессом или паразитарным поражением органа;*

3) *определение распространенности опухолевого поражения по печени;*

4) *оценка состояния зон регионарного метастазирования.*

- Рекомендуется выполнение компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным (в/в) контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастирование.

Уровень убедительности - А (уровень доказательности – 1А)
[1,2,3,4,6,8]

Комментарии: *позволяют оценить распространенность и локализацию опухолевого процесса, состояние зон регионарного метастазирования, метастатическое поражение органов брюшной полости.*

Преимущества МРТ:

1) *отсутствие лучевой нагрузки;*

2) *при опухолях больших размеров лучше дифференцируется распространение в прилежащие органы и анатомические структуры;*

3) *возможность дифференцировать опухолевые и геморрагические тромбы.*

- Рекомендуется компьютерная томография органов грудной клетки для исключения метастатического поражения.

- **Уровень убедительности - А** (уровень доказательности – 1А) [1,7]
- Селективная ангиография печени рекомендована только при необходимости.

Уровень убедительности - D (уровень доказательности – 4)

Комментарии: для определения сосудистой архитектоники печени, если при КТ и/или МРТ не получено четкой информации.

- Рекомендована реносцинтиграфия.

Уровень убедительности - D (уровень доказательности – 4)

Комментарии: позволяет выявить органную недостаточность.

- Радиоизотопная диагностика (РИД) костей скелета рекомендована только при подозрении на метастатическое поражение костей.

Уровень убедительности - D (уровень доказательности – 4)

- Рекомендована эхокардиография (ЭХО-КГ) и электрокардиография (ЭКГ).

Уровень убедительности - D (уровень доказательности – 4)

- Рекомендована пункция опухоли тонкой иглой с дальнейшим цитологическим исследованием полученного материала.

Уровень убедительности - А (уровень доказательности – 1А) [2,3,4,6,8]

Комментарии: рекомендации по выполнению тонкоигольной биопсии: 1) выполняется обязательно под контролем УЗВТ; 2) предпочтителен передний доступ для пункции с последующим иссечением пункционного канала во время хирургического лечения; 3) рекомендована режущая игла; 4) необходимо выполнять несколько вколов в опухоль для получения достаточного количества материала; 5) при кистозных опухолях без солидного компонента тонкоигольная биопсия не проводится, хирургическое лечение выполняется на первом этапе.

морфологической верификации диагноза.

- **Уровень убедительности** - А (уровень доказательности – 1А)
[1,3,5]

Предоперационная ПХТ не рекомендована пациентам с благоприятными морфологическими формами опухоли, I, II стадии заболевания и группе очень низкого риска, при кистозном варианте строения ГБ.

Уровень убедительности - А (уровень доказательности – 1А)
[1,2,3,6]

Комментарии: *на первом этапе проводится хирургическое лечение.*

3.2 Хирургическое лечение

- Всем пациентам с ГБ рекомендовано проведение резекции печени различного объёма, с соблюдением основных принципов радикальности вмешательства.
- **Уровень убедительности** - А (уровень доказательности – 1А)
[1,2,3,4,6]

Рекомендована срединная лапаротомия в качестве хирургического доступа.

Уровень убедительности – С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,6]

- Резекция печени при ее анатомическом исполнении должна выполняться после лигирования сосудов как портальных, так и кавальных ворот.

Уровень убедительности – С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,6]

Комментарии: *на первом этапе выделяются необходимые для лигирования сосуда кавальных ворот печени, которые берутся на турникет, вторым этапом мобилизуются и лигируются короткие печеночные вены, далее в портальных воротах лигируется необходимая ветка печеночной артерии, портальной вены и желчного протока, после чего лигируется ранее взятая на турникет вена в кавальных воротах органа.*

- Рекомендовано удаление метастазов, если это возможно.

Уровень убедительности – С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3,4,7]

Комментарии: *Операция по удалению метастазов выполняется после окончания программной терапии. Хирургом может быть рассмотрен вопрос эндохирургического удаления метастазов.*

- Радикальная лапароскопическая резекция печени рекомендована пациентам при объемных образованиях PRETEXT I/II в печени

Уровень убедительности – В (уровень доказательности – 2А)
[1]

- Рекомендовано проводить хирургический этап лечения с возможным максимальным сохранением печеночной паренхимы ткани при ГБ.

Уровень убедительности - В (уровень доказательности – 2А)
[1]

3.3 Адьювантная полихимиотерапия

- Адьювантная ПХТ рекомендована пациентам групп низкого, промежуточного и высокого риска.

Уровень убедительности - А (уровень доказательности – 1А)
[1,2,3,4,5,6,9,10]

4. Реабилитация

- Рекомендуется наблюдение детского онколога и педиатра ежеквартально после достижения ремиссии (см. Приложение Г).

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3]

- Рекомендуется рентгенография органов грудной клетки ежеквартально в течение 3 лет после достижения ремиссии.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3]

- Рекомендуется УЗВТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства ежеквартально в течение 5 лет после достижения ремиссии.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3]

- Рекомендуется определение АФП 1 раз в месяц на протяжении первых 6 месяцев наблюдения после достижения ремиссии.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3]

- Рекомендуется ЭКГ и ЭХО-КГ ежегодно в течение 5 лет после достижения ремиссии.

Уровень убедительности - С (уровень доказательности – 3)
[1,2,3]

Комментарии: более частые исследования показаны при наличии кардиопатологии.

5. Профилактика

Отсутствует.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. 1. Этап диагностики			
1	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом	1b	A
2	Выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	1b	A
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	1b	A
4	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	1b	A
5	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические	1a	A
6	Выполнен просмотр/пересмотр гистологических препаратов врачом-патологоанатомом в профильной медицинской организации	1b	C
2. Этап лечения			
7	Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса полихимиотерапии)	2a	B
8	Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену не позднее 6 месяцев от момента установки	2a	B
9	Выполнено морфологическое исследование удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	1b	A
10	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки не реже 1 раза в 2 месяца при отсутствии метастатического поражения органов грудной клетки и не реже 1 раза в 1 месяц при метастатическом поражении органов грудной клетки	4	C
11	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом перед началом каждого курса полихимиотерапии	IV	C
12	Выполнен осмотр врачом – детским онкологом и врачом-радиологом перед каждым курсом лучевой терапии	IV	C
13	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	1b	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
214	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед каждым курсом полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	4	D
215	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед каждым курсом полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	4	D
216	Выполнен анализ мочи общий перед каждым курсом полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	4	D
17	Выполнено хирургическое вмешательство не позднее 7-14 дня от момента завершения предоперационной полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	1b	A
18	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 2 или 3 л/м ² /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	1b	A
19	Проведена терапия антибактериальными лекарственными препаратами (при фебрильной нейтропении)	1b	A
20	Отсутствие гнойно-септических осложнений	4	D

Список литературы

1. Керимов П.А. Первичные опухоли печени у детей. Диагностика и лечение. //дисс... канд. мед. наук. — М., 2004. — 114 с.
2. Aronson D.C., Schnater J.M., Staalman C.R. et al: Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology. Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. // J. Clin. Oncol. - 2005. – Vol. 23. – P. 1245 – 1252.
3. Czauderna P., Otte J.B., Aronson D.C. et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). // Eur. J. Cancer. - 2005. – Vol. 41. – P. 1031 – 1036.
4. Fuchs J, Cavdar S, Blumenstock G, Ebinger M, Schäfer JF, Sipos B, Warmann SW. POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. Ann Surg. 2016 Aug 5. [Epub ahead of print]
5. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y. Resectability and tumor response after preoperative chemotherapy in hepatoblastoma treated by the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT)-2 protocol. J Pediatr Surg. 2016 Sep 17. pii: S0022-3468(16)30361-X. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.038.
6. Perilingo G., Shafford E. Maibach R. et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Pediatric Oncology – SIOPEL 2. // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P. 411 – 421.
7. Shi Y, Geller JJ, Ma IT, Chavan RS, Masand PM, Towbin AJ, Chintagumpala M, Nuchtern JG, Tiao GM, Thompson PA, Vasudevan SA. Relapsed hepatoblastoma confined to the lung is effectively treated with pulmonary metastasectomy. J Pediatr Surg. 2016 Apr;51(4):525-9.
8. Tomlinson G.E., Kim H.B. Hepatoblastoma and other liver tumors. P. 721 – 741 in book by Orkin S.H. Oncology of infancy and childhood, // Saunders, Elsevier. - 2009. – 1392
9. Yuan XJ, Wang HM, Jiang H, Tang MJ, Li ZL, Zou X, Fang YJ, Pan C, Tou JF, Zhang KR, Liu X, Li WS, Li Y, Lu J, Wu YM. Multidisciplinary effort in treating children with hepatoblastoma in China. Cancer Lett. 2016 May 28;375(1):39-46

10. Zhou S, Venkatramani R, Gomulia E, Shillingford N, Wang L. The diagnostic and prognostic value of SALL4 in hepatoblastoma. *Histopathology*. 2016 Jun 2. doi: 10.1111/his.13005. [Epub ahead of print]

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Казанцев Анатолий Петрович**, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член SIOP, член РОДО;
2. **Керимов Полад Акшин Оглы**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургического отделения № 2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член SIOP, член IPEG, член РОДО.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Таблица П1– Уровни доказательств в соответствии с международными критериями.

Категория	Доказательства
1A	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
1B	По крайней мере, 1 рандомизированное контролируемое исследование
2A	По меньшей мере, 1 контролируемое исследование без рандомизации
2B	По крайней мере, 1 квази-экспериментальное исследование
3	Описательные исследования, такие как сравнительные исследования, корреляционные исследования или "случай-контроль" исследования
4	Отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов

Таблица П2 –Уровни убедительности рекомендаций.

Уровень	Основания
A	Уровень доказательства 1
B	Уровень доказательства 2 или экстраполированные рекомендации уровня доказательства 1
C	Уровень доказательства 3 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 1 или 2
D	Уровень доказательства 4 или экстраполированные рекомендации уровней доказательства 2 или 3

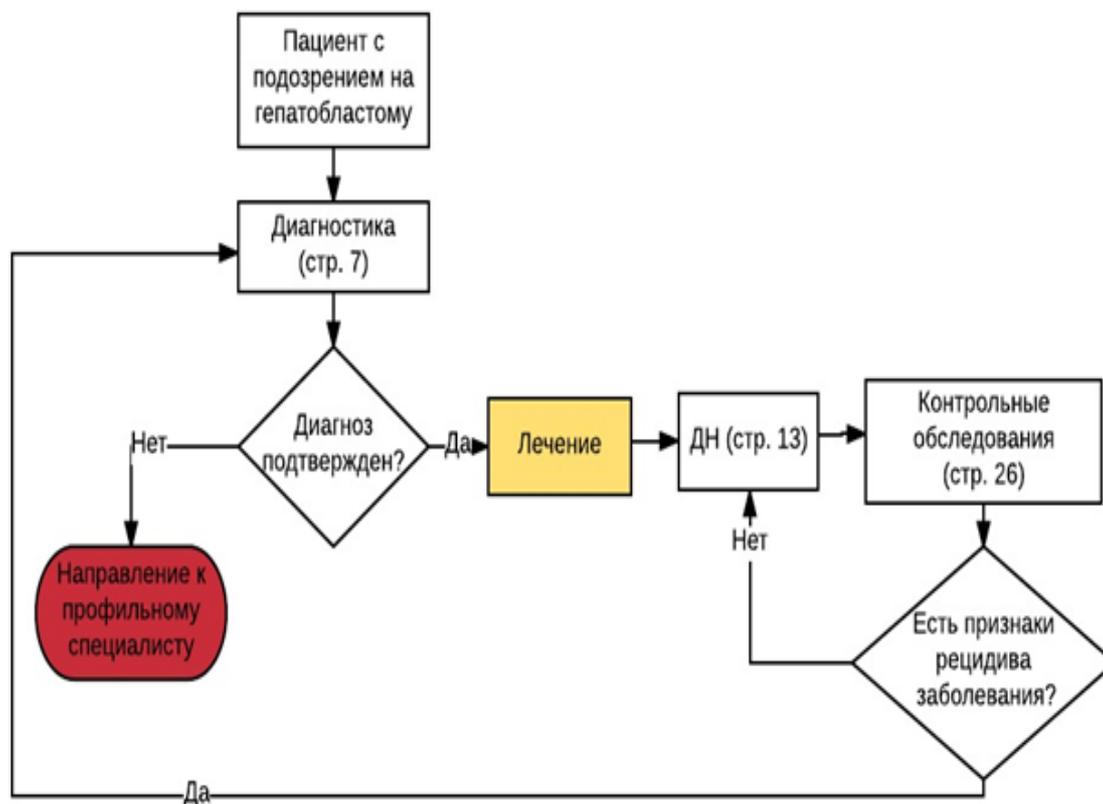
Приложение А3. Связанные документы

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».

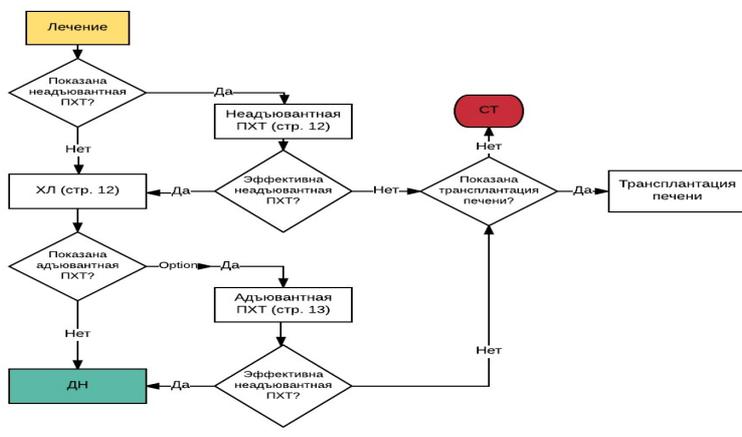
КР337. Болевой синдром (БС) у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи
(<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/886>)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

1. Алгоритм обследования и лечения пациента с гепатобластомой



2. Алгоритм лечения пациента с гепатобластомой



Приложение В. Информация для пациентов

Мукозит (стоматит) – поражение слизистой оболочки полости рта, приводящее к воспалению, а при тяжелых формах к болезненным язвам и инфекции. Эта тяжелая токсическая реакция, в которую могут быть вовлечены язык и десны. Наиболее часто стоматиты возникают, если в состав химиотерапии входят такие лекарства, как метотрексат, фторурацил, доксорубицин, блеомицин. Важно выявить стоматит на начальной стадии. Для этого во время курса ХТ, потенциально вызывающей стоматит, необходимо каждое утро съесть дольку апельсина и, если во рту начинает «пощипывать», сообщить лечащему врачу.

Меры профилактики возникновения стоматита:

1. полноценная санация ротовой полости до ХТ
2. криотерапия (терапия холодом): рассасывание кусочков льда за 10-15 мин до и во время ХТ (в общей сложности 30-60 мин)
3. объективная систематическая оценка состояния слизистой оболочки полости рта.

Признаки стоматита: «пощипывание», покраснение слизистой оболочки полости рта, обильное выделение слюны, болезненность при пережевывании пищи. Могут появиться пузырьки, отечность языка, жжение, дискомфорт.

Ниже приводим несколько советов, как справиться со стоматитом:

1. Чистите зубы в период бодрствования каждые 4 часа зубной щеткой с мягкой щетиной.
2. Полощите рот по 3-5 мин каждые 2-3 часа не менее 8 раз в день.
3. Полощите рот раствором соды (1 чайная ложка на 1,5-2 стакана воды) или комбинацией: 1 чайная ложка соды + 1 чайная ложка соли на 1000 мл воды. Дежурными средствами для полосканий давно стали теплые отвары ромашки, шалфея, коры дуба, зверобоя, а также белковый раствор (один белок куриного яйца на 0,5 литра воды).

4. При развитии язвенного стоматита проконсультируйтесь с лечащим врачом; 3-4 раза в день перед едой, слегка массируя больное место.

Диетические рекомендации при стоматитах:

Готовые смеси для детей (мясные, овощные и фруктовые), различные виды творога, йогурты, некислые желе, мягкие неострые сыры, взбитые сливки.

Включайте в рацион следующие блюда и напитки: овсяная каша, процеженный молочный суп, яйца всмятку, картофельное пюре, суп-пюре, творожный пудинг (можно размять с молоком), крем из яиц и молока и другую не раздражающую пищу. Не рекомендуется употреблять кислые фрукты и цитрусовые, так как они могут усилить раздражение слизистой оболочки полости рта. Используйте мягкую пищу, когда утихнут острых явлений стоматита. Готовьте тушеные, вареные, мятые блюда (мясо на пару, салаты с провернутым мясом и птицей, запеканки, суфле, пудинги, супы и бульоны с минимальным количеством соли и, естественно, без перца). Помидоры употребляйте с осторожностью, т.к. они обладают способностью усиливать раздражение слизистой оболочки полости рта. Многим помогает варенье из лепестков роз. Настоятельно рекомендуется при стоматитах сливочное и молочное мороженое без каких-либо добавок.

В тех случаях, когда у Вас появляется сухость или дискомфорт в полости рта или горле, когда пережевывание и глотание пищи затруднено, попробуйте пить больше жидкости (до 2-х литров в день). Арбуз и дыня должны регулярно появляться на Вашем столе. Держите недолго во рту кусочки льда или не содержащие сахара леденцы и жевательные резинки.

Диарея - (жидкий стул), вызванная ХТ, в большинстве случаев обусловлена прямым токсическим действием химиопрепаратов на эпителий тонкой и толстой кишки или развитием патогенной флоры в кишечнике. Кроме того, другими причинами диареи могут быть обострение сопутствующих заболеваний (хронический гастрит, энтероколит, дисбактериоз после антибактериального лечения).

Диетические мероприятия при диарее направлены на восстановление водно-минерального, витаминного и белкового равновесия. При этом пища должна максимально щадить

слизистую оболочку кишечника. На первом этапе лечения кишечник нуждается в отдыхе, поэтому диета должна включать только мягкую и жидкую пищу (приготовленную на пару или вареную). Кроме того, в течение 3-5 дней желательно ограничивать калорийность пищи за счет уменьшения углеводов и жиров. Из диеты исключают жирные сорта мяса и рыбы, копчености, маринады, консервы, острые специи и раздражающие кишечный тракт овощи (редька, лук, редис, чеснок). Запрещаются бобовые, щавель, шпинат, кислые сорта ягод и фруктов, крепкие бульоны, жаренные и тушеные вторые блюда, свежее цельное молоко, а также мягкий хлеб, кондитерские изделия, блины, пирожки.

Следует принимать больше жидкости. Питье должно быть теплым или комнатной температуры. Минеральную воду можно принимать только без газа. Полезны соки, желе, кисели и муссы из черники, черемухи, черноплодной рябины, черной смородины. Показаны отвары сушеной груши, шиповника, травы зверобоя, кожуры зеленых яблок. При большой потере жидкости можно рекомендовать следующий раствор: 1 литр кипяченной минеральной воды, 1 чайная ложка соли, 1 чайная ложка соды, 4 чайные ложки сахара, - пить в течение дня. Если диарея продолжается длительное время, необходимо восполнить недостаток калия. С этой целью рекомендуется употреблять в пищу продукты с большим содержанием этого минерала – бананы, картофель, абрикосы, персиковый нектар. Если Вам нельзя есть эту пищу, принимайте препараты калия – аспаркам или панангин.

Дополнительно используйте следующие практические советы:

1. В первые сутки диареи постарайтесь перейти на чисто водную диету.
2. Употребляйте меньше пищи, имеющей волокнистую структуру, - она обычно груба и трудно переваривается. Если кишечник воспален или раздражен, даже небольшое количество грубой пищи для него непосильная нагрузка.
3. Старайтесь, есть чаще, но маленькими порциями.
4. Употребляйте только очищенные от кожуры фрукты и овощи.
5. Пейте больше жидкости, но помните, что частое и большое употребление жидкости во время жидкого стула приводит к вымыванию солей, которые Вам необходимо восстанавливать. Обязательная рекомендация: пить теплые минеральные воды, только предварительно нужно выпустить газ.

6. Полезны соки из черники, черемухи, груш, некрепкий сладкий чай. Жидкость должна быть комнатной температуры, недопустимы очень горячие и ледяные напитки.
7. Не употребляйте в пищу сырые овощи.
8. Закрепляющим действием обладают следующие продукты: вареный рис, бананы, тосты без масла и картофель.
9. Не употребляйте газообразующие продукты, такие как фасоль, горох, брюссельская капуста, огурцы, виноград.
10. Исключите из рациона пряные блюда.
11. Избегайте приема пищи, которая может вызвать дополнительную работу кишечника: фасоль, орехи, сладости, спаржу, а также кофе.
12. Ешьте не торопясь, тщательно пережевывая пищу.
13. Запрещается принимать продукты, которые могут усилить диарею: жирная пища, сало, газированные напитки, молоко и молочные продукты. Не употребляйте фрукты и соки, способствующие бродильным процессам (виноград, цитрусовые, сливы).
14. Если диарея не прекращается или сопровождается кровянистыми выделениями, незамедлительно обратитесь к врачу.

Запор - (задержка стула) – является более редким осложнением химиотерапии, но не менее серьезным. Лечение запора, если оно не обусловлено причинами, требующими оперативного вмешательства, должно начинаться с назначения диеты, содержащей достаточное количество растительной клетчатки, кисломолочных продуктов, растительного масла. Из диеты исключаются копчености, соленья, маринады, какао, шоколад, частично ограничиваются жареные блюда, колбасные изделия, ржаной хлеб. Старайтесь, есть меньше хлеба и хлебобулочных изделий из пшеничной муки высшего сорта (особенно свежие, мягкие), макаронных изделий, блюд из манной крупы. Рекомендуется пища с большим содержанием клетчатки и балластных веществ (содержатся в продуктах растительного происхождения, прежде всего в зерновых). К продуктам, способствующим нормализации стула, относятся: свежий кефир, простокваша, ацидофилин. Положительный эффект оказывают размоченный в воде чернослив, инжир, настой из них, сливовый сок, вареная свекла, пюре из сухофруктов. Из первых блюд полезны супы, борщи, щи на крепком овощном отваре.

Диетологи рекомендуют пудинг из моркови, чернослива, яблок с добавлением лимона, свекольное пюре, винегрет с растительным маслом. По утрам натощак рекомендуется выпить стакан минеральной воды, фруктовый сок (сливовый, персиковый, абрикосовый) или горячий лимонный напиток. Послабляющее действие оказывают съеденные натощак тертая морковь, сырое яблоко, простокваша, 5-7 штук чернослива, вымытого и залитого с вечера кипятком. Кроме того, при общем удовлетворительном состоянии показаны прогулки и незначительная физическая нагрузка. Полезны утренняя гимнастика, физические упражнения с акцентом на мышцы живота, рекомендуются быстрая ходьба.

Лекарственная терапия запоров должна проводиться с большой осторожностью, кратковременными курсами, под строгим контролем врача.

Токсическое действие химиотерапии на кроветворение

Большинство противоопухолевых препаратов поражает костный мозг, снижая его способность производить кровяные клетки. К ним относятся форменные элементы крови – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Действие на кроветворение является самым главным побочным явлением химиотерапии. Наиболее часто страдают лейкоциты, в меньшей степени тромбоциты, и еще реже повреждается красный кровяной росток – эритроциты. Противоопухолевые препараты наиболее активно действуют на быстро делящиеся опухолевые клетки. Так как лейкоциты имеют наиболее короткую продолжительность жизни, то поражаются они значительно чаще и в большей степени, чем другие элементы крови. Благодаря более медленному делению и длительному (по сравнению с лейкоцитами) сроку жизни эритроцитов, анемия из-за подавления эритроцитов встречается редко и не имеет серьезного клинического значения.

Как правило, лейкопения, нередко сопровождаемая тромбоцитопенией, возникает на 7-14 день от начала лечения с последующим восстановлением числа лейкоцитов к 21-28 дню. Контроль за показателями крови целесообразно продолжать и после окончания введения препаратов. Планируемый очередной курс химиотерапии может быть отложен до тех пор, пока число лейкоцитов не восстановится.

Главная опасность лейкопении – возможность развития инфекций. В этот период источником инфекционных заболеваний являются микробы, которые находятся как внутри организма, так и в окружающей среде.

Низкое число лейкоцитов может привести к маскировке классических симптомов воспаления, в частности, к отсутствию высокой температуры, что затрудняет диагностику инфекции. Признаки инфекции, которые должны насторожить родителей ребенка, получающего химиотерапию:

- Температура выше 38.
- Явления простуды (кашель, насморк, боли в горле).
- Повышенная потливость, особенно по ночам.
- Жидкий стул.
- Чувство жжения при мочеиспускании.

В случае появления описанных выше симптомов, сообщите об этом лечащему врачу.

Роль психологической поддержки при химиотерапии

Наибольшее значение имеют следующие факторы: общее влияние химиотерапии на организм, вызывающее многочисленные побочные явления и психические изменения: тревога, напряжение, страх, возбуждение, депрессия являются наиболее частыми реакциями для многих больных.

Не стесняйтесь задавать интересующие Вас вопросы лечащему врачу. Помните, что Ваше эмоциональное благополучие так же важно, как и физическое здоровье.

