



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

## **Саркома Юинга у детей**

**МКБ 10:C40.0/ C40.1/ C40.2/ C40.3/ C40.8/ C41/ C49**

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

**ID:KP70**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Российское общество детских онкологов (РОДО)**



# **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

- Саркома Юинга
- Химиотерапия
- Детская онкология
- Опухоли костей
- Органосохранные операции
- Биопсия кости

# Список сокращений

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

б/х – биохимический анализ крови

в/в кап. - внутривенно капельно

в/в стр. – внутривенно струйно

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВССЮ – внескелетная саркома Юинга

Гр – грей

ДН – динамическое наблюдение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

КСЮ – костная саркома Юинга

л. – литр

ЛДГ– лактатдегидрогеназа

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛТ – лучевая терапия

мг - миллиграмм

мг/м<sup>2</sup> – миллиграмм на метр квадратный

МКБ 10 – международная классификация болезней (10-й пересмотр)

мл - миллилитр

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТС - метастаз

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОССЮ – опухоль семейства саркомы Юинга

ПЗ – прогрессия заболевания

ПНЭО – периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль кости

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭ – полный эффект

ПЭТ -КТ – позитронно-эмиссионная томография

РД – разовая доза

РД – разовая доза

РИД – радиоизотопное исследование

РКТ- рентгеновская компьютерная томография

РФ – Российская Федерация

СД – суммарная доза

СОД – суммарная очаговая доза

СТ – симптоматическая терапия

СЮ – саркома Юинга

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЭ – частичный эффект

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма

ЕТ - Этопозид (Etoposide), Топотекан (Topotecan)

GEM/TAX – Гемцитабин (GEmcitabinum), Доцетаксел (Docetaxelum)

hr – гипер (hyper)

IE – Ифосфамид (Ifosfamide), Этопозид (Etoposide)

ТС - Топотекан (Topotecan), Циклофосфан (Cyclophosphamide)

ТЕМ/IR – Темолозомид (Temozolomidum), Иринотекан (Irinotecanum)

TNM - классификации злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis)

VAC – Винкристин (Vincristine), Адриамицин (Adriamycin), Циклофосфан (Cyclophosphamide).

VCT - Винкристин (Vincristine), Циклофосфан (Cyclophosphamide), Топотекан (Topotecan)

# Термины и определения

**Анализ выживаемости (от англ. Survival analysis)** — это класс статистических моделей, позволяющих оценить вероятность наступления события.

**Инструментальная диагностика** - диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Лабораторная диагностика** — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

**Медицинское вмешательство** - выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

**Медицинский работник** - физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность.

**Полный эффект (ПЭ)** - полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение отдаленных метастазов, положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов по данным рентгенологического, КТ и МРТ исследований.

**Прогрессия заболевания (ПЗ)** - прогрессия более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

**Рабочая группа** - двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

**Синдром** – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

**Хирургическое вмешательство** – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и/или как метод лечения заболеваний.

**Хирургическое лечение** — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

**Частичный эффект (ЧЭ)** - редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом. Стабилизация заболевания (СЗ): сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**Саркома Юинга (СЮ)** – это злокачественная опухоль костной ткани, состоящая из широких полей небольших округлых клеток без межклеточного вещества (ВОЗ 2002 г.) [1,6]. В 1990-х годах в мировой литературе был принят термин «опухоль семейства саркомы Юинга» (ОССЮ). Данная группа включает [2]:

- костную саркому Юинга (КСЮ),
- внескелетную саркому Юинга (ВССЮ),
- периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль кости (ПНЭО)
- злокачественную мелкоклеточную опухоль торакопульмональной зоны (опухоль Аскина).

## 1.2 Этиология и патогенез

Новообразование описано и выделено в самостоятельную нозологическую форму Джеймсом Юингом [3] в 1921 г. Поскольку изначально автор предполагал, что опухоль развивается из клеток периваскулярного эндотелия, то назвал ее «диффузной эндотелиомой кости» и позже предложил обозначать как «эндотелиальную миелому кости».

Близкое родство этих новообразований подтверждается характерной генетической особенностью: наличием единой хромосомной транслокации  $t(11;22)(q12;24)$ , повреждающей ген EWS, или ее варианта  $t(21;22)$ . Однако, по данным ряда авторов, несмотря на аналогичное происхождение опухолей и одинаковый подход к лечению, наблюдается различная степень их дифференцировки и различный прогноз. Так, для ПНЭО характерны более выраженная нейроэктодермальная дифференцировка и более агрессивное течение.

У 25% пациентов опухоль локализуется в костях таза, в то время как у 50% опухоль локализуется на конечностях. Кроме того, достаточно часто поражаются ребра и позвоночник. Саркома

Юинга может поражать любые кости и (реже у пациентов детского возраста) возникает исключительно в мягких тканях [1,2].

### 1.3 Эпидемиология

Саркома Юинга является второй по частоте первичной злокачественной опухолью кости. Наиболее часто она возникает у детей и подростков, но также встречается и у взрослых. Медиана заболеваемости ~15 лет, преобладают мужчины в соотношении 1,5:1. Саркома Юинга диагностируется у белых с частотой 0,3 на 100000 населения ежегодно, у выходцев из Африки и Азии случаи заболевания редки [3,15].

### 1.4 Кодирование по МКБ 10

<b>C40</b>	<b>Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей</b>
C40.0	ЗНО лопатки и длинных костей верхней конечности
C40.1	ЗНО коротких костей верхней конечности
C40.2	ЗНО длинных костей нижней конечности
C40.3	ЗНО коротких костей нижней конечности
C40.8	Поражения костей и суставных хрящей конечностей, не перечисленные выше
<b>C41</b>	<b>Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций</b>
C41.0	ЗНО костей черепа и лица
C41.1	ЗНО нижней челюсти
C41.2	ЗНО позвоночного столба
C41.3	ЗНО ребер, грудины и ключицы
C41.4	ЗНО костей таза, крестца и копчика
C41.8	Поражение костей и суставных хрящей, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций
<b>C49</b>	<b>Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей</b>
C49.0	ЗНО соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи
C49.1	ЗНО соединительной и мягких тканей верхней конечности
C49.2	ЗНО соединительной и мягких тканей нижней конечности

C49.3	ЗНО соединительной и мягких тканей грудной клетки
C49.4	ЗНО соединительной и мягких тканей живота
C49.5	ЗНО соединительной и мягких тканей таза
C49.6	ЗНО соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации
C49.8	Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций
C49.9	ЗНО соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

## 1.5 Классификация

Для стадирования ОССЮ используется 6-ая версия TNM классификации (Международной классификации злокачественных опухолей). (Таблица 2) Для определения стадии заболевания, следует придерживаться общих правил, применяемых для всех локализаций злокачественных опухолей, а именно:

1. Во всех случаях должно быть гистологическое подтверждение диагноза;
2. Описываются две классификации:
  - а. клиническая (TNM) применяется до начала лечения, которая основывается на данных всех доступных методов обследования, данных биопсии и хирургических способах исследования;
  - б. патологическая классификация (постхирургическая, патогистологическая), которая обозначается pTNM, основанная на данных, полученных до начала лечения, но дополненных или измененных на основании сведений, полученных при хирургическом вмешательстве или патоморфологическом исследовании операционного материала.
3. На основании данных TNM или pT pN pM производится группировка по стадиям;
4. При сомнениях в правильности определения категории TNM — надо выбирать низшую (т. е. менее распространенную) категорию;
5. При тотальном поражении кости или практически на протяжении всего длинника кости, или при поражении соседних костей, выставляется T3.

**Таблица 2** – Классификация TNM

<b>Первичная опухоль (Tumor)</b>	
Tx	Размер первичной опухоли не был определен
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
T1	Наибольший размер опухоли ≤ 8 см
T2	Наибольший размер опухоли >8 см
T3	Несколько несвязанных опухолей в первичной зоне поражения кости
<b>Регионарные лимфоузлы (Nodus)</b>	
Nx	Исследование регионарных лимфоузлов не проводилось
N0	Нет данных о поражении регионарных лимфоузлов
N1	Поражение регионарных лимфоузлов
<b>Отдаленные метастазы (Metastasis)</b>	
Mx	Исследование для выявления отдаленных метастазов не проводилось
M0	Нет данных об отдаленных метастазах
M1	Отдаленные метастазы
M1a	в легких
M1b	другие локализации

**Степени злокачественности опухоли представлена в таблице 3:**

**Таблица 3 – Гистологическое стадирование**

Gx	исследование не проводилось
G1	хорошо дифференцированная
G2	умеренно дифференцированная
G3	плохо дифференцированная
G4	недифференцированная

Надо отметить, что для опухолей семейства саркомы Юинга характерна только высокозлокачественная (G3 и G4) степень дифференцировки.

**Таблица 4 – Стадирование**

<b>Стадия</b>	<b>TNM</b>	<b>Злокачественность (G)</b>
Стадия IA	T1N0M0	низкозлокачественная
Стадия IB	T2N0M0	низкозлокачественная
Стадия IIA	T1N0M0	высокозлокачественная
Стадия IIB	T2N0M0	высокозлокачественная

Стадия III	T3N0M0	любая G
Стадия IVA	любая T, N0, M1a	любая G
Стадия IVB	любая T, N0, M1b любая T, N1, любая M	любая G любая G

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендовано особое внимание уделить жалобам на боль в определенном месте, часто усиливающуюся в вечернее и ночное время. [2,3,4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

**Комментарии:** *Отметить прием НПВС купирует или нет болевой синдром, уточнить у пациента, нет ли нарушения функции тазовых органов, характерно при поражении ОССЮ костей таза или крестцово-поясничного отделов позвоночника.*

- Рекомендовано отметить дату появления первого симптома, первого обращения, дату начала лечения [2, 3, 4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

**Комментарии:** *как правило, отмечается появление болезненности после какой-либо травмы. Период от момента манифестации заболевания до момента первого обращения к врачу составляет в среднем 6 месяцев.*

### 2.2 Физикальное обследование

- Рекомендовано обратить внимание на наличие стрий, гиперпигментаций [2,4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

**Комментарии:** *Такие больные должны быть детально обследованы в специализированных лечебных учреждениях с последующей морфологической верификацией.*

- Рекомендовано обратить внимание на ограничения движения в пораженном суставе, контрактуры, асимметрии [2,4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

- Рекомендована пальпация регионарных лимфатических узлов [2,4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

**Комментарии:** *Важным условием является определение состояния регионарных лимфатических узлов (при поражении, как правило, нижних конечностей) – паховых, подколенных. Следует помнить, что нередко наблюдается перекрестное метастазирование (билатеральное и контралатеральное).*

## 2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендован общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [2,4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

- Рекомендован биохимический анализ крови (б/х) с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  в сыворотке крови для исключения тяжелых дисфункций [8,13,15].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

**Комментарии:** *повышение уровня ЛДГ является прогностическим неблагоприятным фактором, как и повышение уровня ЩФ, что может свидетельствовать о поражении костных структур.*

- Рекомендован общий анализ мочи с определением клиренса креатинина, а также анализ мочи по Нечипоренко.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

- Рекомендована коагулограмма.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности 4)

## 2.4 Инструментальная диагностика

- Если в результате проведенного диагностического поиска не подтвержден диагноз ОССЮ, рекомендовано пациента направить к профильному специалисту для проведения дальнейших диагностических мероприятий.
- Рекомендуется выполнить рентгенографию костей с первичной опухолью в двух проекциях с масштабной разметкой [6,10].

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности 2b)

**Комментарии:** *исследование ценно для клинициста в определения объема поражения и подбора, при необходимости, эндопротеза.*

- Рекомендована компьютерная томография (КТ) пораженного отдела скелета для более чёткой визуализации кальциноза, периостального остеогенеза, корковой деструкции или вовлечения мягких тканей [7,10].

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности 2b)

**Комментарии:** *Также используется 3D- реконструкция компьютерной томографии пораженного сегмента кости с целью планирования последующего хирургического лечения.*

- Рекомендована магниторезонансная томография (МРТ) пораженного участка со смежными суставами для определения поражения мышечных футляров [7,10].

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности 2b)

- Рекомендована радиоизотопная диагностика (РИД) скелета для исключения отдалённых метастазов в кости и общего стадирования [7,10].

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности 2b)

- Рекомендована КТ органов грудной клетки [7,10] для исключения отдаленного метастатического поражения и определения стадии заболевания.

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности 2b)

- Рекомендовано ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей области поражения для определения объема опухоли и последующей оценки эффекта от проведенного лечения [7,10].

### **Уровень убедительности В (уровень доказательности 2b)**

- Рекомендовано УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения органических дисфункций перед или во время химиотерапии [7,10].

### **Уровень убедительности С (уровень доказательности 3)**

- Рекомендована МРТ всего тела для выявления отдаленного метастатического поражения, определения стадии заболевания [7,10].

### **Уровень убедительности В (уровень доказательности 2c)**

## **2.5 Иная диагностика**

- Рекомендуется биопсия опухоли для определения гистогенеза. [8,15].

### **Уровень убедительности В (уровень доказательности 2a)**

**Комментарии:** *Является наиважнейшим моментом перед началом лечения. Проводится гистологическое, иммуногистохимическое исследование (по результатам первичной биопсии) с определением Vimentin, MIC-2 (CD 99), NSE, Chromogranin A, Synaptophysin, KI-67 (MIB-1), цитогенетическое FISH исследование (флюоресцентная гибридизация in situ) и кариотипирование, позволяющее обнаружить количественные и структурные нарушения хромосом - t(11;22) (q24; q12). Это хромосомное нарушение встречается у 90% больных ОССЮ [5].*

- Рекомендуются биопсия и аспирация костного мозга для исключения его метастатического поражения [8,15].

### **Уровень убедительности В (уровень доказательности 2b)**

#### **Принципы биопсии:**

1. *Выполнение под РКТ, УЗ-навигацией, рентгеноскопией при необходимости.*
2. *Взятия биопсийного материала должно производиться, принимая во внимание возможное последующее хирургическое лечение.*
3. *Предпочтение отдаётся множественной биопсии, но не тонкоигольной аспирации или открытой биопсии (в зависимости*

*от локализации поражения, квалификации специалистов, сложности случая).*

- 4. Эксцизионная биопсия противопоказана во всех случаях, так как иссечение краёв раны без соблюдения онкологических принципов, контаминирует больше тканей, чем допустимо.*
- 5. Использование продольного разреза при открытой биопсии, который в последующем должен быть удален вместе с опухолью, включая возможные каналы, через которые могли быть помещены дренажи.*
- 6. При поражении позвоночника рекомендовано ограничиваться биопсией без ламинэктомии. Только в случае необходимости рекомендовано выполнение декомпрессии спинного мозга.*
- 7. После выполнения открытой биопсии, рекомендовано проведение рентгенологического контроля области биопсии.*

## 3. Лечение

### Клинически неблагоприятные факторы прогноза:

1. Возраст пациента > 14 лет;
  2. Невозможность радикального удаления опухоли;
  3. Наличие патологического перелома;
  4. Объем опухоли более 200 см<sup>3</sup>;
  5. Наличие отдаленных метастазов;
  6. Высокие уровни ЩФ и ЛДГ.
- Рекомендуется проводить лечение пациентов в зависимости от групп риска [8].

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности 2a)

### **Комментарии:**

*Группы риска:*

1. *Группа стандартного риска: опухоль радикально удалима, отсутствие отдаленных метастазов;*
2. *Группа высокого риска: опухоль радикально удалима, наличие отдаленных метастазов в легкие, либо опухоль осевого скелета без признаков отдаленного метастазирования;*
3. *Группа ультравысокого риска: невозможность выполнения радикальной операции или наличие метастатического поражения костей, костного мозга.*

**Условия начала специализированного лечения пациента [8]:**

1. Согласие родителей или законных представителей пациента на проведение лечения;
2. Согласие пациента при достижении пациента возраста 15 лет;
3. Наличие морфологически подтвержденного диагноза;
4. Отсутствие противопоказаний для начала специализированного лечения (тяжелые органные дисфункции)

### 3.1 Химиотерапия

- Лечение пациентов с генерализованной стадией болезни рекомендовано начинать по одинаковой схеме с локализованной формой ОССЮ. На начальном этапе рекомендуется проводить индукционную/предоперационную ПХТ (полихимиотерапия), действие которой направлено на сокращение размеров первичной опухоли и регрессию отдаленных метастазов у пациентов с диссеминированными стадиями заболевания. Предоперационная ПХТ используется с расчётом на хороший клинический эффект. Это позволяет осуществить резекцию опухоли и вовлечённых в процесс мягких тканей [4].

#### **Уровень убедительности С (уровень доказательности -4)**

- Рекомендуется применение следующих схем индукционной/предоперационной ПХТ вне зависимости от стадии заболевания и группы риска: гиперVAC/IE в альтернирующем режиме (4-5 курсов).

#### **hrVAC:**

- Винкристин <sup>\*\*</sup> 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг), в/в, стр., в 1-й, 8-й, 15-й день;
- Доксорубин <sup>\*\*</sup> 75 мг/м<sup>2</sup>/курс в/в кап. в виде 24 часовой инфузии, в 1-й и 2-й день;
- Циклофосфамид 2100 мг/м<sup>2</sup> 1-2 день, в/в кап. в течение 4 часов, на фоне уромитексана.

#### **hr IE:**

- Этопозид <sup>\*\*</sup> 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап. в 1–5 дни;
- Ифосфамид <sup>\*\*</sup> 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап. в течение 4-6 часов, в 1–5 дни на фоне уромитексана

#### **Уровень убедительности С (уровень доказательности -4)**

**Комментарии:** После достижения кумулятивной дозы доксорубина (у детей до 16 лет) 375 мг/м<sup>2</sup> назначается дактиномицин в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> [4,12], уромитексан вводится в/в капельно в виде 24-часовой инфузии, начинать одновременно с инфузией циклофосфана, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии (кристаллоидного раствора) параллельно с введением доксорубина и 24 часа после окончания введения циклофосфамида. При наличии однопросветного катетера

*введение уромитексана осуществляется болюсно (0 час и каждые 4 часа 1-2 день), инфузию доксорубина на время введения уромитексана останавливают.*

- Рекомендованный объем инфузионной терапии –  $3 \text{ л/м}^2$  в день.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4)

**Комментарии:** *Критерии начала химиотерапии:*

- *уровень лейкоцитов  $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$  с абсолютным содержанием нейтрофилов  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$*
- *уровень тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ .*
- *Отсутствие тяжелых дисфункций внутренних органов, особенно сердца, почек или печени перед началом каждого блока.*
- *Рекомендуется проведение каждого курса ПХТ на 21-28 день от начала предыдущего курса и/или при восстановлении показателей крови [4,8,14].*

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

**Комментарии:** *У больных с прогрессированием на фоне предоперационной ПХТ при операбельных локализациях опухоли, рассматривается возможность раннего хирургического лечения – расширенной резекции или, в некоторых случаях, ампутации конечности. Под термином «раннее» хирургическое вмешательство понимается выполнение операции до завершения 4- 5 курсов неоадъювантной ПХТ.*

*Для уменьшения частоты местных рецидивов при саркоме Юинга может рассматриваться возможность послеоперационной лучевой терапии (при выявлении низкой степени лечебного патоморфоза, либо наличия клеток опухоли по краю резекции), которая, как правило, применяется при нерезектабельных локализациях опухоли [4].*

- При I-II степени лечебного патоморфоза – рекомендована 2-я линия ПХТ [9]:
- курс VCT:
  - Винкристин <sup>\*\*</sup>  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в/в стр, в 1-й и 8-й день;
  - Циклофосфамид  $400 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в течении 4 часов, в 1–5 дни;
  - Топотекан  $1,2 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в течении 4 часов, в 1 –5 дни.

- курс ТС:
  - Циклофосфамид  $250 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в течении 4 часов, в 1–5 дни;
  - Топотекан  $0,75 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в течении 4 часов, в 1-й–5-й дни.
  
- курс ET:
  - Этопозид<sup>\*\*</sup>  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в течении 4 часов, в 1–5 дни;
  - Топотекан  $0,75 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в течении 4 часов, в 1–5 дни.
  
- курс TEM/IR:
  - Темозоломид<sup>\*\*</sup>  $100 \text{ мг/м}^2$  per. os, в 1–5 дни;
  - Иринотекан<sup>\*\*</sup>  $250 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в 6 день.
  
- курс GEM/TAX:
  - Доцетаксел<sup>\*\*</sup>  $100 \text{ мг/м}^2$  в / в, кап. в 8-й день (на фоне профилактического введения дексаметазона);
  - Гемцитабин<sup>\*\*</sup>  $900 \text{ мг/м}^2$  в/в, кап. в 1 и 8 дни в виде 90-минутной инфузии;
  - Г-КСФ по  $0,5\text{-}1 \text{ млн ЕД/кг/сутки}$  подкожно в 9-19 дни.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

**Комментарии:** *Условия начала ПХТ и интервал между курсами ПХТ 21 день (аналогично для всех курсов 1-й, 2-й и так далее линии химиотерапии)*

- Пациентам группы высокого риска, с метастатическим поражением легких, на этапе консолидации, при сохранении очагов в легких рекомендована их облучение в СОД до 24 Гр.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4)

### 3.2 Хирургическое лечение

- В случае возможности выполнения радикальной операции рекомендуется выполнение эндопротезирования пораженных костей и суставов.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

- В случае, если возраст пациентов младше 14-15 лет (зоны роста скелета закрыты), рекомендуется использование раздвижного

эндопротеза с неинвазивным механизмом роста.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4)

- Хирургический этап, в случае резектабельности опухоли, рекомендовано выполнить после 4-5 курса предоперационной ПХТ.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4)

- При лечебном патоморфозе III-IV степени рекомендовано продолжить ХТ в группе стандартного риска по вышеприведенным схемам VAC/IE [4].

**Уровень убедительности А** (уровень доказательности -1a)

*Комментарии: снижение доз в неоадьювантном режиме проводится в индивидуальном порядке по решению лечащего врача.*

- При наличии метастатических очагов в легких, в случае их резектабельности, рекомендовано метастазэктомия при достижении стабилизации процесса. Как правило, удаление метастатических очагов в легких проводится на консолидирующем или адьювантном этапе лечения [7].

**Уровень убедительности А** (уровень доказательности -1a)

*Комментарии: В случае невозможности удаления очагов, рекомендовано проведение лучевой терапии.*

### **3.3 Иное лечение**

*Саркома Юинга — радиочувствительная опухоль. Лучевую терапию проводят пациентам, имеющим частичный или полный эффект после проведения индукционной терапии.*

- Облучение первичного очага рекомендуется проводить после 4-5 курса ПХТ [4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

*Комментарии: Объем облучаемой зоны должен включать всю область максимального распространения опухоли + 2 см вокруг пораженного участка. Облучение первичного очага проводится*

суммарной дозе не ниже СОД=45 Гр.

- Рекомендовано проведение облучения метастатических очагов при их наличии [4]

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

**Комментарии:** При наличие метастатических очагов в легких, после достижения эффекта (полного или частичного) проводится крупнопольное облучение легких СОД до 12-24 Гр при отсутствии противопоказаний (уровень лейкоцитов более  $1,0 \cdot 10^9$  /л, тромбоцитов более  $75 \times 10^9$ /л). В случае солитарных или единичных метастатических очагов проводится дополнительно локальное облучение очагов СОД до 40-45 Гр. **Суммарная площадь облучения легочных метастазов не должна превышать 25% от общей поверхности легких.**

Костные метастазы должны облучаться в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Облучение костных метастазов проводится после 4-5 курса ПХТ, одновременно, либо сразу после облучения основного очага. Не подвергаются облучению костные поражения, определявшиеся только по данным сцинтиграфии и регрессировавшие после 2 курса ПХТ. Облучение проводится в СОД=30 Гр.

Регионарные и другие метастазы подвергаются дистанционной лучевой терапии в объеме начального поражения с захватом 2 см зоны нормальных тканей в СОД=30 Гр.

Вопрос об облучении других метастатических очагов поражения решается индивидуально после консультации с лучевым терапевтом.

Программа облучения пациентов, имеющих, составляется индивидуально.

- Рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии СОД = 45-50 Гр, в случае неадекватного хирургического вмешательства [4].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

**Комментарии:** по решению консилиума послеоперационная лучевая терапия может быть проведена, если при гистологическом исследовании удаленного материала

*определяется слабый лечебный патоморфоз.*

## 4. Реабилитация

*Основные принципы реабилитации:*

- 1) *Непрерывность и этапность;*
- 2) *Реабилитация начинается с момента постановки диагноза и продолжается на всех этапах – госпитальном, амбулаторном и диспансерном;*
- 3) *Комплексность. Все проблемы ребенка – медицинские, психологические, социальные – должны решаться в комплексе, «синхронно»;*
- 4) *Доступность. Реабилитация должна быть доступной для всех, кто в ней нуждается;*
- 5) *Индивидуально-ориентированность;*
- 6) *Образовательная программа (академическая реабилитация) является ключевой для социальной адаптации ребенка.*

**При выполнении органосохраняющих операций:** лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, механотерапия (например, на аппаратах, предназначенных для увеличения послеоперационного объема пассивного движения в оперированной конечности) – ключевые моменты послеоперационной реабилитации.

## 5. Профилактика

*Возможность развития индуцированных вторичных опухолей сохраняется и после достижения ремиссии, в зависимости от режимов химиотерапии и применённой лучевой терапии. Вторичная лейкемия, особенно острая миелоидная лейкемия, может развиться в отдаленные сроки после завершения химиотерапии.*

- Для снижения токсического воздействия ПХТ и предупреждения развития синдрома лизиса опухоли рекомендовано проводить [11,12,13]:
  - интенсивная инфузионная терапия в объеме 3 л/м<sup>2</sup>/сутки с коррекцией уровня К<sup>+</sup> по данным биохимического анализа крови.
  - Для профилактики мочекишечной нефропатии назначается аллопуринол<sup>\*\*</sup> в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сутки.

**Уровень убедительности В** (уровень доказательности -2а)

**Комментарии:** *при снижении диуреза проводится стимуляция фуросемидом.*

- При тяжелых инфекционных осложнениях, фебрильной нейтропении рекомендовано назначение следующих групп лекарственных препаратов [11,12,13]:
  - Антибактериальных;
  - Колонистимулирующих факторов.

**Уровень убедительности А** (уровень доказательности -1а).

**Комментарии:** *Г-КСФ также назначаются при длительном восстановлении гематологических показателей после проведенной ПХТ. При отсутствии восстановления гематологических показателей к 20 дню больным назначаются колониостимулирующие факторы в дозе 5 мкг/кг п/к ежедневно до восстановления уровня лейкоцитов >2000 /мкл, после чего их введение должно быть прекращено не менее, чем за 48 часов до начала следующего курса ХТ. Если планируется сбор ПСК, то введение Г-КСФ следует продолжить до последнего дня сбора.*

- Рекомендована трансфузия тромбоконцентрата при количестве тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  [11,12,13]

**Уровень убедительности А** (уровень доказательности -1а).

**Комментарии:** *При снижении уровня тромбоцитов возникает риск развития различных кровотечений.*

- Рекомендована трансфузия эритроцитарной массы (при снижении гемоглобина менее 75 г/л) [11,12,13]

**Уровень убедительности А** (уровень доказательности -1а).

## 5.1 Диспансерное наблюдение

- Рекомендованные интервалы контрольных обследований – после окончания лечения через 21 день, затем через 2 месяца, далее каждые 3 месяца до достижения интервала 2 года (таблица Г3). Далее пациент обследуется каждые 6 месяцев до 5 лет от окончания лечения. После 5 лет - 1 раз в год [4,8].

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4).

**Комментарии:** *в программу наблюдения должны быть включены рутинные методы исследования:*

1. Рентген пораженного отдела, УЗИ органов брюшной полости, регионарных л/узлов, очага поражения, ОАК, Б/Х – при каждом динамическом обследовании;
  2. РКТ грудной клетки 1 раз 3-6 месяцев;
  3. РИД скелета 1 раз в 6 месяцев;
  4. Пункция костного мозга 1 раз в 6-12 месяцев
  5. МРТ всего тела 1 раз в год
- В случае установки венозного порта, рекомендовано удалять его после 2 лет динамического наблюдения.

**Уровень убедительности С** (уровень доказательности -4)

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

### **6.1 Оценка результатов лечения**

*Изменение размера и оссификации опухоли не являются надежными критериями эффективности предоперационного лечения. При помощи МРТ полезно исследовать перитуморальный отёк, его исчезновение является хорошим ответом на лечение. Достоверна динамическая МРТ, но требует последовательных просмотров для оценки изменений в кровоснабжении опухоли. Ответ на лечение очевиден только после нескольких циклов химиотерапии. Необходимо избегать преждевременной и неоправданной смены химиотерапевтического режима.*

*Для оценки эффекта лечения используют следующие критерии:*

**Полный эффект (ПЭ):** *полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие*

*или исчезновение отдаленных метастазов, положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов по данным рентгенологического, КТ и МРТ исследований.*

**Частичный эффект (ЧЭ):** *редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом. Стабилизация заболевания (СЗ): сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения.*

**Прогрессия заболевания (ПЗ):** *прогрессия более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.*

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
<b>1. 1. Этап диагностики</b>			
1	Выполнен осмотр врачом – детским онкологом	1b	A
2	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли и/или очагов, подозрительных на метастатические	1b	A
3	Выполнена магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием пораженной кости и смежных суставов	1b	B
4	Выполнено радиоизотопное исследование костей скелета и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела	4	C
5	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография зон, накапливающих радиофармпрепарат по данным радиоизотопного исследования костей		
6	Выполнено ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов и брюшной полости и забрюшинного пространства	1b	B
7	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	1b	B
8	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек		
9	Выполнена компьютерная томография пораженной кости и смежных суставов		
10	Выполнена рентгенография пораженной кости в двух проекциях (фронтальной и боковой) с масштабной разметкой	1b	B
11	Выполнен просмотр/пересмотр гистологических препаратов врачом-патологоанатомом в профильной медицинской организации	4	C
<b>2. 2. Этап лечения</b>			
12	Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса полихимиотерапии)	2a	B
13	Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену не позднее 6 месяцев от момента установки	2a	B
14	Выполнена рентгенография грудной клетки не позднее 2 часов от момента установки центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену		

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
15	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 – 28 дней от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	2a	B
16	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м <sup>2</sup> /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	1a	A
17	Выполнен осмотр врачом – детским онкологом перед каждым курсом полихимиотерапии	1b	A
18	Выполнен осмотр врачом – детским онкологом и врачом-радиологом перед каждым курсом лучевой терапии	IV	C
19	Выполнено повторное морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек перед началом каждого курса полихимиотерапии (при метастатическом поражении костного мозга)		
20	Выполнена радиоизотопная диагностика костей и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела (перед выполнением хирургического вмешательства)	2a	B
21	Выполнено повторное радиоизотопное исследование костей скелета и мягких тканей и/или магнитно-резонансная томография всего тела не реже 1 раза в 6 месяцев (при метастатическом поражении костей и/или мягких тканей)		
22	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография зон, накапливающих радиофармпрепарат по данным радиоизотопного исследования костей и мягких тканей (перед выполнением хирургического вмешательства)		
23	Выполнена повторная магнитно-резонансная томография пораженной кости и смежных суставов (перед выполнением хирургического этапа лечения)	1b	A
24	Выполнено морфологическое исследование краев резекции кости (до момента завершения хирургического вмешательства)	1b	B
25	Выполнено морфологическое исследование удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве) <sup>1</sup>	1b	B
26	Выполнено повторное ультразвуковое исследование зоны первичного опухолевого очага и регионарных лимфатических узлов и брюшной полости и забрюшинного пространства не реже 1 раза в 2 месяца	1b	A
27	Выполнена повторная компьютерная томография органов грудной клетки не реже 1 раза в 2 месяца	1b	A
28	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	1b	A

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
29	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	1b	A
30	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	1b	A
31	Проведена терапия антибактериальными лекарственными препаратами (при фебрильной нейтропении)	1a	A
32	Отсутствие гнойно-септических осложнений	4	C

# Список литературы

1. Соловьев Ю.Н., Саркома Юинга. Вопросы онкологии 2002; № 1 стр. 7–16.
2. Семенова А.И., Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. Практическая онкология Т.11, №1 – 2010, стр 45-52.
3. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone Proc. N.-Y. Path. Soc. - 1921. –Vol.21.-P. 17
4. Бульчева И. Современные критерии прогноза в диагностике первичных опухолей костей, гл. 7, 2013 - стр. 340
5. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds): WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press 2002.
6. Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Childrens Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 163–170.
7. EURO-E. W.I.N.G 99 treatment manual. <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>.
8. Минимальные клинические рекомендации ESMO [www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf) ([http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))
9. Portwine C, Marriott C, Barr RD. PET imaging for pediatric oncology: An assessment of the evidence *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1048–1061. ([http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))
10. Lee EQ, Wen PY. Overview of neurologic complications of non-platinum cancer chemotherapy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014. ([http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))
11. Floyd J, Morgan JP. Cardiotoxicity of anthracycline - like chemotherapy agents. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014. ([http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))
12. Harmon DC, Gebhardt MC. Treatment of the Ewing sarcoma family of tumors. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014. ([http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))

13. Balamuth NJ and Womer RB. Ewing's Sarcoma. Lancet Oncol 2010;  
11: 184 - 192.  
([http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))
14. Ewing Sarcoma. Union for International Cancer Control. Rewview  
of Cancer Medicines on the WHO List Essential Medicines. 2014.,  
[www.who.int](http://www.who.int)  
([http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf))

# Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Дзампаев Аслан Зелимханович**, заведующий хирургическим отделением № 3 отдела общей онкологии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Член общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов». Член Восточно-Европейской группы по изучению сарком.
2. **Нисиченко Дмитрий Васильевич**, с.н.с., к.м.н. хирургического отделения № 3 отдела общей онкологии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Член общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов». Член Восточно-Европейской группы по изучению сарком.
3. **Рыков Максим Юрьевич**, к.м.н., н.с. отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Член общероссийской общественной организации «Российское общество детских онкологов».
4. **Феденко Александр Александрович**, с.н.с., д.м.н. отделения химиотерапии НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Член Восточно-Европейской группы по изучению сарком.

**Конфликт интересов** отсутствует.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория клинических рекомендаций:**

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

**Таблица П1- Уровни достоверности доказательности**

<b>Уровень достоверности</b>	<b>Тип данных</b>
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

**Таблица П2 - Уровни убедительности рекомендаций**

<b>Уровень убедительности</b>	<b>Основание рекомендации</b>
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ
B	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
C	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации

**Порядок обновления клинических рекомендаций**

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года

## Приложение А3. Связанные документы

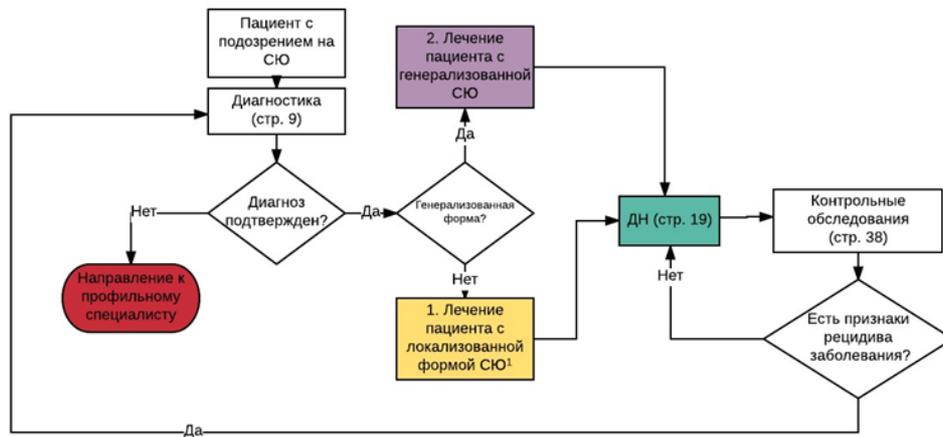
1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
3. Постановлением Правительства Российской Федерации «О 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

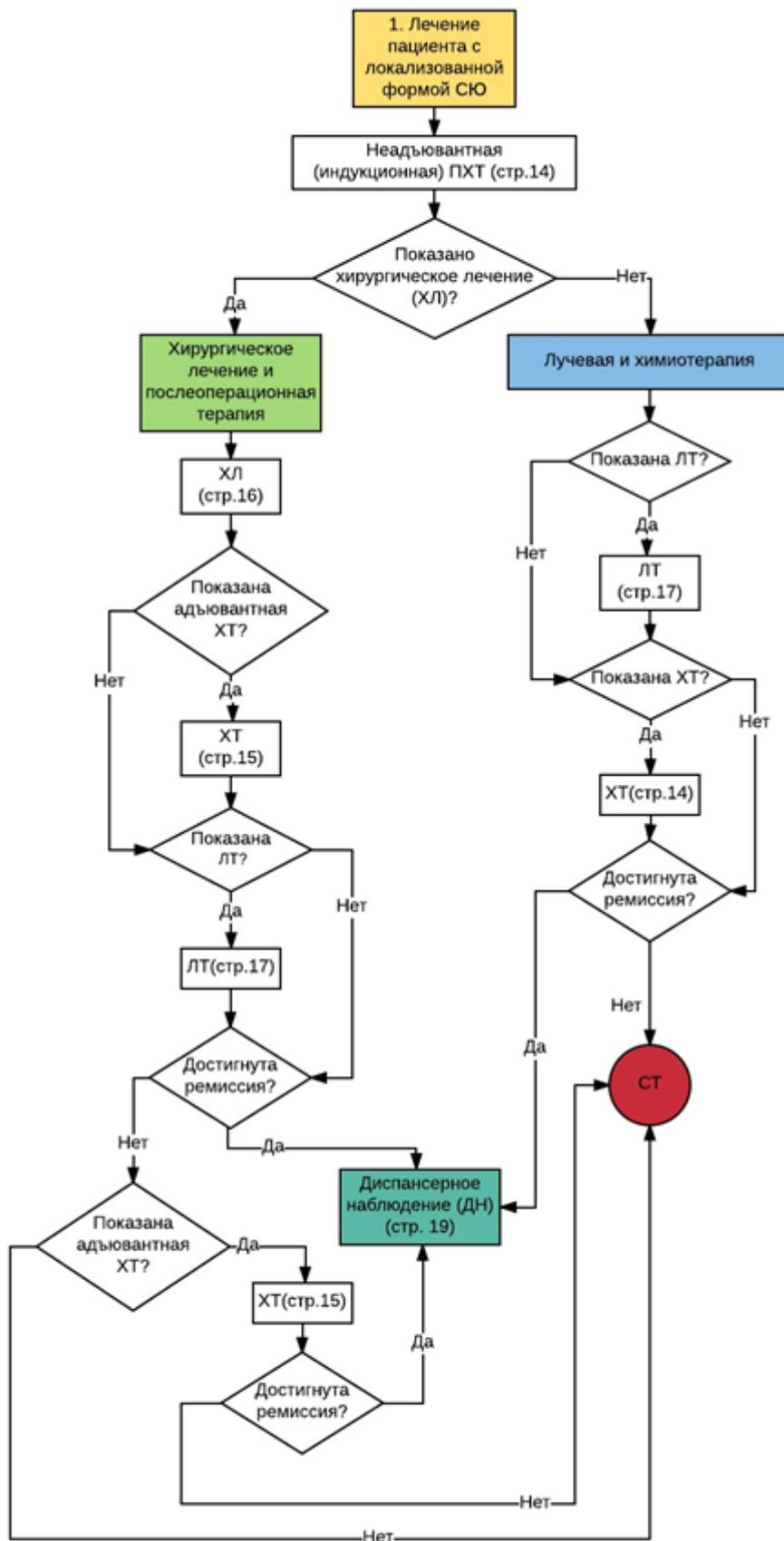


## 1. Блок-схема основных этапов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения пациентов с ОССЮ

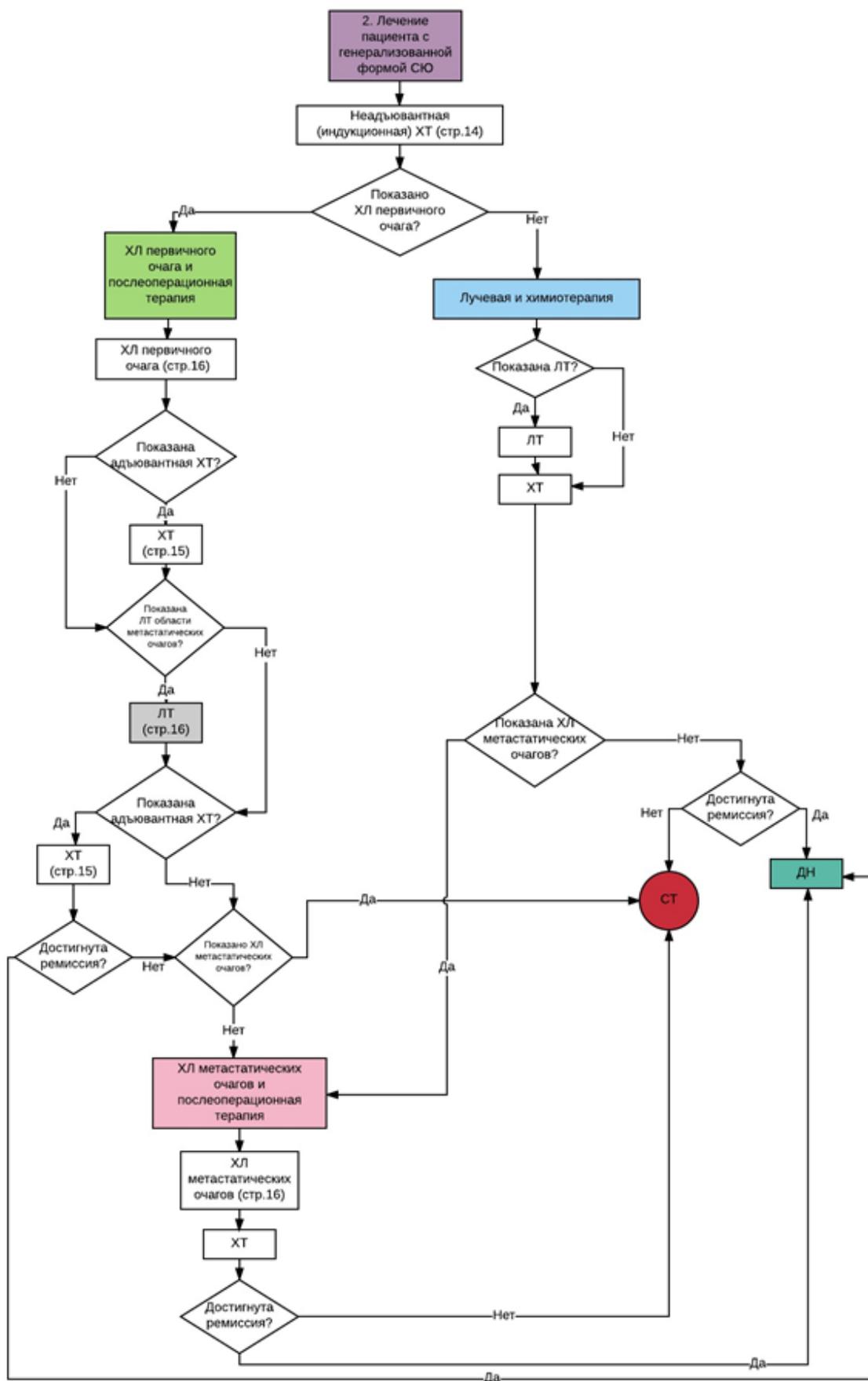


1. Если у пациента с локализованной формой СЮ произошла генерализация процесса на фоне лечения - см. "Лечение пациента с генерализованной СЮ"

## 2. Блок-схема лечения пациентов с локализованными формами ОССЮ



### 3. Блок-схема лечения пациентов с генерализованными формами ОССЮ



# 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.

# Приложение Г.

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень
<b>Нефротоксичность</b>				
Мочевина крови	1,25 N*	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5-3 N	3,1-6 N
Протеинурия	нет	<3 г/л	3-10 г/л	> 10 г/л
Гематурия	нет	кровь в моче микроскопически	кровь в моче макроскопически	сгустки крови
<b>Гепатотоксичность</b>				
Билирубин	1,25 N	1,26-2,25 N	2,6-5 N	5,1-10 N
Трансаминазы	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N
Щелочная фосфатаза	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N
Функция легких				
Жизненная емкость, снижение на	норма	10-20%	21-35%	35-50%
рО <sub>2</sub> , артериальная	>90	80-89	65-79	50-64
Функциональные признаки	норма	тахипное	одышка	Одышка нормальной активности требуется O <sub>2</sub>
<b>Гастроинтестинальная токсичность</b>				
Стоматит (состояние слизистых обл. рта)	нет	Раздражение, гиперемия	гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	язвы, возможность принимать только жидкую пищу
Тошнота и рвота	нет	тошнота	рвота 2-5 раз	Рвота 6-10 раз
Задержка стула	нет	незначительная	задержка стула до 48 часов	признаки динамического непроходимости 96 часов, от на стимулянт в течение часов
Боли в животе	нет	Не требуют лечения	Умеренные, терапия	Выраженные терапия
Диарея	нет	преходящая, менее 2 раз/день	Более 2 раз/день	Нестерпимая требующая коррекции
<b>Нейротоксичность</b>				

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень
Изменение психики и поведения	возбуждение	преходящая вялость	сонливость (менее 50 % дневного времени)	сонливость (более 50 % дневного времени)
Периферические неврологические расстройства	нет	Парестезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	Парестезии или значительная утрата движения
Мозжечковые нарушения	нет	Легкая дискоординация	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	двигательная атаксия
Общемозговые	нет	Ступор/возбуждение	сопор	Судороги, психоз (галлюцинации)
Боли (связанные только с введением цитостатиков) по шкале боли 0-10	нет 0	до 2 баллов	3-5 баллов	6-9 баллов
<b>Сердечно-сосудистая токсичность</b>				
Ритм	N	Асимптоматическое, транзиторное нарушение	возвратное, персистирующее нарушение	нарушение ритма, требующее коррекции
Перикардит		Асимптомат. выпот	перикардит	дренирование
Фракция укорочения (ЭХО-КГ)	30	24-30	20-24	20
АД систолическое	N	10	20	30
АД диастолическое	N	5	10	15
<b>Кожная токсичность</b>				
Реакции и поражение кожи	нет	эритема	сухое шелушение кожи	мокнущие сыпи
Выпадение волос	нет	минимальное облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение
<b>Геморрагический синдром</b>				
	нет	петехии	умеренная кровопотеря, требующая 1-2 трансфузии за курс	большая кровопотеря, требующая трансфузии
<b>Температура тела</b>				
	N	38 С	38-40 С 24 часа	Выше 40С часа
<b>Гематологическая токсичность</b>				
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Гемоглобин, гр/дл	>4,0 норма норма	3,0-3,9 75,0-норма 10,0-норма	2,0-2,9 50,0-74,9 8,0-10,0	1,0-1,9 25,0-49,9 6,5-7,9

