



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Абсалямова О.В., Алешин В.А., Аникеева О.Ю., Бекашев А.Х., Белов Д.М., Горбунова В.А., Карахан В.Б., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кривошапкин А.Л., Лошаков В.А., Медведев С.В., Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р., Олюшин В.Е., Поддубский А.А., Потапов А.А., Рыжова М.В., Таяшин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В.

Москва 2014

Оглавление

- 1. Методология.**
- 2. Определение, актуальность, эпидемиология, этиология и патогенез, клинические проявления, принципы диагностики, прогностические факторы, классификация.**
 - 2.1. Определение.**
 - 2.2. Эпидемиология.**
 - 2.3. Этиология и патогенез.**
 - 2.4. Клинические признаки и симптомы.**
 - 2.5. Диагностика.**
 - 2.6. Прогностические факторы.**
 - 2.7. Классификация.**
- 3. Лечение больных с первичными опухолями головного мозга.**
 - 3.1. Хирургическое лечение.**
 - 3.2. Радиотерапия и радиохирургия.**
 - 3.3. Лекарственная противоопухолевая терапия.**
 - 3.4. Медикаментозное (сопроводительное) лечение.**

4. Особенности проведения терапии больных с первичными опухолями головного мозга в зависимости от морфологического варианта и локализации опухоли.

4.1. Лечение глиом низкой степени злокачественности (Grade I-II).

4.2. Лечение глиом высокой степени злокачественности (Grade III-IV).

4.3. Глиоматоз головного мозга.

4.4. Глиомы ствола головного мозга.

4.5. Эпендимомы.

4.6. Первичная лимфома ЦНС.

5. Алгоритмы обследования и лечения больных с первичными опухолями головного мозга.

Приложение 1.

Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г.

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, Pubmed и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Уровень и тип доказательности

- I Доказательства, полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложно положительных и ложно негативных ошибок
- II Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложно негативных ошибок
- III Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
- IV Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
- V Доказательства основаны на клинических случаях и примерах

Градация рекомендаций

- A Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
- B Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
- C Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые
- D Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

Методы, использованные для анализа доказательств:

Обзоры опубликованных мета-анализов

Систематические обзоры

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемой публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

2. Определение, актуальность, эпидемиология, этиология и патогенез, клинические проявления, принципы диагностики, прогностические факторы, классификация

2.1. Определение

Первичные опухоли головного мозга - собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения доброкачественные и злокачественные опухоли, первичной локализацией которых являются структуры головного мозга.

2.2. Эпидемиология

Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 2% от всех случаев злокачественных новообразований. Однако, опухоли головного и спинного мозга являются после лейкозов второй наиболее распространенной формой рака у детей. Злокачественные опухоли головного мозга остаются одной из самых сложных проблем в современной онкологии. По данным национального института рака США, абсолютное количество новых случаев заболевания увеличилось с 16500 в 2005 году до 23130 в 2013 году. Глиомы составляют около 80% всех злокачественных опухолей головного мозга, из них около 40% - это глиобластомы. В 2007 году заболеваемость первичными опухолями ЦНС в США составила 6,6 на 100 тыс. населения, а ожидаемая смертность – 4,22 на 100 тыс. населения. К сожалению, в Российской Федерации нет данных о заболеваемости и ее структуре.

- **Пол.** Опухоли головного мозга несколько чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Некоторые их типы (такие, как менингиомы) чаще встречаются у женщин.

- **Возраст.** Большинство опухолей головного мозга у взрослых встречаются в возрасте от 65 до 79 лет. Опухоли головного мозга, как правило, возникают у детей в возрасте до 8 лет.

- **Раса.** Риск первичных опухолей головного мозга у белых выше, чем у представителей других рас.

2.3. Этиология и патогенез

- **Генетика.** Только 5-10% первичных опухолей головного мозга связаны с наследственными, генетическими нарушениями. Например, нейрофиброматоз связан в 15% случаев с пилоцитарной астроцитомой - наиболее распространенным типом глиом у детей.

Большинство генетических аномалий, которые вызывают опухоли головного мозга, не наследуются, а возникают в результате экологических или других факторов, которые влияют на генетический материал (ДНК) в клетках. Исследователи изучают различные экологические факторы (вирусы, гормоны, химические вещества, радиацию и т.д.), которые могут вызвать генетические нарушения, приводящие к опухолям головного мозга. Они также определяют конкретные гены, которые страдают от этих экологических триггеров (т.е., раздражителей, катализаторов).

Единственной доказанной причиной опухолей головного мозга является радиация. Имеются предположения, что воздействие винилхлорида (бесцветный газ, применяющийся при изготовлении пластмассовых изделий), аспартама (заменитель сахара) и электромагнитных полей мобильных телефонов или линий высоковольтных передач также могут являться причинами развития заболевания.

2.4. Клинические признаки и симптомы

Симптомы болезни зависят от того, какой участок головного мозга поражен опухолью, и общемозговых признаков. К общемозговым симптомам относится в первую очередь головная боль – обычно, это первый сигнал болезни. Головная боль носит распирающий характер, чаще возникает по утрам, после сна, при наклоне головы, напряжении брюшного пресса и т.д. Перед возникновением боли появляется чувство тяжести, распирания в голове, тошноты. Постепенно головная боль становится постоянной, сопровождается тошнотой и рвотой. К другим симптомам относятся также различные психические расстройства, которые чаще возникают у пожилых людей. Это различные нарушения сознания, снижаются внимание и сосредоточенность, затруднено восприятие и осмысление происходящего, больные медленно разговаривают, с трудом подбирают слова и т.д. При нарастании внутричерепного давления это состояние нарастает и может перейти в кому. К местным симптомам опухоли относятся различные двигательные расстройства, например, в виде паралича одной половины тела, судорожных подергиваний отдельных участков тела, зрительных, слуховых нарушений и т.д.

2.5. Принципы диагностики

Пациенты с опухолями ЦНС должны быть обследованы комплексно, с обязательной оценкой общего статуса, неврологической симптоматики, оценкой степени внутричерепной гипертензии по офтальмоскопической картине глазного дна, электроэнцефалографией (ЭЭГ) и обязательно – с использованием методов нейровизуализации (стандарт). Общий функциональный статус оценивается по шкале Карновского (стандарт). Диагноз супратенториальной глиомы устанавливается на основании данных нейровизуализации – МРТ или КТ. Стандартом предоперационного инструментального обследования является МРТ без и с контрастным усилением в трех проекциях и в трех режимах с получением T1-, T2-взвешенных изображений и FLAIR. В случаях, когда МРТ не может быть выполнена (наличие имплантатов, клаустрофобия), необходимо выполнение КТ без и с контрастным усилением. Могут быть использованы дополнительные возможности МРТ: МРТ-спектроскопия (для оценки метаболизма в опухоли и установки степени анаплазии, дифференциальной диагностики с радионекрозом, определения мишени для биопсии, оценки ответа на лечение), МРТ-перфузия – определение объема крови, протекающей через опухоль (для оценки степени анаплазии, дифференциальной диагностики с лучевым некрозом, определения оптимальной зоны биопсии), функциональная МРТ- картирование функционально важных (двигательных, речевых, зрительных) зон мозга для предоперационного планирования и интраоперационной навигации. В рамках протокола дополнительного исследования может быть выполнена ПЭТ головного мозга с метионином или с холином - оценка метаболической активности опухоли и неизмененных тканей мозга для определения анаплазии опухоли, выбора зоны биопсии, диф. диагностики с радионекрозом (рекомендация при рецидивах глиом – для дифференциальной диагностики с лучевым некрозом). В случаях, когда по данным МРТ или КТ предполагается обильное кровоснабжение опухоли, следует выполнить прямую или КТ-ангиографию с целью оптимизации интраоперационной тактики. В послеоперационном периоде после удаления опухоли обязательно выполнение МРТ без и с контрастным усилением в течение 24-72 часов (стандарт), а также выполнение КТ без и с контрастированием (рекомендация).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика при первичных опухолях головного мозга проводится с метастатическими опухолями мозга, абсцессами, демиелинизационными или воспалительными изменениями.

Обязательный объем обследования (стандарт)

- осмотр, сбор анамнеза болезни,
- неврологический осмотр,
- офтальмологический осмотр,
- МРТ головного мозга с контрастным усилением.
- электроэнцефалография (ЭЭГ)
- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек

Дифференциальная диагностика первичных злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга (при отсутствии возможности морфологической верификации), дифференциальная диагностика рецидива злокачественной опухоли головного мозга и постлучевых изменений (опция)

- ПЭТ головного мозга с аминокислотами (метионин или холин).

2.6. Прогностические факторы

Основным прогностическим критерием у больных с глиомами является гистологический диагноз (и степень злокачественности опухоли) в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2007 г. (стандарт). Поэтому тактика лечения, прежде всего, определяется гистологическим диагнозом. Другими важными прогностическими критериями являются молекулярно-генетические особенности опухоли, возраст пациента, общий статус (обычно – статус Карновского), выраженность внутричерепной гипертензии, сопутствующие заболевания. Эти факторы также в определенной степени влияют на выбор тактики лечения.

Наконец, следует отдельно рассматривать тактику лечения супратенториальных глиом и глиом субтенториальных, особенно – глиом ствола головного мозга.

2.7. Классификация первичных опухолей головного мозга

Гистологический диагноз устанавливается на основании критериев, изложенных в текущей классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2007 г.).

Первым этапом производится изучение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином под световым микроскопом с увеличениями в 100, 200 и 400 раз, сопоставление гистологических препаратов с гистологическими критериями, изложенными в текущей классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2007 г.).

Если мнение о природе опухоли и степени малигнизации совпадает у трех специалистов-патоморфологов, то формулируется диагноз, включающий название опухоли с указанием степени злокачественности (WHO Grade I - II для доброкачественных опухолей и WHO Grade III - IV для злокачественных опухолей) (стандарт).

В некоторых случаях необходимо иммуногистохимическое исследование опухоли с определением индекса мечения пролиферативного маркера Ki-67 для уточнения степени малигнизации опухоли (рекомендация).

Во всех случаях злокачественных опухолей у детей младше 5 лет целесообразно исследовать делецию гена INI1 иммуногистохимическим методом для исключения атипической тератоидно-рабдоидной опухоли (рекомендация).

В случае злокачественной мелко круглоклеточной опухоли для уточнения гистогенеза проводится иммуногистохимическое исследование опухоли для выявления экспрессии специфических опухолевых белков: глиофибрилярного кислого белка GFAP и белка S-100 для глиом; эпителиального мембранного антигена EMA для эпендимом; CD20, CD45 CD79a для в-клеточной лимфомы; C-kit, OCT4 и PLAP для гермином; цитокератинов CK7 и CK20 для исключения метастатической природы опухоли (рекомендация).

Для выявления прогностических маркеров в глиобластомах проводится иммуногистохимическое исследование с антителом IDH1 (опция).

В случае малого количества биопсийного материала, отсутствия гистологических признаков злокачественности и очагово повышенном до 7-8% индексе мечения пролиферативного маркера Ki-67 допускается формулировка «глиома (астроцитомы, эпендимомы) WHO Grade II с тенденцией в Grade III».

В случае злокачественной астроцитарной глиомы с митозами, пролиферацией эндотелия сосудов, но при отсутствии некрозов, допускается формулировка «злокачественная астроцитомы WHO Grade III-IV».

Классификация первичных опухолей ЦНС согласно классификации ВОЗ 2007 г.

Диффузная астроцитома WHO Grade II

Определение

Диффузная инфильтративно растущая астроцитома, характеризующаяся высокой степенью клеточной дифференцировки, медленным ростом, супратенториальной локализацией и способностью к озлокачествлению. Возникает преимущественно в молодом возрасте (до 30-40 лет), но встречается также и у людей зрелого возраста, и, реже, - у пожилых (старше 60-ти).

Гистологические варианты диффузной астроцитомы WHO Grade II

1. Фибриллярная астроцитома построена из фибриллярных опухолевых астроцитов и микрокист.
2. Гемистоцитарная астроцитома – количество гемистоцитов (тучных астроцитов) должно быть более 20 - 35% от клеточного состава опухоли
3. Протоплазматическая астроцитома - редкий вариант, характеризующийся микрокистами и миксоидной дегенерацией

Иммуногистохимическое исследование

Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 < 5%.

Клетки опухоли иммунопозитивны для глиофибрилярного кислого белка GFAP

Дифференциальный диагноз следует проводить с нормальными и реактивными астроцитами, для которых в отличие от опухолевых клеток не характерна ядерная атипия и мономорфность.

Анапластическая астроцитома WHO Grade III

Определение

Диффузная инфильтративно растущая злокачественная астроцитома, возникающая у взрослых в больших полушариях и гистологически характеризующаяся ядерной атипией, повышением клеточности и значительной пролиферативной активностью

Иммуногистохимическое исследование

Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 – 5-10%.

Клетки опухоли иммунопозитивны для глиофибрилярного кислого белка GFAP.

Глиобластома WHO Grade IV

Определение

Наиболее часто встречающаяся высоко злокачественная первичная опухоль головного мозга с астроцитарной дифференцировкой.

Гистологические критерии:

1. Ядерная атипия
2. Клеточный полиморфизм
3. Митотическая активность

4. Тромбозы сосудов
5. Микроваскулярная пролиферация
6. Некрозы

Олигодендроглиома WHO Grade II

Определение

Диффузная инфильтративно растущая высокодифференцированная глиома, локализующаяся супратенториально, построенная из опухолевых клеток, морфологически сходных с олигодендроглией и часто показывающая делецию 1p/19q.

Гистологические критерии:

1. Округлые ядра
2. Перинуклеарный ободок
3. Тонкие извитые сосуды в форме «куриной лапки»
4. Микрокальцификаты

Дифференциальный диагноз следует проводить со светлоклеточной эпендимомой, нейроцитомой, дисэмбриопластической опухолью, пилоидной астроцитомой, светлоклеточной менингиомой и метастазом светлоклеточного рака.

Анапластическая олигодендроглиома WHO Grade III

Определение

Олигодендроглиома с очаговыми или диффузными гистологическими особенностями малигнизации и менее благоприятным прогнозом

Гистологические критерии:

1. Округлые гиперхромные ядра
2. Перинуклеарный ободок
3. Микрокальцификаты
4. Большое количество митозов
5. Минигемистоциты
6. Микроваскулярная пролиферация
7. Некрозы

Олигоастроцитома WHO Grade II

Определение

Диффузная инфильтративно растущая глиома, состоящая из двух различных типов опухолевых клеток, сходных с опухолевыми клетками в олигодендроглиомах и диффузных астроцитомах.

Анапластическая олигоастроцитома Grade III

Определение

Олигоастроцитома с гистологическими особенностями злокачественности, такими как ядерная атипия, клеточный полиморфизм, участки плотного расположения клеток и высокая митотическая активность

Дифференциальный диагноз следует проводить с анапластической олигодендроглиомой, анапластической астроцитомой и глиобластомой.

Анапластическая олигоастроцитома с некрозами с 2007 называется «глиобластома с олигодендроглиальным компонентом»

Прогностические маркеры в глиомах

MGMT (метил-гуанин-метил-трансфераза)

При наличии метилированного MGMT в опухоли показана более высокая чувствительность к химиотерапии алкилирующими препаратами (темозоломид, производные нитрозомочевины)

Имеет благоприятное прогностическое значение у пациентов с анапластическими астроцитомами, которым проводится лучевая терапия и химиотерапия.

Делеция 1p/19q

Показана достоверно более высокие показатели выживаемости у больных с олигодендроглиомами с делецией 1p/19q, в сравнении с пациентами, в опухолях которых нет этих мутаций.

Мутация IDH1/IDH2

Диагностический маркер для диффузных глиом WHO Grade II-III и «вторичных» глиобластом

Пациенты с анапластическими астроцитомами (IDH1+), олигоастроцитомами (IDH1+) и глиобластомами (IDH1+) демонстрируют более высокие показатели общей выживаемости

Редко встречается в первичных глиобластомах, если встречается, то связана с более позитивным прогнозом.

Не является предиктивным маркером для ответа на лучевую или химиотерапию

Эпендимома WHO Grade II

Определение

Медленно растущая опухоль, образующаяся из стенки желудочков или спинномозгового канала и состоящая из опухолевых эпендимарных клеток. Встречается чаще у детей и людей молодого возраста.

Гистологические критерии

1. Периваскулярные псевдорозетки
2. Эпендимарные розетки

Иммуногистохимическое исследование

Клетки опухоли иммунопозитивны для глиофибрилярного кислого белка GFAP, также для эпендимом характерно пылевидное накопление ЕМА в цитоплазме клеток

Анапластическая эпендимома WHO Grade III

Определение

Злокачественная быстро растущая глиома с эпендимарной дифференцировкой и неблагоприятным прогнозом, особенно у детей.

Гистологические критерии

1. Высокая митотическая активность
2. Микроваскулярная пролиферация
3. Некрозы с псевдопалисадными структурами
4. Периваскулярные псевдорозетки
5. Участки плотного расположения клеток

Прогностические маркеры в эпендимомах

Для выявления прогностических маркеров в эпендимомах проводится флуоресцентная гибридизация *in situ*.

Маркеры неблагоприятного прогноза - добавка 1q и гомозиготная делеция CDKN2A.

Маркеры благоприятного прогноза - добавки хромосом 9, 15q, 18 и делеция хромосомы 6.

Эмбриональные опухоли

Медуллобластома WHO Grade IV

Определение

Злокачественная инвазивная эмбриональная опухоль мозжечка с преимущественной манифестацией процесса в детском возрасте, преимущественно нейрональной дифференцировкой и тенденцией к метастазированию по ликворным путям.

Гистологические варианты:

1. Десмопластическая/нодулярная медуллобластома
2. Медуллобластома с экстенсивной нодулярностью
3. Анапластическая медуллобластома
4. Крупноклеточная медуллобластома

Прогностические маркеры

Для выявления прогностических маркеров в медуллобластомах проводится флуоресцентная гибридизация in situ (опция).

Маркёры неблагоприятного прогноза – анапластический гистологический вариант и амплификация онкогена MYC.

Маркёры благоприятного прогноза – десмопластический/нодулярный и с экстенсивной нодулярностью гистологические варианты, делеция хромосомы 6 в сочетании с ядерным накоплением b-catenin.

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль WHO Grade IV

Определение

Высококлеточная опухоль ЦНС, поражающая детей младшего возраста, обычно содержащая рабдоидные клетки, часто с примитивными нейроэктодермальными клетками и различной дифференцировкой с наличием мезенхимального, эпителиального, нейронального или глиального компонентов, связана делецией гена INI1.

Иммуногистохимическое исследование

Отсутствие ядерной экспрессии INI1 при сохранной экспрессии в эндотелии сосудов (внутренний контроль). Исследование гена INI1 целесообразно проводить у всех детей младше 5 лет со злокачественными опухолями для исключения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли.

Первичная лимфома ЦНС

Определение

Экстранодальная злокачественная лимфома, возникающая в ЦНС при отсутствии лимфомы за пределами ЦНС (на момент диагноза). Наиболее частым вариантом является В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Гистологические критерии:

1. Солидные поля низкодифференцированных клеток
2. Периваскулярные короны
3. Некрозы

Иммуногистохимическое исследование

Опухолевые клетки иммунопозитивны для CD20, CD45 и CD79a

Первичные герминативно-клеточные (герминогенные) опухоли ЦНС

Определение

Морфологические и иммунофенотипические гомологи гонадных и других экстраневральных герминативно-клеточных опухолей

Классификация герминативно-клеточных опухолей

1. Герминома

- Чистая герминома
- Герминома с синцитиотрофобластными гигантскими клетками

2. Эмбриональная карцинома

3. Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса)

4. Хориокарцинома Grade IV

5. Тератома

1. Зрелая
2. Незрелая

3. Тератома со злокачественной трансформацией

6. Смешанная герминативно-клеточная опухоль

Гистологические критерии герминомы:

2) Крупные клетки со светлой цитоплазмой

3) Фиброваскулярные перегородки

4) Лимфоцитарная инфильтрация

Иммуногистохимическое исследование

Опухолевые клетки герминомы иммунопозитивны для С-kit (мембранная экспрессия), OCT4 (ядерная экспрессия) и PLAP (цитоплазматическая и мембранная экспрессия). Герминома с синцитиотрофобластными гигантскими клетками демонстрирует экспрессию хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в синцитиотрофобластных гигантских клетках.

3. Лечение больных с первичными опухолями головного мозга

Стандартными лечебными процедурами у больных с глиальными опухолями в настоящее время являются хирургия, радиотерапия, химиотерапия. Другие методы лечения, не подтвержденные достаточно доказательными научными исследованиями (иммунотерапия, фотодинамическая терапия, иные подходы), могут быть предложены пациентам в рамках специально оформленных клинических исследований.

3.1. Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению (операбельность) зависят от возраста пациента, его общего статуса, а также анатомического расположения самой опухоли и от ее хирургической доступности. Нейрохирурги должны стремиться к максимальной резекции опухоли¹ с минимальным риском функциональных осложнений и снижением качества жизни; свести к минимуму интраоперационную летальность; к постановке точного диагноза. Решения, принимаемые относительно хирургической тактики, зависят от следующих факторов:

- локализации опухоли и хирургической доступности, включая возможность радикального удаления опухоли;
- функционального статуса (индекса Карновского), возраста, сопутствующей соматической патологии пациента;
- возможности уменьшения масс эффекта с помощью агрессивной хирургической тактики;
- времени с момента последнего оперативного вмешательства у пациентов с рецидивами.

Варианты хирургического вмешательства:

- стереотаксическая биопсия (СТБ);
- открытая биопсия;
- частичное удаление (debulking);
- тотальная резекция опухоли².

¹ Исключения составляют: подозрение на лимфому, герминативно-клеточную опухоль

² В случаях, когда это осуществимо, (под тотальной резекцией понимается удаление более чем 90% опухоли)

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала (стандарт). Удаление опухоли должно быть оптимально как можно более полным, но без функционального риска (рекомендация). Для хирургического доступа стандартом является костно-пластическая трепанация. Удаление опухоли должно выполняться с использованием микрохирургической техники и интраоперационной оптики (стандарт). По показаниям могут быть использованы нейронавигация, интраоперационная метаблическая навигация с 5-АЛА интраоперационное функциональное картирование, интраоперационный электрофизиологический контроль (рекомендации). Герметичное закрытие твердой мозговой оболочки (при необходимости – пластика скальповым апоневрозом, другими тканями, или искусственной оболочкой) при завершении операции является стандартом.

Стереотаксическая биопсия (СТБ) должна быть использована в случаях затрудненного дифференциального диагноза (с воспалительными, дегенеративными заболеваниями, метастатическим поражением ЦНС и другими болезнями), а также в случаях, когда хирургическое удаление невозможно или нецелесообразно (мультифокальное поражение, диффузный характер роста опухоли, двухсторонняя локализация с вовлечением мозолистого тела, поражение срединных структур и т.п.) (рекомендация). При подозрении на лимфому головного мозга по данным нейровизуализации и клинической картины, выполнение СТБ (а не удаления опухоли) с целью установления диагноза является стандартом.

В некоторых исключительных случаях, например, у пациентов пожилого возраста, с плохим общим статусом, грубой неврологической симптоматикой, при расположении опухоли в жизненно важных структурах, как удаление опухоли, так и стереотаксическая биопсия сопряжены с высоким риском. В таких случаях лечение может планироваться на основании данных нейровизуализации и клинической картины (опция).

Для того чтобы избежать ошибки в диагнозе, недооценки степени злокачественности опухоли, во время операции или биопсии, следует использовать в качестве биопсийного материала участок опухоли, наиболее характерный для данной патологии, как

правило, интенсивно накапливающий контраст (по данным дооперационных МРТ с контрастом или КТ с контрастом), а также по данным ПЭТ с аминокислотами (рекомендация).

3.2. Радиотерапия и радиохирurgia

Дистанционная фракционированная лучевая терапия (ЛТ) является основным компонентом лечения для большинства пациентов с глиомами, а также часто необходима в лечении других опухолей (эпендимома, медуллобластома, герминативно-клеточные опухоли и пр.). При злокачественных опухолях (Grade III-IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции (после заживления операционной раны) (стандарт). В ряде случаев, при очень быстро растущих опухолях, лечение допустимо начинать через 2-3 дня после операции при хорошем состоянии пациента (опция).

Стандартным режимом дистанционной фракционированной ЛТ является облучение ложа удаленной опухоли (или опухоли) + 2 см вокруг с суммарной очаговой дозой 55-60 Гр за 25 – 30 фракций (по 1.8-2.0 Гр на фракцию), подведенных за 5 – 6 недель. Зона патологического сигнала определяется по МРТ в T2-режиме (или в режиме FLAIR для доброкачественных глиом) Если терапии подвергается спинной мозг, то его облучают профилактическим дозами 24-36 Гр; при этом при необходимости проведения ЛТ на отдельные опухолевые очаги в спинном мозге также не рекомендуется подведение дозы более чем 35 Гр. Общий объем мозгового вещества, облучаемый в высоких суммарных дозах, должен быть максимально уменьшен (рекомендация). Это лучше всего достигается ротационными методиками облучения с использованием современных электронных ускорителей компьютерной системой трехмерного планирования радиотерапии (рекомендация), либо статическими многопольными методиками с тщательной защитой блоками непораженных областей мозга (опция). В настоящее время развивается метод стереотаксической радиотерапии (СРТ), при которой проводится стереотаксическое фракционированное облучение внутричерепных мишеней. Метод используется при облучении мишеней относительно большого объема (более 3см в диаметре) при которых невозможно выполнение радиохирургического лечения), часто соприкасающихся с критическими структурами (опция).

Через 1.5-2 года после проведения лучевой терапии возможно возникновение лучевого некроза (до 10-15 % случаев). В таких ситуациях необходим тщательный анализ протокола облучения (объем, общая доза) и общемедицинских параметров: возраст пациента, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, диабет и др.). При появлении признаков радионекроза, энцефалопатии показано выполнение ПЭТ с метионином или КТ/МРТ-спектроскопии, с целью дифференциального диагноза между лучевым некрозом и рецидивом опухоли (рекомендация).

Другие методы облучения, в частности, тяжелыми частицами, брахитерапия, борон-нейтрон-захватная терапия, могут быть использованы только в рамках клинических исследований.

3.3. Лекарственная противоопухолевая терапия

Препараты противоопухолевой лекарственной терапии, для которых показана эффективность при первичных опухолях головного мозга, целесообразно разделить на группы, в зависимости от вида опухоли.

При глиальных опухолях используются следующие противоопухолевые препараты (см. соответствующие таблицы по химиотерапии глиальных опухолей):

- Темозоломид
- Нитрозопроизводные (Ломустин, Нимустин, Кармустин, Фотемустин)
- Винкристин

- Прокарбазин
- Комбинация PCV(Ломустин, Прокарбазин, Винкристин)
- Производные платины (Цисплатин, Карбоплатин)
- Этопозид
- Бевацизумаб (в монотерапии, или в комбинации с Иринотеканом)

Режимы лечения на основе нитрозопроизводных (PCV или нитрозопроизводные в монотерапии – фотемустин и пр.) рекомендованы для использования у больных с анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой в качестве химиотерапии после удаления опухоли и лучевой терапии (опция). Эти же режимы могут быть использованы в качестве первой линии лечения или основного послеоперационного метода лечения у больных с анапластической олигодендроглиомой и анапластической олигоастроцитомой, а также у больных с олигодендроглиомой (нерезектабельных радикально), при подтверждении 1p/19q делеций (опция).

При рецидиве анапластических глиом (исходно grade III) рекомендовано использование темозоломида в монотерапии или в комбинации с повторным курсом лучевой терапии (рекомендация). Также возможно использование бевацизумаба (в монотерапии или в комбинации с иринотеканом) (опция).

Больным с глиобластомой рекомендовано в качестве первой линии лечения после удаления или биопсии (то есть после гистологической верификации опухоли) проведение комбинированного химиолучевого лечения с использованием темозоломида (ежедневный прием темозоломида в течение лучевой терапии с последующими поддерживающими курсами химиотерапии темозоломидом) (стандарт).

При рецидиве глиобластомы после использования химиолучевой терапии в первой линии лечения, рекомендованы режимы на основе беввацизумаба – в комбинации с иринотеканом или в монотерапии (рекомендация), а также комбинации на основе нитрозопроизводных и производных платины (опция).

При первичных нейроэктодермальных опухолях (ПНЭО – медуллобластома и спратенториальная ПНЭО), первичных герминогенных опухолях ЦНС, паренхиматозных опухолях шишковидной железы (пинеобластома и пинеоцитомы с промежуточной дифференцировкой), хориондкарциоме используются комбинации с использованием следующих препаратов:

- Производные платины (Цисплатин, Карбоплатин)
- Этопозид
- Циклофосфамид
- Ифосфамид

У больных с первичной лимфомой ЦНС в первой линии лечения рекомендованы режимы на основе высоких доз метотрексата с применением следующих препаратов:

- Метотрексат (высокие дозы)
- Производные платины (Цисплатин, Карбоплатин)
- Циклофосфамид
- Ритуксимаб

Следует иметь в виду, что наиболее клинически значимым побочным эффектом химиотерапии является гематотоксичность со снижением числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина. При планировании и проведении химиотерапии следует учитывать

потенциальную гематотоксичность и иные побочные эффекты различных режимов химиотерапии. Использование химиотерапии должно осуществляться под наблюдением специалиста – врача-химиотерапевта с обязательным регулярным исследованием показателей крови (стандарт).

3.4. Медикаментозное (сопроводительное) лечение

Основными противоотечными препаратами у больных с опухолями ЦНС являются кортикостероидные производные (дексаметазон, преднизолон и др.) (стандарт), а также салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) (рекомендация). Дозы и интенсивность противоотечной терапии определяются индивидуально на основании клинической симптоматики и данных нейровизуализации (КТ или МРТ) (рекомендация). Параллельно с назначением кортикостероидов, для профилактики возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимо использование H₂-гистаминовых блокаторов (циметидин, ранитидин и др.) (стандарт). В случае подозрения на лимфому использование кортикостероидных препаратов не желательно до гистологической верификации, за исключением ситуаций, когда отек и дислокация головного мозга угрожают жизни больного (рекомендация).

Противосудорожная терапия

Антиконвульсанты в до- и послеоперационном периоде назначаются в случаях наличия у пациентов эпилептических приступов или признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ (стандарт). Кроме того, противосудорожная терапия может быть использована с целью профилактики судорожного синдрома у больных с глиомами без эпилептических приступов или признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ в до- и послеоперационном периоде (опция). У пациентов, которым предполагается проведение химиотерапии, желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (вальпроат натрия, ламотриджил, кепра; нежелательно использование финлепсина, дифенина, фенобабитала и др.)

Болеутоляющая терапия назначается симптоматически, главным образом, нестероидные противовоспалительные препараты (рекомендация).

Использование антикоагулянтов. Для предупреждения ТЭЛА, начиная с третьих суток после операции, назначаются низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, фракмин и др.) (опция)

4. Особенности проведения терапии больных с первичными опухолями головного мозга в зависимости от морфологического варианта и локализации опухоли.

Рассматривается тактика лечения пациентов с учетом морфологического диагноза. Представлены схематические алгоритмы лечения с комментариями к ним.

Подходы к лечению глиальных опухолей, схемы и комментарии

С целью обеспечения комплексного подхода к лечению больных с злокачественными глиомами необходимо формирование «нейроонкологической команды» с участием нейрохирургов, радиологов, онкологов (стандарт). Для хирургического лечения или биопсии больной должен быть помещен в специализированное нейрохирургическое отделение (стандарт).

При обследовании основным вопросом тактики лечения является вопрос о возможности обеспечения оптимального лечения. Под оптимальным лечением подразумевается использование лучевой и/или химиотерапии после удаления опухоли или гистологической верификации диагноза путем СТБ. Удаление опухоли предпочтительнее биопсии, вопрос об удалении решается на основании оценки критериев операбельности опухоли (стандарт). В случаях пожилого возраста пациента, неудовлетворительного неврологического и

соматического статуса, а также высокого риска функциональных осложнений после операции выполняется стереотаксическая биопсия для получения гистологического диагноза (стандарт). У редких пациентов в пожилом возрасте, при наличии грубой сопутствующей соматической патологии СТБ может не проводиться (рекомендация). Паллиативная терапия, радиотерапия или химиотерапия без верификации диагноза, могут быть рассмотрены в качестве альтернативного лечения для этих пациентов (рекомендации).

4.1. Лечение глиом низкой степени злокачественности (Grade I-II)

У пациентов с глиомами II-ой степени злокачественности длительное время могут наблюдаться минимальные симптомы проявления заболевания без признаков прогрессирования опухоли. Назначаемое лечение (ЛТ, ХТ) обычно имеет целью задерживать превращение опухоли в анапластические формы. Неблагоприятными прогностическими факторами для данной группы пациентов являются: возраст > 40 лет, низкий балл по шкале Карновского, признаки ВЧГ, большой объем опухоли, локализация опухоли в жизненно важных структурах, очаги накопления контраста в опухоли по данным МРТ головного мозга.

Диагноз (дооперационный) глиомы Grade I-II основан на данных МРТ с контрастом: обычно гиподенсивная в режиме T1 и гиперденсивная в режиме T2 опухоль, компактного или диффузного распространения, вызывающая умеренную компрессию окружающих мозговых структур, без существенного сдавления желудочковой системы (если не распространяется на несколько долей головного мозга), как правило или совсем не накапливает контрастное вещество, или незначительно накапливает. При этом в клинической картине, как правило, превалирует судорожный синдром, нередко с достаточно долгим анамнезом (в несколько лет), нехарактерно наличие признаков внутричерепной гипертензии, нечасто выявляются симптомы неврологического дефицита. Чаще такие опухоли диагностируются в молодом возрасте (до 40 лет), но иногда встречаются и в старшей возрастной группе. По ПЭТ с метионином – умеренная метаболическая активность (индекс накопления радиофармпрепарата до 1.6-1.8).

Среди методов лечения глиом I-II степени рассматриваются следующие: тотальное и субтотальное удаление, лучевая терапия суммарной очаговой дозой от 50 до 54 Gy. Химиотерапия чаще назначается при олигодендроглиоме и олигоастроцитоме. Тактика лечения основывается на критериях операбельности опухоли по наличию или отсутствию предрасполагающих факторов. Стандартом является удаление опухоли (если оно возможно) при наличии более одного фактора неблагоприятного прогноза.

При наличии не более одного прогностически неблагоприятного фактора показано проведение биопсии или просто наблюдение (рекомендация). Если оптимальное удаление опухоли невозможно, даже при наличии прогностически неблагоприятных факторов, проводится частичное удаление с последующей лучевой терапией и/или химиотерапией (рекомендация). Лучевая и ХТ назначаются только после гистологического подтверждения. При полном отсутствии прогностически неблагоприятных факторов в сочетании с операбельностью опухоли, нет стандартного подхода в лечении. Больные могут оставаться под наблюдением с или без верификации гистологического диагноза (рекомендация). Им может быть также предложено удаление опухоли, или биопсия с последующим наблюдением (рекомендации).

Отдельного внимания заслуживают редкие доброкачественные глиомы - плеоморфная ксантоастроцитома и субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома

Плеоморфная ксантоастроцитома по МРТ – как правило, кистозная, хорошо отграниченная от окружающего мозгового вещества опухоль, солидная часть которой расположена асимметрично относительно кисты, интенсивно накапливает контраст. Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомачаще всего является одним проявлений туберозного склероза (болезни Бурневилля) (сочетается с характерными изменениями на глазном дне, иногда – покраснением и изменением кожи лица вокруг области носа). На МРТ представлена солидной опухолью, расположенной в проекции одного или обоих отверстий Монро, гиподенсивной в T1 режиме и интенсивно накапливающей контраст. На КТ характерно наличие симметричных кальцинатов в проекции зрительных бугров. Нередко показанием к операции является окклюзионная гидроцефалия. Стандартом лечения этих опухолей является оптимальное удаление. При обнаружении признаков анаплазии (это в большей степени относится к плеоморфной ксантоастроцитоме) показано назначение ЛТ вне зависимости от радикальности проведенной операции. В последующем показано клиническое и нейровизуализационное наблюдение. Каждые 3-6 месяцев в

течение 5 лет пациентам должна быть выполнена МРТ, затем с меньшей периодичностью. При наличии признаков продолженного роста опухоли показана повторная операция и/или лучевая терапия и/или химиотерапия (рекомендация).

Пилоидная астроцитома

Эти опухоли чаще встречаются в детском возрасте, но наблюдаются также и у молодых взрослых. В последние годы показана неоднородность этой морфологической формы как при различной локализации опухоли (хиазма и зрительные пути, средний мозг, каудальные отделы ствола мозга), так и в смысле наличия агрессивных форм с прогрессирующим течением и даже метастазированием.

В классическом варианте по МРТ характеристикам это гиподенсивная в T1 и гиперденсивная в T2 режиме опухоль, как правило, хорошо и равномерно накапливающая контрастное вещество.

Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление при условии операбельности опухоли (стандарт). В случае невозможности радикального удаления может быть выполнено неполное удаление опухоли (рекомендация). Обязательным является выполнение МРТ в послеоперационном периоде. В случае радикального удаления опухоли больному показано наблюдение. При неполном удалении показано систематическое клиническое и МРТ-наблюдение. При небольших остатках опухоли после операции возможно проведение радиохирургии (опция). Лучевая терапия, радиохирургия или химиотерапия показаны при продолженном росте опухоли (рекомендации).

4.2. Лечение глиом высокой степени злокачественности (Grade III-IV)

Если у пациента имеются клинические и радиологические признаки злокачественной астроцитарной/олигодендроглиальной опухоли, необходимо провести хирургическое вмешательство с целью осуществления максимально возможной резекции (стандарт). Объем резекции должен быть подтвержден при помощи МРТ с и без контраста в течение 72 часов (рекомендация). Если максимальная резекция опухоли сопряжена с высоким риском нарастания неврологической симптоматики, то есть фактически невыполнима, необходимо выполнить стереотаксическую или открытую биопсию. ***Если по данным МРТ нельзя исключить лимфому ЦНС, пациенту необходимо сначала выполнить биопсию*** (стандарт).

После хирургического вмешательства с верификацией диагноза астроцитарной глиома Grade III-IV, показано продолжение лечения в виде лучевой и химиотерапии.

Для пациентов с глиобластомой режимом выбора послеоперационного лечения должен быть режим химиолучевой терапии с Темозоломидом: пациентам с глиобластомой (моложе 70 лет, с высоким индексом Карновского) показана химиолучевая терапия с ежедневным приемом темодала ($75\text{мг}/\text{м}^2$) с последующими 6-10-ю курсами темодала (курс по $150\text{-}200\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$ в течение 5 дней каждый месяц).

Для пациентов с глиобластомой, анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой лучевая терапия в указанном выше режиме (в разделе «послеоперационное лечение») является стандартом. Химиотерапия в режимах PCV или в виде монотерапии нитрозопроизводными (ломустин, фотемустин), должна быть назначена после лучевой терапии при анапластических астроцитомах (рекомендация).

Поскольку олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома – химиочувствительные опухоли, особенно те, у которых имеются хромосомная делеция 1p или коделеция 1p19q, в таких случаях в послеоперационном периоде может быть назначено как лучевая терапия, так и химиотерапия (PCV/монотерапия фотемустин) (рекомендация). В случае полного ответа на химиотерапию лучевая терапия у этих пациентов может быть отложена в качестве резерва лечения при рецидиве (рекомендация).

Для отдельной группы пациентов с обширными опухолями в преклонном возрасте, у которых отмечается хороший ответ на химиотерапию, лучевая терапия не проводится (рекомендация). Назначение лучевой и химиотерапии пациентам с низким индексом Карновского после операции решается индивидуально (опция).

После окончания курса лучевой терапии пациентам должны быть назначены контрольные МРТ (на 2-6 неделе, а затем каждые 2-3 месяца в течение 2-3 лет). Так как ЛТ может спровоцировать дисфункцию гематоэнцефалического барьера, то может возникнуть потребность в усилении терапии кортикостероидами. Поздние МРТ выполняются для диагностики рецидива опухоли. Раннее выявление рецидивов важно, так как существуют различные варианты лечения пациентов с рецидивами.

Стандартного подхода к лечению больных с рецидивами злокачественных глиом не существует. Методами лечения в при этом являются: повторная хирургия, системная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия. Показания к хирургии должны обсуждаться мультидисциплинарно (опция). В некоторых случаях может быть предложено повторное облучение. (если с момента лучевой терапии прошло не менее 18 месяцев) При небольших локальных рецидивах в качестве опции могут рассматриваться радиохирургические методы.

В качестве химиотерапии у больных с рецидивами анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей Grade III, показано назначение темозоломида, для которого показана высокая непосредственная эффективность при рецидивах злокачественных глиом (рекомендация). Нитрозопроизводные могут также быть предложены, если они раньше не использовались (рекомендация). При ОДГ и анапластических ОА стратегия зависит от использованной ранее схемы лечения. В случае назначения радиотерапии назначается химиотерапия PCV (рекомендация); если использовались радиотерапия и химиотерапия PCV, то предпочтение отдается химиотерапии темодалом (рекомендация). В случае первичного лечения только химиотерапией PCV, прежде всего должна обсуждаться радиотерапия (рекомендация). Если радиотерапия не проводилась (главным образом для пациентов в возрасте, с обширными опухолями и др.) может быть предложена вторая линия химиотерапии (например, темодал после PCV) (опция).

4.3. Глиоматоз головного мозга

При наличии у больного глиоматоза могут рассматриваться 3 подхода к лечению: химиотерапия, наблюдение, если у больного нет клинических симптомов заболевания) и ЛТ головного мозга, в зависимости от клинической ситуации, данных нейровизуализации и мнения специалистов (рекомендации).

4.4. Глиомы ствола головного мозга

На разных уровнях поражения ствола головного мозга встречаются различные по анатомо-морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям глиальные опухоли. Часть этих опухолей (как, например, глиома четверохолмной пластинки), носит доброкачественный характер и может не прогрессировать без специфического лечения в течение всей жизни человека. Другие (например, злокачественные глиомы моста) характеризуются напротив агрессивным течением с ограниченными возможностями специфической помощи этим больным.

Стандартов в противоопухолевом лечении глиом ствола головного мозга нет. При диффузном характере роста могут использоваться лучевая и химиотерапия (рекомендации). Для некоторых пациентов показана паллиативная терапия (опция). При экзофитном характере роста опухоли производится биопсия или удаление опухоли (рекомендация). Далее, в зависимости от гистологического диагноза, возраста и радикальности удаления назначается лучевая и/или химиотерапия (рекомендация). При глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение. При узловых формах опухолей ствола мозга, имеющих небольшие размеры, может применяться удаление опухоли или радиохирurgia (рекомендации).

4.5. Эпендимомы

Эти редкие опухоли, гистологически возникающие из эпендимы головного или спинного мозга, примерно одинаково часто встречаются у детей и у взрослых.

Чаще эпендимомы располагаются в пределах желудочковой системы головного мозга или интрадурально (нередко в проекции расширенного центрального канала) в спинном мозге. Реже выявляются экстравентрикулярные эпендимомы. Часто эти опухоли достаточно хорошо отграничены от окружающего мозгового вещества, и, по мере роста, вызывают расширение соответствующих отделов желудочковой системы. Примерно в половине случаев на КТ и МРТ выявляются признаки мелких кальцинатов. Хорошо накапливают контрастное вещество, чаще – неомогенно.

По классификации ВОЗ 2007г. (как и в редакции 2000г.) выделяют эпендимому и анапластическую эпендимому.

Ведущую роль в лечении играет хирургическое удаление опухоли. Поэтому при возможности радикальной операции, следует стремиться к максимальной резекции опухоли (стандарт). При установлении гистологического диагноза эпендимомы или анапластической эпендимомы показано проведение МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (с целью определения радикальности операции и выявления возможных спинальных метастазов) и исследование спинномозговой жидкости на опухолевые клетки. В случае выполнения максимальной резекции опухоли, рекомендовано наблюдение (при отсутствии признаков метастазирования в виде наличия клеток опухоли в ликворе или спинальных метастазов на МРТ спинного мозга с контрастом). Если же радикальная операция невыполнима, или после операции есть остаточная опухоль, адьювантным методом лечения является лучевая терапия, объем которой определяется выявленной распространенностью опухоли – см. схему (рекомендация). Химиотерапия может использоваться в случаях рецидива опухоли (рекомендация). Режимы химиотерапии при эпендимомах следующие: цисплатин+этопозид, натулан в монотерапии (21 день приема в дозе 50 мг/м², затем 7 дней перерыв и возобновление курса), темозоломид (либо стандартный 5-дневный режим каждые 28 дней, либо 7 дней приема в дозе 75мг/м², 7 дней перерыв – повторные циклы). Контрольные обследования (МРТ с контрастированием и клиническое обследование) осуществляются не реже 1 раза в 3 месяца на протяжении первого года наблюдения, затем при отсутствии данных за

прогрессирование – не реже 1 раза в 6 месяцев. В случае прогрессирования в виде солитарного очага рассматривается вопрос о повторной операции или, при небольших размерах рецидива, радиохирургии (Рекомендация)

4.6. Первичная лимфома ЦНС

Относительно редкая опухоль ЦНС (5-7% от всех первичных опухолей), относящаяся согласно онкогематологическим классификациям к редким формам неходжкинских экстраганальных лимфом. Морфологически более чем в 90% случаев представлена В-клеточным вариантом. Различают лимфомы ЦНС у иммуно-компетентных пациентов и ВИЧ-ассоциированные лимфомы. примерно у 10% больных выявляется поражение опухолью глазного яблока.

Методом выбора в установлении диагноза лимфомы ЦНС является СТБ (стандарт). Прямая операция с целью верификации диагноза выполняется в случаях локализации опухоли в опасных для выполнения СТБ областях мозга (например, мосто-мозжечковый угол, четвертый желудочек, небольшая опухоль в проекции третьего желудочка и пр.), или с целью разрешения угрожающих жизни состояний, обусловленных большим объемом опухоли (Рекомендация).

После установления диагноза лимфомы ЦНС, больной должен быть направлен к гематологам (онкологам) для продолжения лечения. При индексе Карновского выше 50, сохранных функций печени и почек, возрасте не старше 65 лет, методом выбора лечения является использование химиотерапии на основе высокодозного метотрексата ($4-8\text{г/м}^2$) (рекомендация). Альтернативой может быть интраартериальная химиотерапия с временным открыванием ГЭБ (эта методика может быть использована в условиях хорошо подготовленного нейрохирургического стационара с возможностями проведения эндовазальной нейрохирургии, нейроанестезиологии и химиотерапии) (Опция). В случае достижения полной ремиссии заболевания после проведения химиотерапии в течение года от верификации диагноза, пациент может быть оставлен под наблюдение (рекомендация). В случае неполного ответа на лечение показано

проведение лучевой терапии с облучением всего головного мозга в дозе 30-40 Гр при обычном фракционировании (2Гр на фракцию) (рекомендация). При выявлении лимфомы глаза показано дополнение лечения интравитриальным введением метатрексата (опция). При рецидивах лимфомы решение о методе лечения принимается, исходя из нескольких параметров: времени с момента первичной верификации, продолжительности ремиссии, общего состояния больного, распространенности опухоли на момент рецидива (см. схему).

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ (Grade I-II).



^{a.} См. принципы визуализации опухолей мозга

^{b.} Сначала биопсия, если глиому следует дифференцировать с лимфомой ЦНС

^{c.} См. принципы хирургического лечения опухолей ЦНС

^{d.} Послеоперационная MPT с Gd должна быть выполнена в течение 24-72 часов после операции

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ (Grade III-IV).

Гистологический диагноз

Адьювантная терапия

Наблюдение



^f. См. принципы лучевой терапии опухолей мозга

^g. См. принципы химиотерапии опухолей мозга

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ (Grade III-IV).

Гистологический диагноз

Адьювантная терапия

Наблюдение

ГЛИОБЛАСТОМА

Фракционированная лучевая терапия +/- совместно и адьювантно темозоломид (категория 2В)^{g,h}
(химиолучевая терапия с темозоломидом)

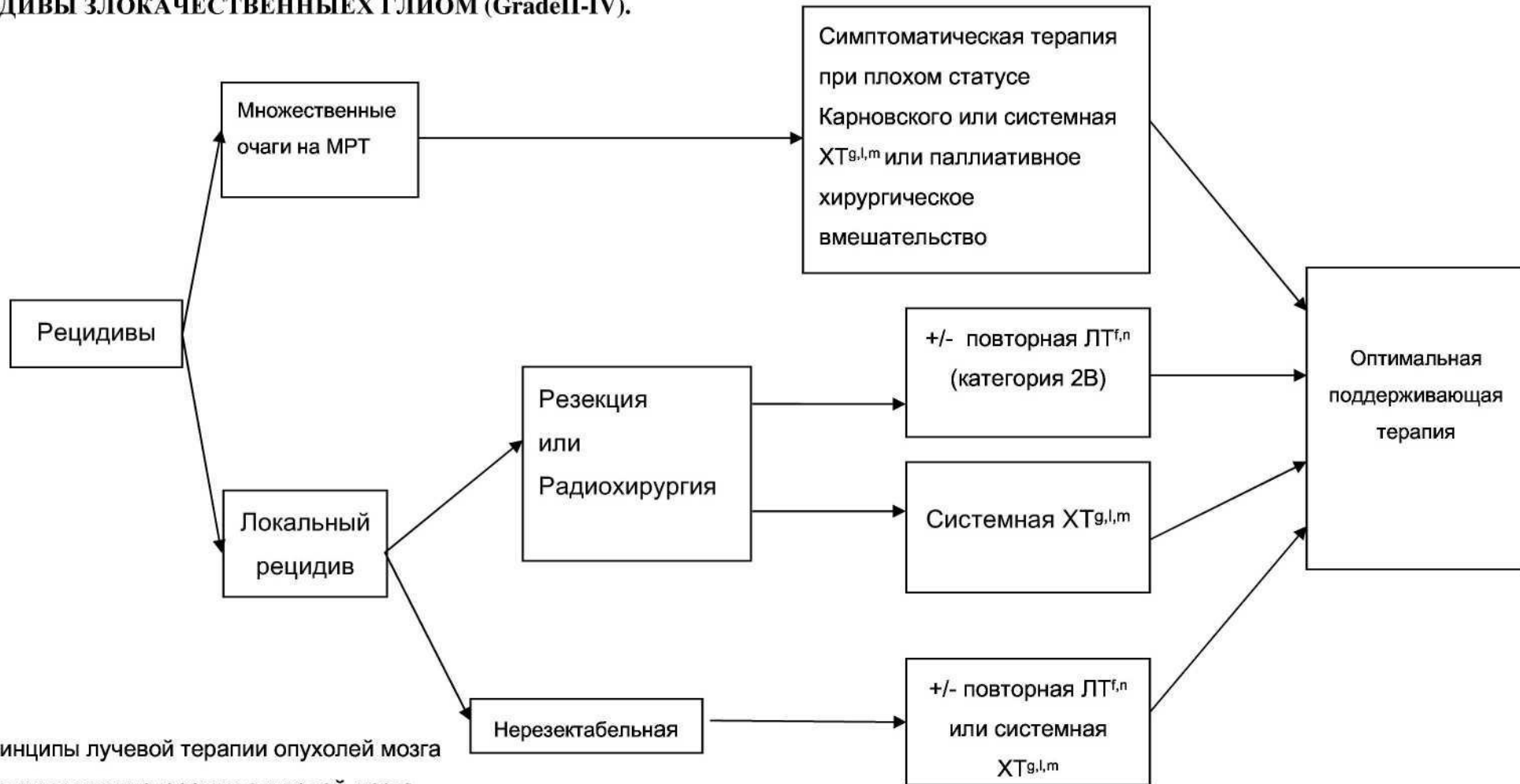
Контрольное обследование + МРТ с контрастом на 2-4 нед. по окончании ЛТ; затем – каждые 3 месяца

Рецидив

е. См. принципы химиотерапии опухолей мозга

h. Комбинирование препаратов может привести к усилению побочного действия или радиографическим изменениям

РЕЦИДИВЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ (Grade II-IV).



d. См. принципы лучевой терапии опухолей мозга

e. См. принципы химиотерапии опухолей мозга

l. Необходима МР-спектроскопия, МР/КТ-перфузия, ПЭТ (с метионином) для исключения постлучевого некроза

m. Для АО и АОА предпочтительна ХТ темозоломидом или нитрозомочевинной в базовых режимах

n. Ответ после двух последовательных неудачных режимов ХТ маловероятен

o. Особенно если интервал от первой ЛТ большой (больше 18 мес.)

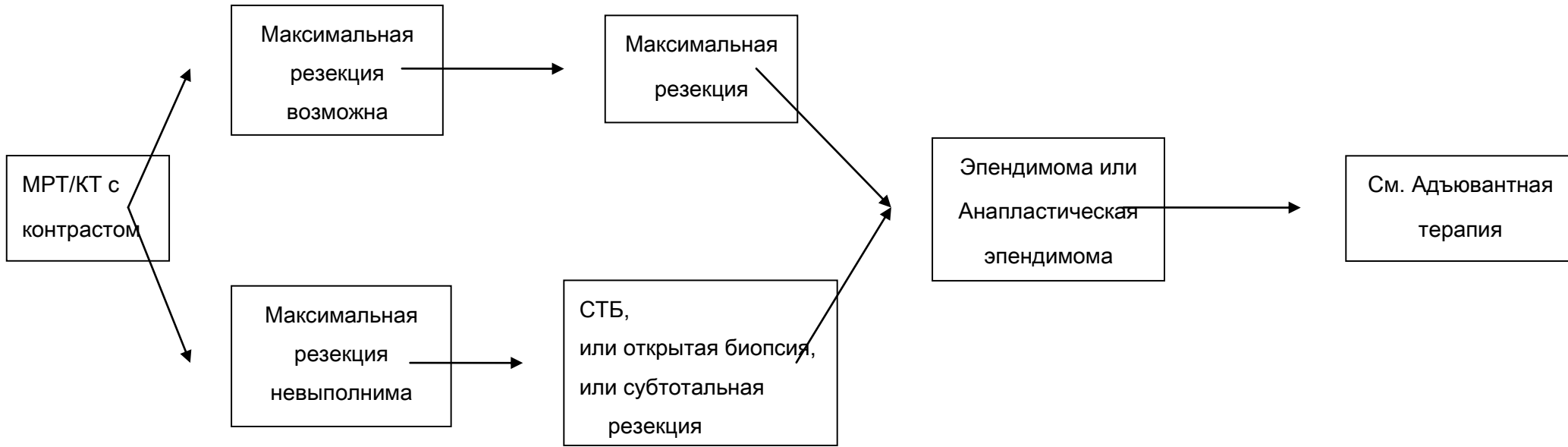
Принципы лучевой терапии	Принципы Химиотерапии	
<p>Объемы опухолей наилучшим образом определяются при использовании пре- и постоперативной визуализации, в режимах T1 с контрастом или T2/FLAIR. Область захвата ЛТ определяют по режиму T1 с контрастом + 3 см (обычно включая всю зону измененного сигнала по FLAIR или T2 режимам). Суммарные дозы 54-60Гр с фракциями по 1.8-2.0Гр.</p> <p>Планирование – трехмерное с использованием специальных планирующих систем</p> <p>Рецидивы:</p> <p>При локальных рецидивах размерами до 2.5-3см, возможно применение радиохирургии</p> <p>В случае большого интервала от первого курса лучевой терапии (более 18 мес.) – возможно проведение повторной ЛТ</p>	<p>Глиобластома:</p> <p>Адьювантная терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Химиолучевая терапия с темозоломидом: <p>Темозоломид (ХЛТ) 75mg/m² ежедневно в течение лучевой терапии + Адьювантный темозоломид 150-200mg/m² 5/28.</p> <p>Рецидив:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Темозоломид ○ Производные нитрозомочевины: <ul style="list-style-type: none"> - Комбинация PCV - Фотемустин (Мюстофоран) ○ Иринотекан ○ Препараты платины ○ Таргетная терапия (Бевацизумаб и др.) 	<p>Анапластическая Астроцитомы/ Анапластическая Олигодендроглиома</p> <ul style="list-style-type: none"> • Адьювантная терапия на основе производных нитрозомочевины: <ul style="list-style-type: none"> ○ PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин), ○ монотерапия мюстофораном <p>Рецидив:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Темозоломид ○ Производные нитрозомочевины: <ul style="list-style-type: none"> - Комбинация PCV - Фотемустин (Мюстофоран) ○ Иринотекан <p>Препараты платины</p>

Эпендимома

Нейровизуализация

Хирургия

Морфология



Максимальная
резекция
возможна

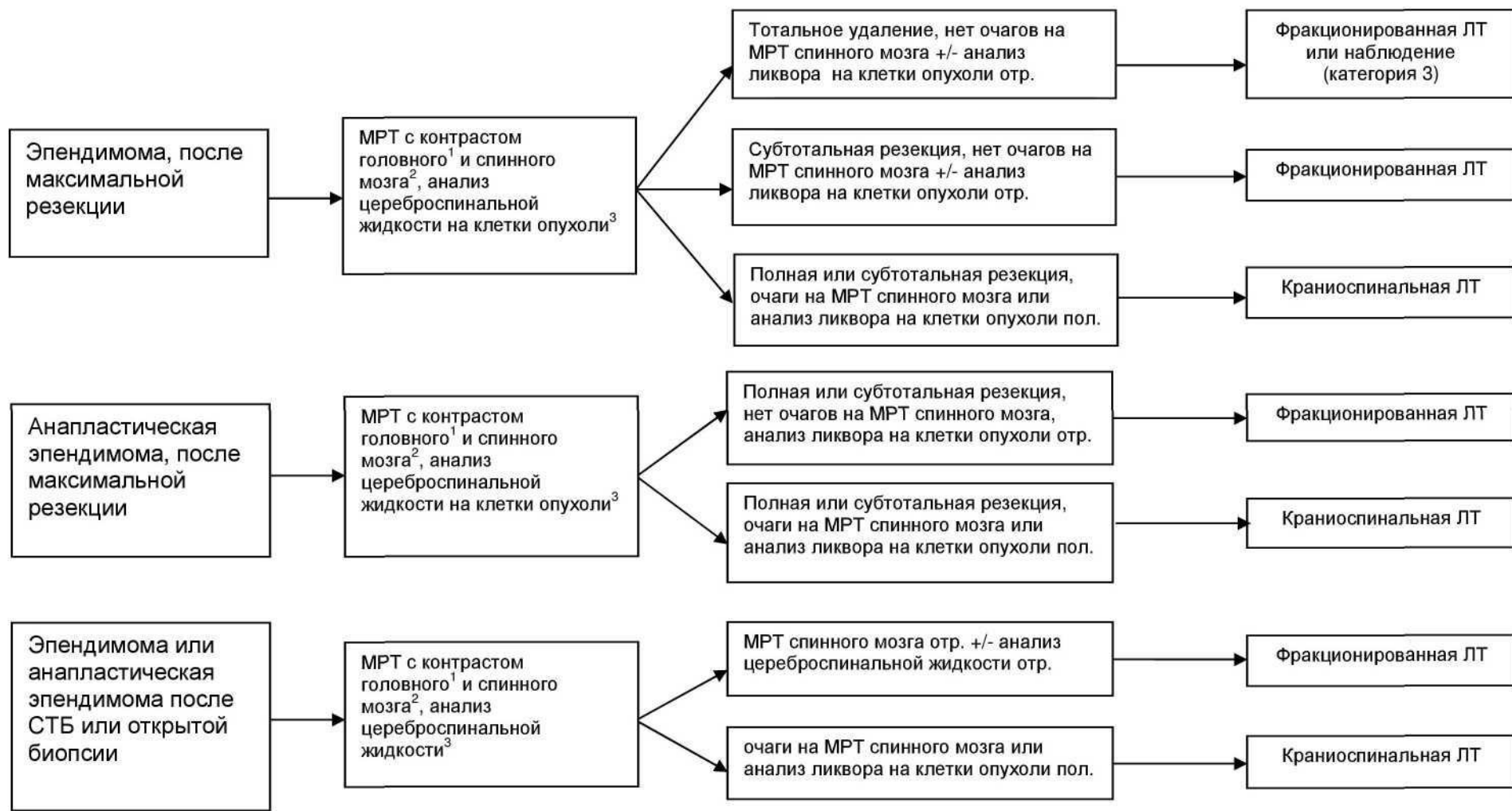
Максимальная
резекция

Максимальная
резекция
невыполнима

СТБ,
или открытая биопсия,
или субтотальная
резекция

Эпендимома или
Анапластическая
эпендимома

См. Адьювантная
терапия

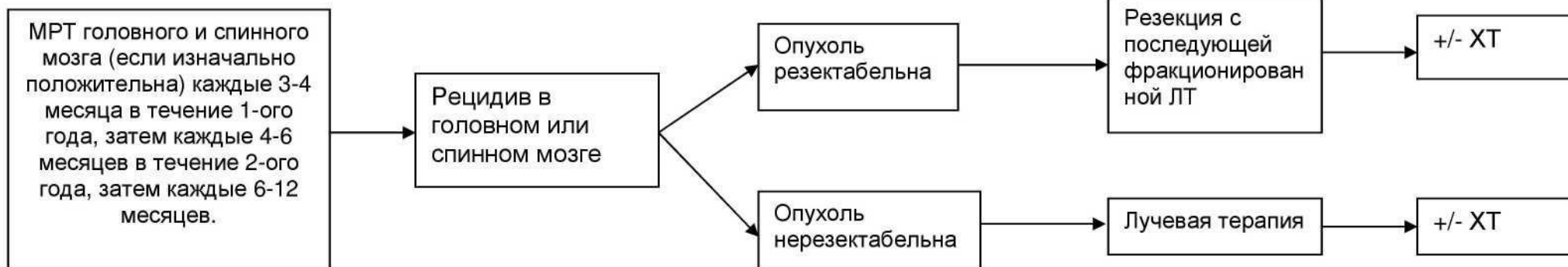


¹ в течение 24-72 часов после удаления опухоли

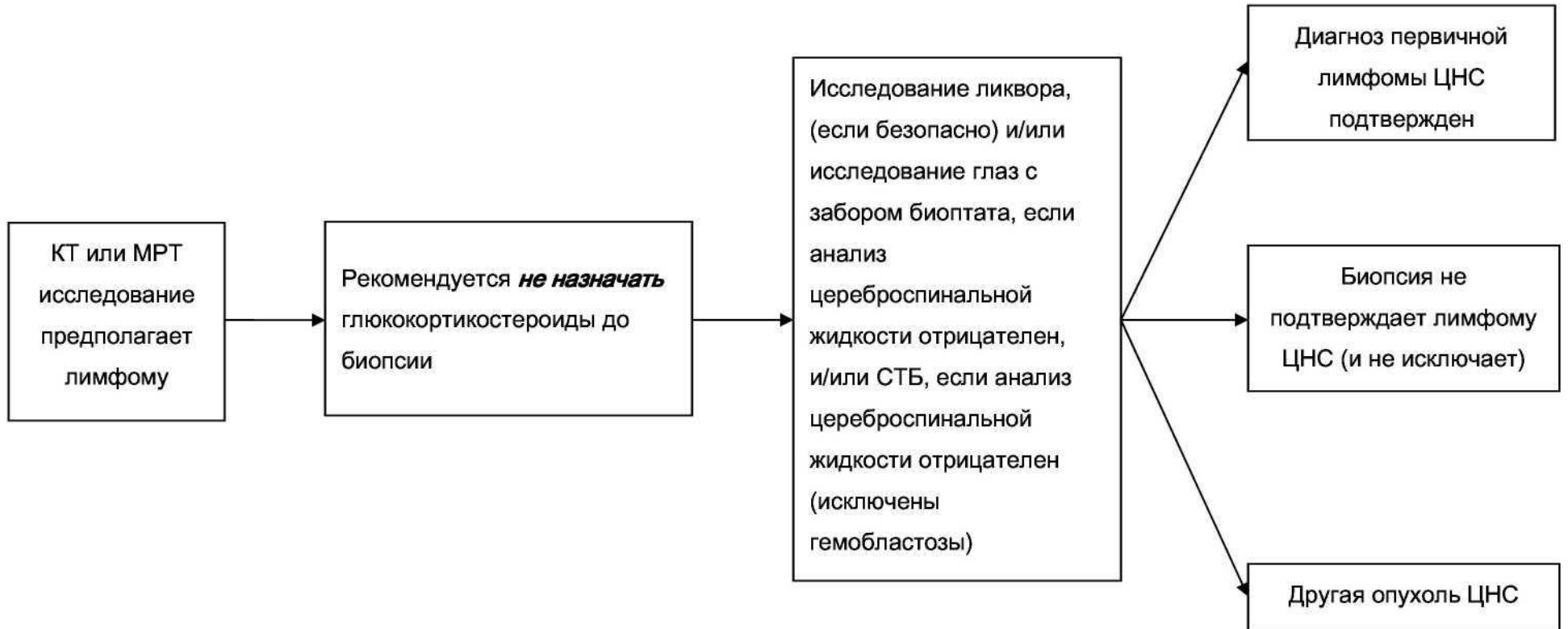
² МРТ спинного мозга должно быть отсрочено на 2-3 недели с момента операции, чтобы избежать артефактов

³ Люмбальная пункция должна быть отложена минимум на 2 недели, чтобы избежать ложноположительных результатов.

Рецидив эпендимомы



Первичная лимфома ЦНС





¹ В некоторых клиниках выполняют исследование костного мозга, тем не менее польза (результативность) этого метода не доказана.

² ПЭТ может заменить КТ, пункцию костного мозга и УЗИ яичек, но не достаточно данных о ее использовании для диагностики первичной лимфомы ЦНС

³ Индекс Карновского может повысится при применении глюкокортикостероидов.

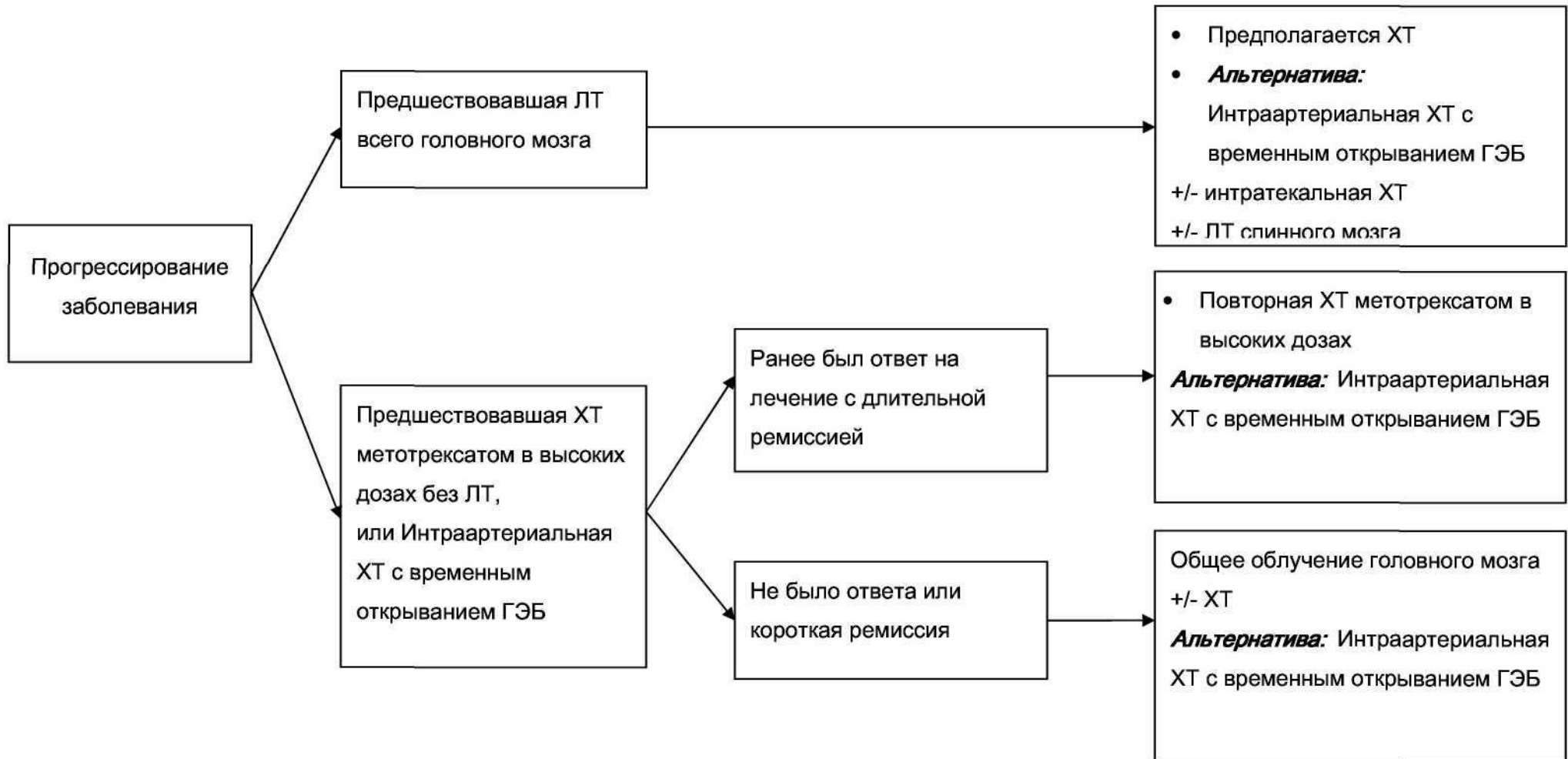
⁴ Рекомендовано участие в клинических исследованиях

⁵ Общее облучение головного мозга может усилить токсичность у пациентов старше 60 лет и поэтому желательно, чтобы она была отсрочена

⁶ Если исследование глаза подтверждает диагноз, внимательно наблюдайте за ответом на терапию. Предполагается ЛТ орбит или интраорбитальная ХТ

⁷ Предполагается альтернативная ХТ для пациентов с плохой переносимостью метотрексата

РЕЦИДИВ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦНС



Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2007г.

Опухоли из нейроэпителиальной ткани

Астроцитарные опухоли			
1	9421/1(*) 9425/3	Пилоидная астроцитома Пиломиксоидная астроцитома	WHO grade I WHO grade II
2	9384/1	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	WHO grade I
3	9424/3	Плейоморфная ксантоастроцитома	WHO grade II
4	9400/3 9420/3 9411/3 9410/3	Диффузная астроцитома Фибриллярная астроцитома Гемистоцитарная астроцитома Прооплазматическая астроцитома	WHO grade II
5	9401/3	Анапластическая астроцитома	WHO grade III
6	9440/3 9441/3 9442/3	Глиобластома Гигантоклеточная астроцитома Глиосаркома	WHO grade IV WHO grade IV WHO grade IV
7	9381/3	Глиоматоз мозга	
Олигодендроглиальные опухоли			
8	9450/3	Олигодендроглиома	WHO grade II
9	9451/3	Анапластическая олигодендроглиома	WHO grade III
Олигоастроцитарные опухоли			
10	9382/3	Олигоастроцитома	WHO grade II
11	9382/3	Анапластическая Олигоастроцитома	WHO grade III
Эпендимальные опухоли			
12	9383/1	Субэпендимома	WHO grade I

13	9394/1	Миксопапиллярная эпендимома	WHO grade I
14	9391/3	Эпендимома	WHO grade II
	9391/3	Целлюлярная	
	9393/3	Папиллярная	
	9391/3	Светлоклеточная	
	9391/3	Таницитарная	
15	9392/3	Анапластическая астроцитома	WHO grade III
		Хориоидальные опухоли	
16	9390/0	Хориоидпапиллома	WHO grade I
17	9390/1	Атипическая Хориоидпапиллома	WHO grade II
18	9390/3	Хориоидкарцинома	WHO grade III
		Другие нейроэпителиальные опухоли	
19	9430/3	Астробластома	WHO grade I
20	9444/1	Хордоидная глиома третьего желудочка	WHO grade II
21	9431/1	Ангиоцентрическая глиома	WHO grade I
		Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли	
22	9493/0	Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (Lhermitte-Duclos)	
23	9412/1	Десмопластическая инфантильная астроцитома / Ганглиоглиома	WHO grade I
24	9413/0	Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	WHO grade I
25	9492/0	Ганглиоцитома	WHO grade I
26	9505/1	Ганглиоглиома	WHO grade I
27	9505/3	Анапластическая ганглиоглиома	WHO grade III
28	9506/1	Центральная нейроцитома	WHO grade II
29	9506/1	Экстравентрикулярная нейроцитома	WHO grade II
30	9506/1	Церебеллярная липоцитома	WHO grade II
31	9509/1	Папиллярная глиоэпителиальная опухоль	WHO grade I
32	9509/1	Розеточная глиоэпителиальная опухоль IV желудочка	WHO grade I

33	8680/1	Параганглиома	WHO grade I
43		Периневрома	WHO grade I, II, III
	9571/0	Периневрома, NOS	
	9571/3	Злокачественная периневрома	
44		Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST)	WHO grade II, III, IV
	9540/3	Эпителиоидная MPNST	
	9540/3	MPNST с мезенхимальной дифференцировкой	
	9540/3	Меланоцитарная MPNST	
	9540/3	MPNST с железистой дифференцировкой	

Опухоли оболочек

Менинготелиальные опухоли

45	9530/0	Менингиома	WHO grade I
	9531/0	Менинготелиальная	
	9532/0	Фибробластическая	
	9537/0	Смешанная	
	9533/0	Псаммоматозная	
	9534/0	Ангиоматозная	
	9530/0	Микроцистическая	
	9530/0	Секреторная	
	9530/0	Лимфоплазмоцитарная	
	9530/0	Метапластическая	
	9538/1	Хордоидная	
	9538/1	Светлоклеточная	
	9539/1	Атипическая	WHO grade II
	9538/3	Папиллярная	
	9538/3	Рабдоидная	

	9530/3	Анапластическая (злокачественная)	WHO grade III
		Мезенхимальные опухоли	
46	8850/0	Липома	
47	8861/0	Ангиолипома	
48	8880/0	Гибернома	
49	8850/3	Липосаркома	
50	8815/0	Солитарная фиброзная опухоль	
51	8810/3	Фибросаркома	
52	8830/3	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	
53	8890/0	Лейомиома	
54	8890/3	Лейомиосаркома	
55	8900/0	Рабдомиома	
56	8900/3	Рабдомиосаркома	
57	9220/0	Хондрома	
58	9220/3	Хондросаркома	
59	9180/0	Остеома	
60	9180/3	Остеосаркома	
61	9210/0	Остеохондрома	
62	9120/0	Гемангиома	
63	9133/1	Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	
64	9150/1	Гемангиоперицитома	WHO grade II
65	9150/3	Анапластическая гемангиоперицитома	WHO grade III
66	9120/3	Ангиосаркома	
67	9140/3	Саркома Капоши	
68	9364/3	Саркома Юинга - PNET	

Первичные меланоцитарные поражения

69	8728/0	Диффузный меланоцитоз
70	8728/1	Меланоцитома
71	8720/3	Злокачественная меланома
72	8728/3	Менингеальный меланоматоз

Другие опухоли, относящиеся к оболочкам

73	9161/1	Гемангиобластома	WHO grade I
----	--------	------------------	-------------

Опухоли кроветворной системы

74	9590/3	Злокачественная лимфома
75	9731/3	Плазмацитома
76	9930/3	Гранулоцитарная саркома

Герминативно-клеточные опухоли

77	9064/3	Герминома
78	9070/3	Эмбриональная карцинома
79	9071/3	Опухоль желточного мешка
80	9100/3	Хориокарцинома
81	9080/1	Тератома
	9080/0	Зрелая
	9080/3	Незрелая
	9084/3	Тератома со злокачественной трансформацией
82	9085/3	Смешанные герминативно-клеточные опухоли

Опухоли хиазмально-селлярной области

83	9350/1	Краниофарингиома	WHO grade I
	9351/1	Адамантиматозная	
	9352/1	Папиллярная	

84	9582/0	Гранулоцитарная опухоль	WHO grade I
85	9432/1	Питуцитомы	WHO grade I
86	8991/0	Веретеночклеточная онкоцитомы аденогипофиза	WHO grade I

Примечания

(*) Морфологический код Международной классификации болезней (онкология) (ICD-O). Степень злокачественности кодируется так: /0 для доброкачественных опухолей, /3 для злокачественных опухолей и /1 для переходных форм или с не уточненной злокачественностью.