

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Коллектив авторов: Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потапов А.А., Рзаев Д.А., Рыжова М.В., Смолин А.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю.

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-95-112

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, коделеция 1p/19q, IDH-1 мутация, метилирование MGMT, первичная лимфома ЦНС, эпендимома, герминома ЦНС, медуллобластома

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

TNM классификация в отношении первичных опухолей центральной нервной системы не применяется. Основным классификационным критерием, определяющим тактику лечения, является морфологическая классификация; рекомендуется использование классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. (см. раздел 2.2. «Морфологический диагноз»).

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Обследование

- сбор анамнеза, оценка неврологического и соматического статуса, а также функционального статуса по шкале Карновского;
- МРТ головного и/или спинного мозга:
 - МРТ головного мозга в трёх проекциях в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 + контраст);
 - в случаях, когда МРТ не может быть выполнена (например, при наличии кардиостимуляторов или ферромагнитных имплантов), выполняется КТ с контрастным усилением и без него;
- анализы: клинический, биохимический крови, общий анализ мочи, анализ свёртывающей системы крови, ВИЧ, гепатиты;
 - при показаниях (опухоль пинеальной области) — анализ крови на опухолевые маркёры АФП, β-ХГЧ, ЛДГ;

Цитирование: Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потапов А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 95–112.

- УЗИ вен нижних конечностей;
- консультация нейрохирурга;
- консультация офтальмолога (оценка глазодвигательных, зрительных нарушений, а также признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне);
- в процессе лечения регулярно должен проводиться контроль эффективности: МРТ с контрастным усилением и без него в трёх проекциях (или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией) и в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 + контраст). Частота выполнения зависит от гистологического диагноза и этапа лечения (см. Алгоритмы лечения). Оценка динамики опухоли проводится согласно критериям RANO.
 - функциональная МРТ двигательных и речевых зон; и МР-трактография; МР-ангиография, МР-спектроскопия, МР-перфузия;
 - при подозрении на опухоль с риском диссеминации по оболочкам головного и спинного мозга (медуллобластома, пинеобластома, первичные герминативно-клеточные опухоли ЦНС и пр.) выполняется МРТ всего спинного мозга с контрастным усилением;
 - ПЭТ/КТ головного мозга с аминокислотами (метионином, тирозином);
 - КТ головного мозга выполняется также в дополнение к МРТ в случаях костных опухолей, при показаниях — КТ-перфузия, КТ-ангиография;
- ЭЭГ;
- консультация нейрохирурга (в специализированном нейрохирургическом центре или отделении), при необходимости — в федеральном нейрохирургическом центре;
 - консилиум с участием нейрохирурга, рентгенолога, радиолога, онколога.

2.2. Морфологический диагноз

- Во всех случаях следует стремиться к гистологической верификации опухоли; диагноз формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. В дополнение к основному диагнозу указывается степень злокачественности опухоли G (от I до IV ст.).
- У пациентов с глиальными опухолями определяются также мутация генов IDH-1,2, метилирование гена MGMT, коделеция 1p/19q. При отсутствии технической возможности определения данных мутаций, используется аббревиатура «NOS».
- Морфологическая верификация может не проводиться, если получение диагностического материала сопряжено с высоким риском осложнений, например, при диффузных опухолях ствола головного мозга.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Стандартными методами лечения первичных опухолей ЦНС являются хирургический, лучевой и лекарственный.

3.1. Хирургическое лечение

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объёма опухоли с целью разрешения внутрисерепной гипертензии, уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала. В послеоперационном периоде после удаления опухоли обязательно выполнение КТ с контрастированием и без него, а также выполнение МРТ с контрастным усилением и без него в течение 24–72 часов.

СТБ или навигационная биопсия должны быть использованы в случаях, когда хирургическое удаление невозможно или нецелесообразно, а также при подозрении на первичную лимфому ЦНС.

В исключительных случаях, например, у пациентов пожилого возраста, пациентов с грубой неврологической симптоматикой, при расположении опухоли в жизненно важных структурах (в том числе в стволе мозга) ХТ и/или ЛТ могут применяться на основании данных нейровизуализации и клинической картины по решению консилиума.

3.2. Лучевая терапия

Дистанционные методы ЛТ являются основным компонентом лечения большинства пациентов с опухолями ЦНС.

- Лучевое лечение используется у первичных больных после хирургического удаления/биопсии опухоли, а также при возникновении рецидива/продолженного роста опухоли. ЛТ может проводиться как на область опухоли (на остаточную опухоль или на ложе опухоли), так и на пути возможного метастазирования (например — краниоспинальное облучение в лечении эпендимомы). Золотым стандартом лучевого лечения является применение стереотаксической техники облучения.

3.2.1. Режимы фракционирования

- Режим стандартного фракционирования: 1 сеанс в день РОД 1,8–2,2 Гр до СОД 24–70 Гр; используется у пациентов с крупными и/или диффузно-растущими опухолями и различной гистологической природы (в основном — глиомы G I–IV), а также при облучении путей возможного метастазирования опухоли (краниоспинальное облучение).
- Радиохирургическое лечение — одномоментное подведение высокой дозы (12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники. Используется у пациентов с небольшими опухолями (до 3 см в максимальном измерении), имеющими чёткие границы (пилоидные астроцитомы, эпендимомы, менингиомы, невриномы, аденомы гипофиза, краниофарингиомы и пр.).

- Режим гипофракционирования (РОД $\geq 2,5$ Гр, СОД ≥ 15 Гр) используется у пациентов с опухолями, имеющими чёткие границы, либо с минимальной зоной возможной инфильтрации тканей (до 3–5 мм), а также у пациентов с образованиями более 3 см и/или с опухолями, располагающимися вблизи критических структур мозга.

При лечении злокачественных опухолей (G III–IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 6 нед. после операции, в ряде случаев в комбинации с ХТ (см. раздел «Химиотерапия»).

После ЛТ возможно возникновение постлучевых повреждений вещества головного мозга, в том числе лучевого некроза. Для дифференциации постлучевых осложнений и рецидива опухоли целесообразно использование дополнительного МРТ с контрастированием, ПЭТ головного мозга с метионином (тирозином), МР-спектроскопии, КТ-перфузии и др. В лечении лучевого некроза может использоваться бевацизумаб.

3.3. Лекарственная противоопухолевая терапия в комплексном лечении первичных опухолей ЦНС

Показания и выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии зависят от гистологического диагноза. Основные режимы ХТ первичных опухолей ЦНС приведены в табл. 1, 2, 3. В настоящем разделе представлены алгоритмы выбора тактики лечения в зависимости от нозологической группы.

3.3.1. Злокачественные глиомы

Подход к лечению зависит от степени злокачественности опухоли. Выделяют злокачественные (G III–IV) глиомы (анapластическая астроцитомы, анапластическая олигодендроглиомы, анапластическая олигоастроцитомы, глиобластомы, в том числе глиосаркомы) и низкой степени злокачественности (G I–II), включающие в себя астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, а также редкие типы опухолей — плеоморфную ксантоастроцитомы, субэпендимарную гигантоклеточную астроцитомы, пилоидную астроцитомы.

МРТ признаками злокачественной глиомы являются гипointенсивная в T1 режиме, гиперинтенсивная в режимах T2 и FLAIR, сливающаяся с зоной перифокального отёка опухоль. Клинические признаки: короткий анамнез, быстрое нарастание симптомов, относительно редко наблюдается судорожный синдром. Если по данным МРТ нельзя исключить лимфому ЦНС, пациенту необходимо сначала выполнить СТБ.

После хирургического вмешательства с верификацией диагноза астроцитарной глиомы G III–IV показано продолжение лечения в виде ЛТ и ХТ (рис. 1). Молекулярно-генетические факторы, определяющие прогноз — IDH-1,2 мутации, метилирование гена MGMT, коделеция 1p/19q (все — благоприятные).

Для пациентов с глиобластомой режимом выбора послеоперационного лечения является ХЛТ с ежедневным приёмом темозоломида (75 мг/м²) (в те-

чение всего курса ЛТ — 30 фракций по 2 Гр на фракцию), с последующими 6–10 курсами темозоломида 5/23 (см. раздел 4).

Проведение ЛТ (30 фракций по 2 Гр на фракцию) показано для пациентов с анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой.

При первом контроле после комбинированной ХЛТ глиомы (в течение 1 мес. после окончания ЛТ) можно наблюдать феномен псевдопрогрессии: увеличение контрастируемой части опухоли при отсутствии нарастания неврологических симптомов на фоне стабильных доз ГКС. В таком случае рекомендован МРТ-контроль через 1–3 мес. (то есть через 2–3 мес. после завершения ЛТ) с целью окончательной оценки динамики болезни.

ХТ (режим PCV или монотерапия ломустинном или темозоломидом) должна быть назначена после ЛТ большим анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой (см. раздел 4).

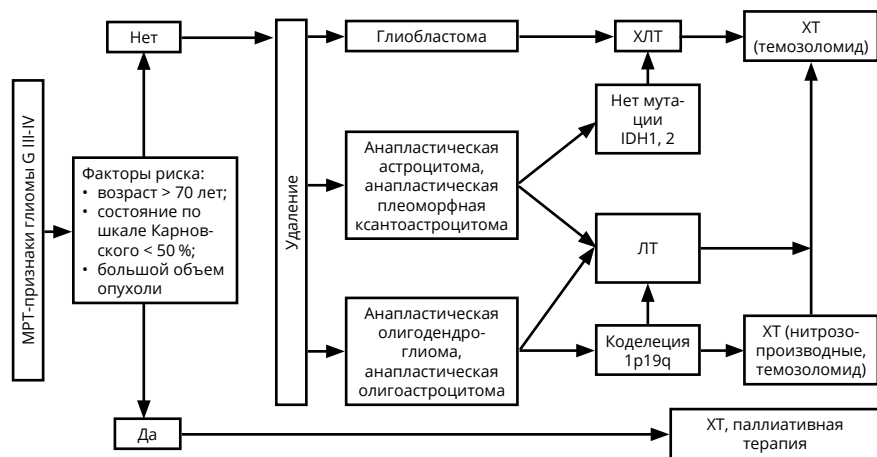


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения злокачественных глиом G III–IV.

При коделеции 1р/19q у больных анапластической олигоастроцитомой и анапластической олигодендроглиомой в послеоперационном периоде могут быть назначены как ЛТ, так и ХТ (режим PCV или монотерапия темозоломидом 5/23). В случае полного ответа на химиотерапию ЛТ может быть отложена до рецидива заболевания.

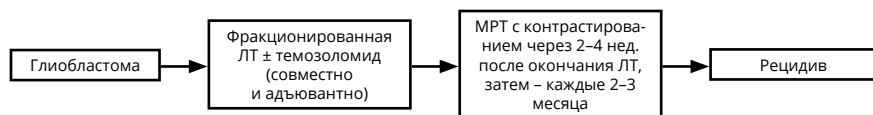
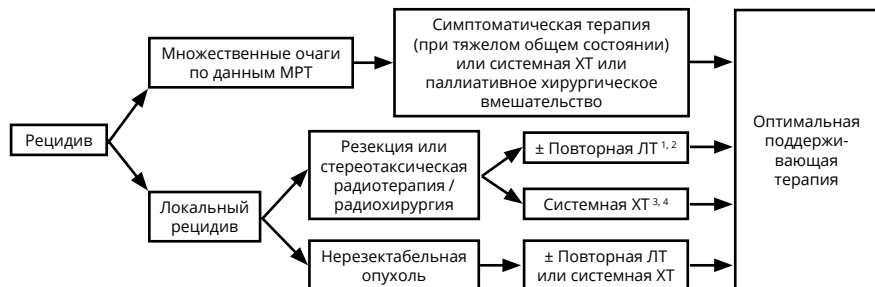


Рисунок 2. Рекомендуемая схема химиолучевой терапии с темозоломидом.

Методами лечения рецидивов глиом являются повторное хирургическое вмешательство, системная ХТ, повторная ЛТ и паллиативная терапия. Показания к назначению любого из этих методов лечения должны обсуждаться мультидисциплинарно. В некоторых случаях может быть предложена повторная ЛТ (если с момента предшествующей ЛТ прошло не менее 8 мес.). При небольших локальных рецидивах могут рассматриваться радиохирургические методики или гипофракционированная ЛТ.



¹ См. раздел 3.2.

² Необходима МР-спектроскопия, МР-КТ перфузия, ПЭТ (с метионином) для исключения лучевого некроза, особенно, если интервал от первой ЛТ 18 мес.

³ При анапластической олигодендроглиоме и анапластической олигоastroцитоме предпочтительна ХТ.

⁴ Ответ после двух последовательных неэффективных режимов ХТ маловероятен.

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов злокачественных глиом.

В качестве ХТ рецидивов анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей G III показано назначение темозоломида (если ранее не использовался или, если использовался, но был достаточно длительный — не менее 6 мес. — контроль болезни). Нитрозопроизводные могут также быть назначены, если они не использовались ранее. При олигодендроглиоме и анапластических олигоastroцитоме стратегия зависит от использованной ранее схемы лечения. В случае применения радиотерапии назначается ХТ PCV; если использовались радиотерапия и химиотерапия PCV, то предпочтение отдаётся ХТ темозоломидом. В случае первичной ХТ с использованием режима PCV, прежде всего, должна обсуждаться радиотерапия. Если радиотерапия

не проводилась, то пациентам пожилого возраста, с обширным опухолевым поражением может быть предложена II линия ХТ (например, темозоломид после PCV).

3.3.2. Глиомы низкой степени злокачественности (G I–II)

3.3.2.1. Астроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома G II

Предоперационный диагноз глиомы G II основан на МРТ-признаках (гиподенсивная в T1 режиме, гиперденсивная в режимах T2 и FLAIR, не накапливает контраст) и клинических проявлениях (длительный анамнез, часто — судорожный синдром, медленное нарастание симптомов). Для олигодендроглиомы и олигоастроцитомы характерно наличие кальцинатов на КТ. Послеоперационное лечение (ЛТ, ХТ) зависит от радикальности удаления и/или факторов риска (рис. 4). Коделеция 1p/19q и IDH-1,2-мутации — прогностически благоприятные факторы.

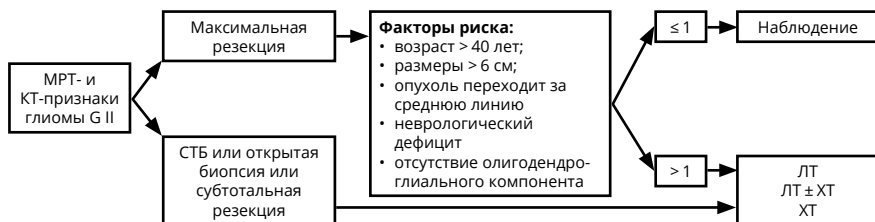


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения глиом G II.

В случае полной резекции опухоли и при наличии не более одного фактора риска показано наблюдение: МРТ 1 раз в 3–6 мес. или при нарастании симптомов (см. раздел 6 «Наблюдение»). При неполном удалении/биопсии опухоли или при наличии более одного фактора риска показано назначение ЛТ и/или ХТ.

Пациентам пожилого возраста (старше 70 лет) с обширными опухолями ЛТ может не проводиться (назначается монотерапия темозоломидом 5/23). Вопрос о назначении ЛТ и ХТ ослабленным пациентам (с низким индексом Карновского и/или с признаками внутричерепной гипертензии), большой распространённостью опухоли, решается индивидуально.

После окончания курса ЛТ должны быть назначены контрольные МРТ (через 2–4 нед. после окончания ЛТ, а затем каждые 2–3 месяца в течение 2–3 лет).

3.3.2.2. Плеоморфная ксантоастроцитома G II

Плеоморфная ксантоастроцитома на МРТ — как правило, кистозная, хорошо отграниченная от окружающего мозгового вещества опухоль, солидная часть которой интенсивно накапливает контраст и расположена асимметрично относительно кисты. Показано удаление опухоли. Адъювантная терапия не требуется. Следует указать, что в классификацию 2016 г. внесено понятие «ана-

пластическая плеоморфная ксантоастроцитомы G III». Лечение этой опухоли осуществляется по принципам лечения злокачественных глиом. Дополнительно определяется BRAF мутация (в случаях выявления может быть назначена терапия вемурафенибом или дабрафенибом).

3.3.2.3. Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы

Чаще всего является одним из проявлений туберозного склероза (болезни Бурневилля). На МРТ представлена солидной опухолью, расположенной чаще всего 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. Стандартом лечения этих опухолей является оптимальное (тотальное) удаление. Больным с диффузным поражением показано лечение эверолимусом.

3.3.2.4. Пилоидная астроцитомы G I

Обычно встречается в детском возрасте и у молодых взрослых. Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление (при условии операбельности опухоли). Обязательным является выполнение МРТ в послеоперационном периоде для оценки радикальности операции. В случае радикального удаления опухоли больному показано наблюдение. В случае остаточной опухоли показана ЛТ.

3.3.2.5. Глиоматоз головного мозга

Глиоматоз мозга — это диффузное поражение глиомой структур головного мозга (более 3-х анатомических областей больших полушарий, обычно с переходом через мозолистое тело и с перивентрикулярным распространением). Показана верификация диагноза путём СТБ, так как от гистологического диагноза может зависеть выбор лечебной тактики (например, при олигодендроглиальных опухолях, как обычно, показано определение коделеции 1p/19q, при её выявлении — назначение ХТ на основе нитрозопроизводных). Могут рассматриваться три подхода: наблюдение (если у больного нет клинических симптомов заболевания), ХТ (PCV/ломустин/темозолomid) и ЛТ головного мозга в зависимости от клинической ситуации, данных нейровизуализации, морфологии, ИГХ и молекулярно-генетических маркёров и мнения специалистов.

3.3.2.6. Глиомы ствола головного мозга

При узловых формах опухолей ствола мозга, экзофитном характере роста, т.е. при МР-признаках полной или частичной отграниченности от структур ствола (например, при пилоидной астроцитоме) показано удаление опухоли (или открытая биопсия). Далее, в зависимости от гистологического диагноза, возраста и радикальности удаления назначаются ЛТ и/или ХТ. При диффузном характере роста опухолей ствола (например, при диффузной глиоме моста — «диффузной понтинной

глиоме») показано использование ЛТ и ХТ без обязательной верификации. При ювенильных глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (в случае прогрессирования опухоли рассматривается вопрос об удалении с последующей ЛТ).

3.3.3. Эпендимомы

Редкие опухоли, возникающие из эпендимы головного мозга (чаще располагаются в пределах желудочковой системы, реже — экстравентрикулярно) или спинного мозга, примерно одинаково часто встречаются у детей и у взрослых. Приблизительно в половине случаев на КТ и МРТ выявляются признаки мелких кальцинатов. Хорошо накапливают контрастное вещество, чаще — неомогенно. По классификации ВОЗ 2016 г. выделяют эпендимому (G II) и анапластическую эпендимому (G III).

Ведущую роль в лечении эпендимомы играет хирургическое удаление опухоли. Поэтому при выполнении операции следует стремиться к максимальной резекции опухоли. 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.



Рисунок 5. Рекомендуемая схема лечения эпендимом.

В случае выполнения максимальной резекции эпендимомы рекомендовано наблюдение (при отсутствии признаков метастазирования в виде наличия клеток опухоли в ликворе или спинальных метастазов на МРТ спинного мозга с контрастом). При невозможности радикальной операции или наличии резидуальной опухоли после хирургического вмешательства, адъювантным методом лечения является ЛТ, объём которой определяется радикальностью операции и выявленной распространённостью опухоли (рис. 5). ХТ может использоваться в случаях рецидива эпендимомы (рис. 6). Режимы ХТ при эпендиоммах указаны в разделе 4.



¹ Объем ЛТ зависит от объема предшествующей ЛТ, распространенности опухоли и времени, прошедшего с момента предшествовавшей ЛТ.

Рисунок 6. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива эпендимомы.

Контрольные обследования (МРТ с контрастированием и клиническое обследование) осуществляются не реже 1 раза в 3 мес. на протяжении первого года наблюдения, затем при отсутствии данных за прогрессирование — не реже 1 раза в 6 мес. В случае прогрессирования в виде солитарного очага рассматривается вопрос о повторной операции или, при небольших размерах рецидива, о радиохирургическом лечении.

3.3.4. Первичная лимфома ЦНС

Относительно редкая опухоль ЦНС (5–7% от всех первичных опухолей ЦНС), относящаяся, согласно онкогематологическим классификациям, к редким формам неходжкинских экстранодалных лимфом. Морфологически более, чем в 90% случаев представлена диффузной В-клеточной лимфомой. Различают лимфомы ЦНС у иммунокомпетентных пациентов и ВИЧ-ассоциированные лимфомы. У 15–20% больных с первичными лимфомами ЦНС выявляется поражение опухолью стекловидного тела глаза.

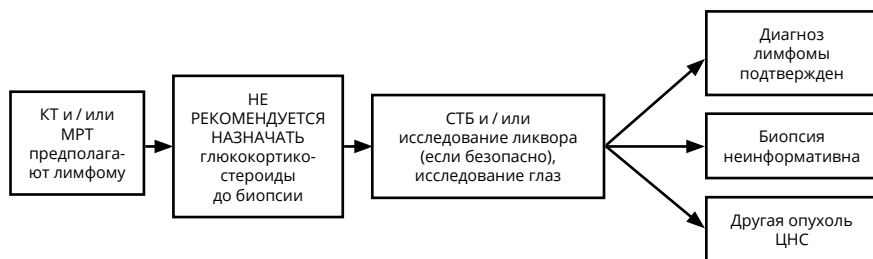


Рисунок 7. Рекомендуемый алгоритм диагностики первичной лимфомы ЦНС.

Методом выбора в установлении диагноза лимфомы ЦНС является СТБ. Прямая операция с целью верификации диагноза выполняется при локализации опухоли в опасных для выполнения СТБ областях мозга (например, мосто-мозжечковый угол, четвёртый желудочек, небольшая опухоль в проекции третьего желудочка и т.п.) или с целью разрешения угрожающих жизни

состояний, обусловленных большим объёмом опухоли. После установления диагноза «первичная лимфома ЦНС» больной должен быть направлен в онкогематологический стационар для продолжения лечения. При общем состоянии по шкале Карновского >50%, сохранной функции печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора является ХТ на основе высокодозного метотрексата (3–8 г/м², см. раздел 4). Данное лечение возможно только в условиях гематологического или химиотерапевтического стационара, располагающего возможностью контролировать уровень метотрексата в крови (рис. 8). У пациентов молодого возраста (до 50 лет) должен рассматриваться метод высокодозной ХТ (на основе метотрексата) с пересадкой стволовых клеток крови. В случае полной ремиссии заболевания, сохраняющейся в течение года от момента верификации диагноза, пациент может быть оставлен под наблюдением. В случае неполного ответа показана ЛТ всего головного мозга в дозе 36 Гр (20 фракций по 1,8 Гр) с последующим проведением МРТ головы с в/в контрастированием и при необходимости — добавлением boost до СОД 45 Гр на сохраняющийся очаг накопления контрастного вещества. При лимфоме глаза показано дополнение лечения интравитриальным введением метотрексата и /или ЛТ поражённого глазного яблока (20 фракций по 1,8 Гр).

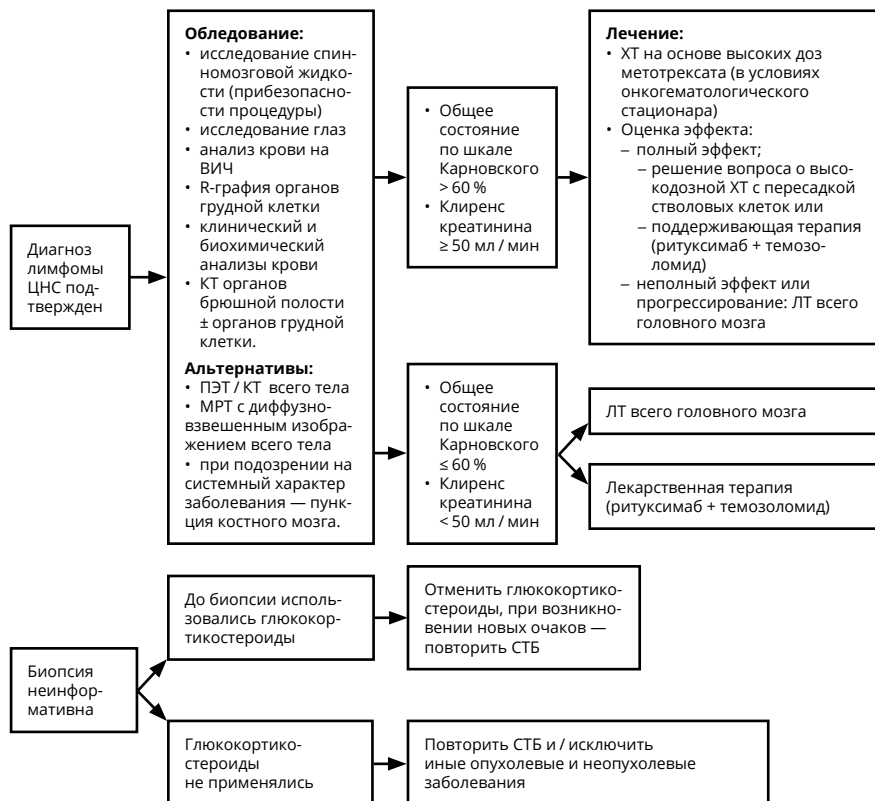


Рисунок 8. Рекомендуемый алгоритм лечения первичной лимфомы ЦНС.

При рецидивах лимфомы ЦНС решение о методе лечения принимается исходя из нескольких параметров: времени с момента первичной верификации, продолжительности ремиссии, общего состояния больного, распространённости опухоли на момент рецидива (рис. 9).

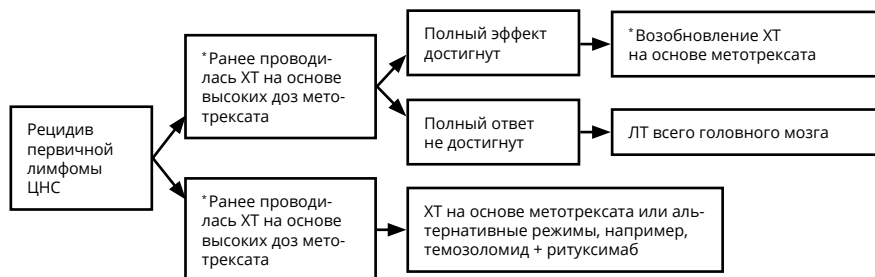


Рисунок 9. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидива первичной лимфомы ЦНС.

3.3.5. Первичные герминогенные (герминативно-клеточные) опухоли ЦНС

Редкая группа первичных опухолей ЦНС (0,9% от всех первичных опухолей ЦНС), встречается в основном в детском и молодом возрасте (медиана возраста на момент установления диагноза — примерно 17 лет), преобладает у лиц мужского пола (в соотношении м/ж 7:1). Гистологически все разновидности этих опухолей идентичны аналогичным семиночным и несеминочным опухолям яичка и яичника. Самой частой локализацией первичных герминативно-клеточных опухолей ЦНС является пинеальная область, что обуславливает две типичные группы симптомов: окклюзионно-гидроцефальный синдром и глазодвигательные нарушения. Поскольку негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС характеризуются повышением в плазме крови опухолевых маркёров (АФП и/или β -ХГЧ), при подозрении на данные опухоли обязательно выполнение анализов крови на данные маркёры. Более того, при выявлении клинически значимого повышения одного или обоих маркёров (ХГЧ — более $5 \times$ ВГН, АФП — более $2 \times$ ВГН) лечение начинают без гистологической верификации опухоли с ХТ. По клиническому течению, формирующему подходы к лечению, разделяют герминому (устоялся также термин «чистая герминома» ЦНС) и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли. При нормальных уровнях маркёров показана верификация диагноза. В соответствии с Морфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. выделяют следующие морфологические типы первичных герминативно-клеточных опухолей ЦНС:

- герминома;
- эмбриональная карцинома;
- опухоль желточного мешка;
- хориокарцинома;
- тератома:
 - зрелая;
 - незрелая;
 - тератома со злокачественной трансформацией;
- смешанные герминативно-клеточные опухоли.

Помимо маркёров, для полноценной диагностики данной группы опухолей необходимо выполнение МРТ с контрастированием всего головного и спинного мозга. Как и при первичной лимфоме ЦНС, при первичной герминоме ЦНС хирургическое удаление не улучшает прогноз, поэтому СТБ, эндоскопическая или открытая биопсия опухоли предпочтительнее удаления.

3.3.5.1. Первичная («чистая») герминома ЦНС

Современный подход к лечению заключается в ХТ в режиме EP (цисплатин + этопозид) (см. раздел 4) с последующим облучением желудочковой системы головного мозга СОД 24 Гр (при отсутствии данных за метастазирование по оболочкам спинного мозга). Поражение хиазмально-селлярной области требует выполнения анализов крови на гормоны гипофиза на всех этапах лечения с участием эндокринолога (лучше — нейроэндокринолога). Краткий алгоритм лечения больных с первичной герминомой ЦНС:

- дооперационное обследование:
 - МРТ головного и спинного мозга с контрастированием;
 - кровь на опухолевые маркёры (АФП, β -ХГЧ) — должны быть в пределах нормы;
 - обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- СТБ или прямая биопсия для верификации диагноза (при необходимости — решение вопроса о ликворошунтирующей операции);
- ХТ по схеме EP (цисплатин + этопозид) — каждые 21 день;
 - после 2 курсов — контрольная МРТ головного и спинного мозга с контрастированием;
 - после 4 курсов — повторный контроль: МРТ головного и спинного мозга с контрастированием; при полном или «почти полном» эффекте — ЛТ в объёме облучения всей желудочковой системы (до уровня С2 шейного позвонка): РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 24 Гр; в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего — зрелую тератому) до ЛТ решается вопрос об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 мес. в течение первого года наблюдения, затем — каждые 6 мес. в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологических симптомов.

Эффективность такого лечения достигает 90% для 5-летней и 10-летней безрецидивной выживаемости, поэтому у фертильных пациентов мужского пола до начала лечения целесообразно решение вопроса о криоконсервации спермы.

3.3.5.2. Первичные негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС

Ещё более редкая, чем первичная герминома ЦНС, группа опухолей, неоднородная по спектру морфологических форм (эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератома (незрелая, тератома

со злокачественной трансформацией)), с менее благоприятным по сравнению с «чистой» герминомой прогнозом.

Краткий алгоритм лечения больных с первичными негерминогенными герминативно-клеточными опухолями ЦНС:

- дооперационное обследование:
 - МРТ головного и спинного мозга с контрастированием;
 - кровь на опухолевые маркёры (АФП, β -ХГЧ) — как правило, повышены;
 - обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- ХТ по схеме «цисплатин + ифосфамид + этопозид» каждые 21 день;
 - после 2 курсов — контрольная МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, контроль опухолевых маркёров;
 - после 4 курсов — повторный контроль: МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, контроль опухолевых маркёров; при полном или почти полном ответе – ЛТ в объёме краниоспинального облучения: РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 36 Гр; в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего — одну из разновидностей тератомы) — до ЛТ необходимо обсудить вопрос об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 мес. (+ контроль опухолевых маркёров) в течение первых 2 лет наблюдения, затем — каждые 6 мес. в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологических симптомов.

5-летняя безрецидивная выживаемость при таком режиме лечения составляет 60–70%.

До начала ХТ — решение вопроса о криоконсервации спермы.

3.4. Режимы лекарственной терапии первичных опухолей ЦНС

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии различных вариантов первичных опухолей ЦНС представлены в табл. 1, 2, 3.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии глиом G II–IV

| |
|---|
| PCV: ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 70 мг/м ² внутрь в дни 8–21-й дни, каждые 6 нед. |
| Ломустин 110 мг/м ² внутрь в 1-й день, каждые 6 нед. |
| Темозоломид 150–200 мг/м ² в 1–5-й дни, каждые 4 нед. (5/23) |
| Темозоломид (в составе ХЛТ) 75 мг/м ² ежедневно в течение ЛТ (30 фракций по 2 Гр) |
| Темозоломид 150 мг/м ² в 1–5-й дни + цисплатин 80 мг/м ² (или карбоплатин АУС 3) в/в в 1-й день, каждые 4 нед. |
| Темозоломид 100 мг/м ² в 1–8-й и 15–22-й дни, каждые 4 нед. (7/7) |
| Иринотекан 200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, каждые 4 нед. |
| Ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й, 15-й и 29-й дни, каждые 6 нед. |

| |
|---|
| Ломустин 40 мг внутрь в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 6 нед. |
| Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в каждые 2 нед. |

Таблица 2. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первичной лимфомы головного мозга

| |
|---|
| Метотрексат 3–8 г/м ² в/в в 1-й день (+ кальция фолинат 0,5 мг/кг в/в каждые 6 часов, начиная через 24 часа после введения метотрексата и под контролем снижения его концентрации в крови) + дексаметазон 8 мг/сут. в 1–3-й дни, каждые 3 нед.; проводится только в стационарных условиях онкогематологического отделения или отделения химиотерапии |
| Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в каждые 3 нед. |
| Темозоломид 150–200 мг/м ² в 1–5-й дни каждые 4 нед. + ритуксимаб 375 мг/м ² в/в каждые 3 нед. |

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первичных герминогенных опухолей ЦНС, эпендимомы, медуллобластомы, пинеобластомы

| |
|---|
| Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни, каждые 3 нед. |
| Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² (+ месна) в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни, каждые 3–4 нед. (в зависимости от переносимости) |
| Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в 1–4-й дни + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 4-й день, каждые 4–6 нед., всего 6 курсов лечения |

4. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

4.1. Кортикостероидная и дегидратационная терапия

Основными противоотечными препаратами у больных с опухолями ЦНС являются ГКС (дексаметазон, преднизолон и др.). Они показаны при нарастающем неврологическом дефиците и признаках отёка мозга (головная боль, спутанность сознания). При подозрении на лимфому использование ГКС до гистологической верификации не рекомендуется за исключением ситуаций, когда отёк и дислокация головного мозга угрожают жизни больного. Интенсивность терапии зависит от выраженности симптомов; подбирается минимальная необходимая доза. После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозы вплоть до полной отмены при отсутствии возобновления симптомов. Одновременно необходимо использовать гастропротекторы (H₂-гистаминные блокаторы или блокаторы протонной помпы). Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) используются при выраженном отёке и дислокации мозга в комплексе с ГКС в условиях отделений интенсивной терапии.

4.2. Противосудорожная терапия

Антиконвульсанты назначаются при наличии судорожного синдрома (в т.ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности по данным ЭЭГ. При планировании ХТ желательное использование антиконвульсантов, не обладающих гепатотоксичностью (вальпроат натрия, ламотриджин, леветирацетам; нежелательно использование карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и др.). Профилактическое применение антиконвульсантов в отсутствие приступов необязательно.

4.3. Обезболивающая терапия

Головная боль при опухолях головного мозга купируется преимущественно ГКС терапией, но важно, чтобы при подозрении на первичную лимфому ЦНС кортикостероиды не назначались до верификации диагноза. При нейропатических болях требуется консультация невролога и /или психиатра. В остальных случаях используются НПВС, трамадол. Рекомендуется отмена НПВС за 5–7 суток до операции для снижения риска периперационного кровотечения или контроль гемостаза с использованием тромбоэластограммы. При болевом синдроме, обусловленном поражением спинного мозга и /или позвоночника, показано применение наркотических препаратов (промедол, фентанил и др.).

4.4. Коррекция гемостаза

В периперационном периоде для предупреждения ТЭЛА, начиная с третьих суток после операции, назначаются низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.). При постоянном использовании пациентами антикоагулянтов /антиагрегантов (варфарин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, фениндион, аценокумарол и т.п.) показан перевод на низкомолекулярные гепарины (под контролем тромбоэластограммы) не менее, чем за 7 суток до операции с последующей отменой гепаринов за 12–24 часа до операции и восстановлением через 1–2 суток. При выявлении в процессе лекарственной терапии тромбозов вен нижних конечностей определяют необходимость установки каво-фильтра, назначается терапия прямыми антикоагулянтами, противоопухолевая лекарственная терапия прекращается. По завершении приёма прямых антикоагулянтов лекарственную терапию опухоли можно возобновить, назначаются непрямые антикоагулянты на период 3–6 мес. с соблюдением осторожности при развитии тромбоцитопении.

5. НАБЛЮДЕНИЕ

Подразумевает регулярное выполнение МРТ головного мозга (в трёх проекциях в стандартных режимах — T1, T2, FLAIR, T1 + контраст); для отдельных патологий — также МРТ всех отделов спинного мозга с контрастированием. Оценка МР-данных должна производиться в соответствии с критериями эффективности лечения RANO. При глиомах G I-II МРТ выполняется каждые 6 мес., при глиомах G III-IV — каждые 3 мес.; при первичной лимфоме ЦНС — каждые 3–4 мес. При первичных герминативно-клеточных опухолях, эпендимоме, медуллобластоме, пинеобластоме МРТ головного мозга с контрастированием и МРТ всех отделов спинного мозга с контрастированием выполняется каждые 3 мес. в течение первых 2 лет наблюдения, затем — каждые 6 мес. в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год или при выявлении неврологических симптомов. У больных с первичными негерминогенными герминативно-клеточными опухолями регулярно проводится контроль опухолевых маркёров.