

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Цитирование:** Кобяков Г. Л., Абсалямова О. В., Аникеева О. Ю., Бекашев А. Х., Голанов А. В., Коновалов А. Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 55–79.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79

**Ключевые слова:** опухоли центральной нервной системы, химиотерапия.

## ДИАГНОСТИКА

### Минимальный объем обследований

- Осмотр невролога:
  - сбор анамнеза (включая историю эпилептических припадков);
  - оценка неврологического статуса (и функционального статуса по шкале Карновского);
  - направление на МРТ головного и/или спинного мозга.
- МРТ головного и/или спинного мозга:
  - МРТ головного мозга в трех проекциях (или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией) и 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 анализ крови;
  - биохимический анализ крови (электролиты, глюкоза, общий белок, альбумины, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин, мочевины, билирубин);
  - общий анализ мочи;
  - при показаниях (опухоль пинеальной области) – анализ крови на опухолевые маркеры: АФП,  $\beta$ -ХГЧ, ЛДГ;
  - анализ свертывающей системы крови.
- Осмотр терапевта (с оценкой соматического статуса).
- УЗИ вен нижних конечностей.

- Консультация нейрохирурга.
- Морфологический диагноз:
  - во всех случаях следует стремиться к гистологической верификации опухоли; диагноз формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. и включает в себя название опухоли с указанием степени злокачественности.

### **Оптимальный объем обследований**

- Осмотр невролога:
  - сбор анамнеза (включая историю эпилептических припадков);
  - оценка неврологического статуса (и функционального статуса по шкале Карновского);
  - направление на МРТ головного и/или спинного мозга.
- МРТ головного и/или спинного мозга:
  - МРТ головного мозга в трех проекциях (или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией) и в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 + контраст);
  - функциональная МРТ (фМРТ двигательных зон, речевых зон) и МР-трактография;
  - дополнительно может быть выполнена 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;
  - дополнительно может быть выполнена ПЭТ головного мозга с аминокислотами (метионином, тирозином);
  - в случаях, когда МРТ не может быть выполнена (например, при наличии кардиостимуляторов или ферромагнитных имплантов), выполняется КТ с контрастным усилением и без него;
  - КТ головного мозга выполняется также в дополнение к МРТ в случаях костных опухолей, при показаниях к выполнению КТ-перфузии, КТ-ангиографии.
- Осмотр офтальмолога (на предмет глазодвигательных, зрительных нарушений, а также для оценки признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне).
- ЭЭГ головного мозга.
- Анализы:
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови (электролиты, глюкоза, общий белок, альбумины, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинин, мочевины, билирубин);
  - общий анализ мочи;

- при показаниях (опухоль пинеальной области) – анализ крови на опухолевые маркеры: ХГЧ и АФП;
- анализ свертывающей системы крови (+ Д-димер).
- Осмотр терапевта (с оценкой соматического статуса).
- УЗИ вен нижних конечностей.
- Консультация нейрохирурга (в специализированном, хорошо оснащенном нейрохирургическом центре или отделении, где есть опыт лечения нейроонкологических пациентов);
  - в сложных случаях документы (или сам пациент) направляются для консультации в федеральный нейрохирургический центр;
  - желателен консилиум с участием нейрохирурга, рентгенолога, радиолога, онколога.
- Морфологический диагноз:
  - во всех случаях следует стремиться к гистологической верификации опухоли; диагноз формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. и включает в себя название опухоли с указанием степени злокачественности;
  - для уточнения прогноза при анапластической астроцитоме и глиобластоме дополнительно определяются мутация гена IDH-1 и метилирование гена MGMT, при олигодендроглиоме (Grade II-III) и олигоастроцитоме (grade II-III) – коделеция 1p/19q.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. см. в рекомендациях RUSSCO от 2014 г. или в изданиях «Стандарты, опции, рекомендации опухолей ЦНС» (Москва, 2013) или The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [Acta Neuropathol (2007) 114:97-109] – в свободном интернет-доступе.

## ЛЕЧЕНИЕ

Стандартными лечебными процедурами у больных с первичными опухолями ЦНС в настоящее время являются хирургия, радиотерапия, химиотерапия. В процессе лечения регулярно должен проводиться контроль его эффективности: МРТ с контрастным усилением и без него в трех 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 (см. приложение 2).

Другие методы лечения, не подтвержденные достаточно доказательными научными исследованиями (иммунотерапия, фотодинамическая терапия, иные подходы), могут быть предложены пациентам в рамках специально оформленных клинических исследований.

## Хирургия

Варианты хирургического вмешательства:

- стереотаксическая биопсия (СТБ);
- открытая биопсия;
- частичное удаление (debulking);
- тотальная резекция опухоли<sup>1</sup>.

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии и 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. В случае расположения опухоли вблизи и/или в проекции функционально важных зон мозга (двигательной и/или речевой) показана операция с электрофизиологическим интраоперационным контролем двигательных зон или в условиях интраоперационного пробуждения с определением речевых и двигательных зон. Для повышения радикальности удаления опухоли показано применение интраоперационной метаболической навигации с 5-аминолевулиновой кислотой.

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

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

---

<sup>1</sup> В случаях, когда это осуществимо (под тотальной резекцией понимается удаление более чем 90% опухоли).

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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.).

ЛТ может проводиться как на область опухоли (при глиомах), так и на пути метастазирования (например – краниоспинальное облучение в лечении медуллобластомы). Ранее применявшиеся гамма-аппараты в настоящее время вытесняются более современными линейными ускорителями, оснащенными техническими и программными средствами конформного облучения. Как правило, ЛТ применяется в режиме стандартного фракционирования (1 сеанс в день с разовой дозой около 1,8-2,2 Гр).

При злокачественных опухолях (Grade III-IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции, в ряде случаев комбинируя ее с химиотерапией (см. Химиотерапия).

При первом контроле (через 1 мес.) после комбинированного химиолучевого лечения глиобластомы можно наблюдать феномен псевдопрогрессии: увеличение контрастируемой части опухоли при отсутствии нарастания неврологической симптоматики и стабильных дозах кортикостероидов. В таком случае рекомендован МРТ-контроль через 1 мес. (суммарно 2-3 мес. после завершения лучевой терапии) с целью окончательной оценки динамики болезни.

Через месяцы и годы после проведения ЛТ возможно возникновение постлучевых повреждений вещества головного мозга, в том числе лучевого некроза. В таких ситуациях необходим анализ методики облучения (разовая и суммарная доза) и сопоставление объема облучения с данными МРТ до и после лучевого лечения. Для дифференциации постлучевых осложнений и рецидива опухоли целесообразно использование дополнительного к МРТ с контрастированием ПЭТ головного мозга с метионином (тирозином), МР-спектроскопии, КТ-перфузии и др.

## Лекарственная противоопухолевая терапия

### СХЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ТИПАМ

Показания к химиотерапии, точнее – к противоопухолевой лекарственной терапии, зависят от гистологического диагноза: глиальные опухоли, первичные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО – медуллобластома и супратенториальная ПНЭО), первичные герминогенные опухоли ЦНС, паренхиматозные опухоли шишковидной железы (пинеобластома и пинеоцитома с промежуточной дифференцировкой), хориоидкарцинома и др. Ниже приведены основные режимы химиотерапии первичных опухолей ЦНС.

## I. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ GRADE III-IV (А ТАКЖЕ ГЛИОМЫ GRADE IIIС ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ НАКОПЛЕНИЯ РФП ПО ДАННЫМ ПЭТ-КТ С МЕТИОНИНОМ/ТИРОЗИНОМ)

### I.1. Анапластическая астроцитома Grade III, олигодендроглиальные опухоли Grade III-IV

Базисный вариант (как правило, после лучевой терапии):

- PCV
  - ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> – день 1;
  - винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 8;
  - прокарбазин 70 мг/м<sup>2</sup> – дни 8-21;
  - курсы каждые 6 недель; 6 курсов лечения).

Возможные варианты:

- темозоломид (например, химиолучевая терапия с темозоломидом или режим 5/23 – см. ниже);
- фотемустин (110 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 8, 15 индукционного цикла, далее 1 раз в 3-5 недель, всего 6-8 инфузий).

### I.2. Глиобластома Grade IV

Базисный вариант:

- химиолучевая терапия с темозоломидом (75 мг/м<sup>2</sup> – во все дни лучевой терапии; затем 150-200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; каждые 28 дней; планируется от 6 курсов при полном ответе на лечение до 12 курсов и более при стабильном контроле опухоли);

Возможные варианты:

- темозоломид + цисплатин/карбоплатин (карбоплатин 3 AUC или цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> – день 1; темозоломид 150 – 200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; такие курсы каждые 4 недели; 6 курсов; режим можно использовать у больных с неоперабельными глиомами);
- фотемустин + цисплатин/карбоплатин + этопозид (карбоплатин 3 AUC или цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> – день 1; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-3; фотемустин 100 мг/м<sup>2</sup> – день 3; курсы каждые 6 недель; 6 курсов лечения).

Оптимальные варианты при рецидиве (глиобластомы, анапластической астроцитомы):

- бевацизумаб + иринотекан (бевацизумаб 5-10 мг/кг – дни 1, 15; иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 15; каждые 28 дней; планируется от 6 курсов; режим рекомендован для лечения больных с рецидивом глиобластомы или озлокачествившейся глиомы);

- бевацизумаб + ломустин (бевацизумаб 5-10 мг/кг – дни 1, 15; ломустин 90 мг/м<sup>2</sup>-1 раз в 6 недель; планируется от 6 курсов; режим рекомендован для лечения больных с рецидивом глиобластомы или озлокачествившейся глиомы);
- темозоломид 150-200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; курсы каждые 28 дней; планируется не менее 6 курсов; режим используется для лечения больных с рецидивом глиом Grade II-IV.

## 2. ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Базисный режим (проводится только в стационарных условиях гематологического отделения или опытного отделения химиотерапии):

- режимы на основе высоких доз метотрексата, например:
  - метотрексат 3-8 г/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели (+ сакцифинат кальция 0,5 мг/кг внутривенно, каждые 6 часов, начиная через 24 часа после введения метотрексата и под контролем снижения его концентрации в крови);
  - ритуксимаб 375 г/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели;
  - дексаметазон 8 мг/сутки – дни 1-3 каждого 21-дневного цикла.

Оптимальный режим при рецидиве первичной лимфомы (если прошло более 6 месяцев с момента полного ответа на лечение, возобновляется режим на основе метотрексата):

- темозоломид 150-200 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; курсы каждые 28 дней, планируется не менее 6 курсов;
- ритуксимаб – 375 г/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели.

## 3. ПЕРВИЧНЫЕ ГЕРМИНАТИВНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС

### 3.1. Первичная герминома ЦНС (а также хориодкарцинома)

- цисплатин + этопозид (цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-4; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-4; курсы повторяются каждые 21 день); 2 курса ХТ до лучевой терапии с облучением всего головного мозга СОД 24 Гр и 2 курса после ЛТ.

### 3.2. Негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС

- цисплатин + этопозид + ифосфамид (цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1-5; ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> – дни 1, 3, 5; курсы повторяются каждые 3-4 недели, в зависимости от картины крови); 3-4 курса ХТ (до нормализации опухолевых маркеров) с последующим решением вопроса об удалении остаточной опухоли и/или лучевой терапией с карниоспинальным облучением СОД 35 Гр, при необходимости – бустом до 54 Гр.

#### 4. МЕДУЛЛОБЛАСТОМА (А ТАКЖЕ ПИНЕОБЛАСТОМА)

- цисплатин + этопозид + циклофан (цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> – дни 1–4; этопозид 80 мг/м<sup>2</sup> – дни 1–4; циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> – день 4; курсы проводятся через 4–8 недель краниоспинального облучения и повторяются каждые 4–6 недель, всего 6 курсов лечения).

#### **Сопроводительная терапия**

Кортикостероидная и дегидратационная терапия. Основными противоотечными препаратами у больных с опухолями ЦНС являются кортикостероидные производные (дексаметазон, преднизолон и др.), а также салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол). Дозы и интенсивность противоотечной терапии определяются индивидуально на основании клинической симптоматики и данных нейровизуализации (КТ или МРТ). Параллельно с назначением кортикостероидов для профилактики возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта необходимо использование H<sub>2</sub>-гистаминных блокаторов (циметидин, ранитидин, омепразол и др.). 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.

Противосудорожная терапия. Антиконвульсанты в до- и послеоперационном периоде назначаются в случаях наличия у пациентов судорожного синдрома (клинических событий) или признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ. У пациентов, которым предполагается проведение химиотерапии, желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (вальпроат натрия, ламотриджил, леветирацетам; нежелательно использование карбамазепина, дифенина, фенобарбитала и др.).

Обезболивающая терапия. Болеутоляющая терапия назначается симптоматически, главным образом используются нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол. В предоперационном периоде рекомендуется отмена нестероидных противовоспалительных препаратов за 5-7 суток до операции (для снижения риска паренхиматозного кровотечения из структур головного мозга в ближайшем послеоперационном периоде) или же контроль гемостаза с использованием тромбоэластограммы. Больным с болевым синдромом, обусловленным поражением спинного мозга и/или позвоночника, показано применение наркотических препаратов (промедол, фентанил и пр.).

Использование антикоагулянтов. В предоперационном периоде рекомендуется отмена нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе аспирин) за 5-7 суток до операции (для снижения риска паренхиматозного кровотечения из структур головного мозга в ближайшем послеоперационном периоде), а также контроль гемостаза с использованием тромбоэластограммы. При использовании



пациентами антикоагулянтов (варфарин, клопидогрел, фениндион, аценокумарол и т.п.) показано переведение 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 одни – двое суток. Для предупреждения ТЭЛА, начиная с третьих суток после операции, назначаются низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.).

### **ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ: СХЕМЫ И КОММЕНТАРИИ**

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

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. В случаях диффузного характера роста опухоли в проекции функционально важных зон, пожилого возраста пациента, неудовлетворительного неврологического и соматического статуса для получения гистологического диагноза выполняется стереотаксическая биопсия.

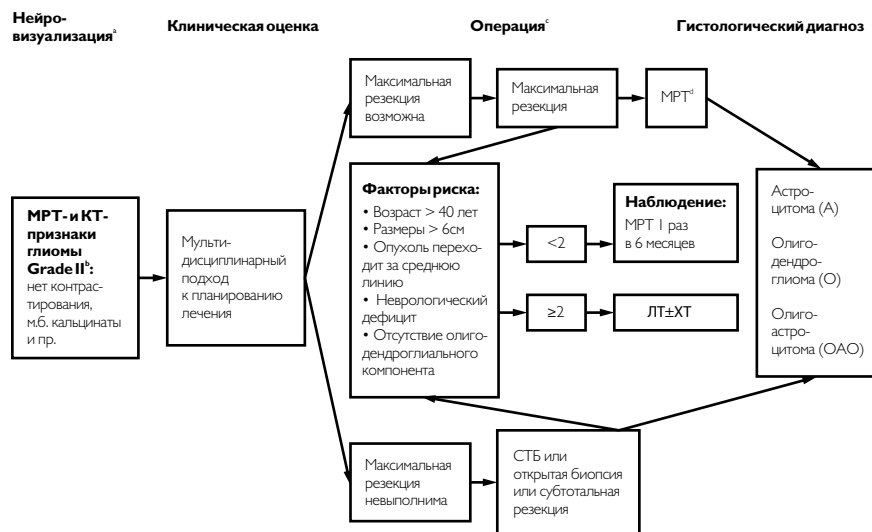
## **I. ГЛИОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GRADE I-II)**

У пациентов с глиомами II степени злокачественности длительное время могут наблюдаться минимальные симптомы проявления заболевания без явных 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 (< 70) 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 II основан на данных МРТ с контрастом: обычно гиподенсивная в режиме T1 и гиперденсивная в режиме T2 и FLAIR 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 накапливает его незначительно. При этом в клинической картине обычно 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 старших возрастных группах. По ПЭТ-КТ головного мозга с метионином – умеренная метаболическая активность (индекс накопления радиофармпрепарата – до 1,6-1,8). Данные характеристики типичны для глиом низкой степени злокачественности, за исключением пилоидной астроцитомы (см. ниже). Кроме того, в олигодендроглиальных опухолях Grade II также бывает весьма высоким индекс накопления РФП (2,0-3,5 и даже больше).

**Рисунок 1. Алгоритм лечения глиом Grade I-II.**



<sup>а</sup> См. принципы визуализации опухолей мозга.

<sup>б</sup> Сначала биопсия, если глиому следует дифференцировать с лимфомой ЦНС.

<sup>в</sup> См. принципы хирургического лечения опухолей ЦНС.

<sup>г</sup> Послеоперационная МРТ с Gd должна быть выполнена в течение 24-72 часов после операции.

Среди методов лечения глиом I-II степени рассматриваются следующие:

- удаление;
- лучевая терапия суммарной очаговой дозой от 50 до 54 Гр;

- химиотерапия (назначается при олигодендроглиоме и олигоастроцитоме, или при прогрессировании астроцитарных глиом, или при распространенном диффузном характере их роста).

Выбор тактики лечения основывается на критериях операбельности опухоли, определяемых 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. Если оптимальное удаление опухоли невозможно, даже при наличии прогностически неблагоприятных факторов проводится частичное удаление с последующей лучевой терапией и/или химиотерапией. Лучевая и ХТ назначаются только после гистологического подтверждения. При полном отсутствии прогностически неблагоприятных факторов в сочетании с операбельностью опухоли больному может быть предложено удаление опухоли с последующим наблюдением или только наблюдение.

## 2. РЕДКИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ

Эти опухоли заслуживают отдельного внимания. К ним относятся: плеоморфная ксантоастроцитома, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома и пилоидная астроцитома.

### 2.1. 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.

### 2.2. Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома

Чаще всего является одним из проявлений туберозного склероза (болезни Бурневилля) (сочетается с характерными изменениями на глазном дне – множественными гамартомами сетчатки, гипопигментированными пятнами на теле, а также с покраснением и изменением кожи лица вокруг области носа по типу ангиофибром или опухолевидных фиброматозных очагов). 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. Нередко показанием к операции является окклюзионная гидроцефалия.

Стандартом лечения этих опухолей является оптимальное (тотальное) 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, а затем с меньшей периодичностью пациентам должна выполняться МРТ. При наличии признаков продолженного роста опухоли показана повторная операция и/или лучевая терапия и/или химиотерапия. У больных с туберозным склерозом тактика лечения зависит от скорости прогрессирования заболевания.

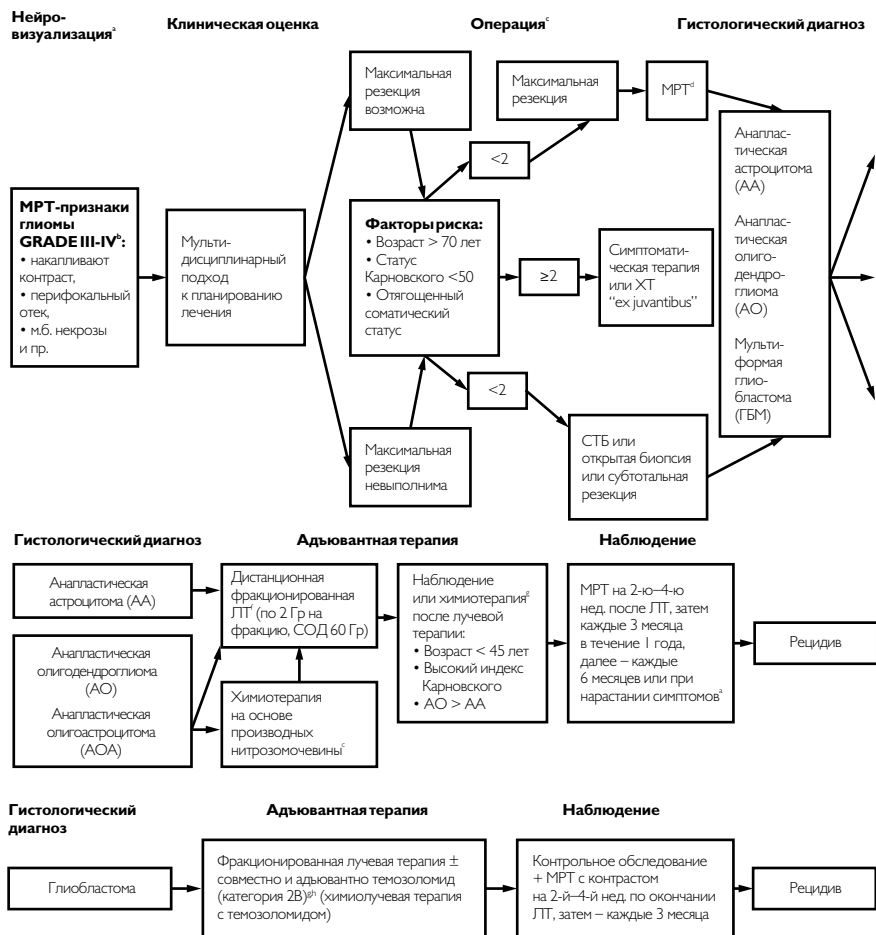
### **2.3. Пилоидная астроцитома**

Чаще встречаются в детском возрасте, но наблюдается также и у молодых взрослых, и редко – в пожилом возрасте. 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-режиме и гиперденсивная в T2-режиме опухоль, как правило, хорошо и равномерно накапливающая контрастное вещество, нередко с наличием кистозного компонента. Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление (при условии операбельности опухоли). В случае невозможности радикального удаления может быть выполнено неполное удаление опухоли с последующей лучевой терапией. 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. Лучевая терапия, радиохирургия и/или химиотерапия показаны при продолженном росте опухоли.

## **3. ГЛИОМЫ 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. Объем резекции должен быть подтвержден при помощи МРТ головного мозга с контрастом и без него в течение 72 часов или КТ головного мозга с контрастированием и без него. Если максимальная резекция опухоли сопряжена с высоким риском нарастания неврологической симптоматики, то есть фактически невыполнима, необходимо выполнить СТБ или открытую биопсию. Если по данным МРТ нельзя исключить лимфому ЦНС, пациенту необходимо сначала выполнить СТБ.

Рисунки 2, 3, 4. Алгоритмы лечения злокачественных глиом.



<sup>а</sup> См. принципы визуализации опухолей мозга.

<sup>б</sup> Сначала биопсия, если не исключен диагноз лимфомы ЦНС.

<sup>в</sup> См. принципы хирургического лечения опухолей ЦНС.

<sup>д</sup> Послеоперационная МРТ с Gd должна быть выполнена в течение 24-72 часов после операции.

<sup>е</sup> См. принципы лучевой терапии опухолей мозга.

<sup>г</sup> См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

<sup>з</sup> См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

<sup>ж</sup> Комбинирование препаратов может привести к усилению побочного действия или радиографическим изменениям.

После хирургического вмешательства с верификацией диагноза астроцитарной глиомы Grade III-IV показано продолжение лечения в виде лучевой терапии 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 темозоломида ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) в течение всего курса лучевой терапии (30 фракций по 2 Гр на фракцию) с последующими 6-10 курсами темозоломида (курс по  $150\text{-}200 \text{ мг/м}^2/\text{день}$  в течение 5 дней каждый месяц).

Для пациентов с глиобластомой, анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой лучевая терапия (30 фракций по 2 Гр на фракцию) является стандартом. Химиотерапия в режимах PCV или в виде монотерапии нитрозопроизводными (ломустин, фотемустин) должна быть назначена после лучевой терапии больным с анапластической астроцитомой

Поскольку олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома, особенно те, у которых подтверждена хромосомная коделеция 1p/19q, – химиочувствительные опухоли, при них в послеоперационном периоде может быть назначены как лучевая терапия, так и химиотерапия (PCV (ломустин, винкристин, прокарбазин)/монотерапия фотемустин). В случае полного ответа на химиотерапию лучевая терапия у пациентов такими опухолями может быть отложена в качестве резерва лечения при рецидиве.

У отдельных пациентов в пожилом возрасте с обширными опухолями лучевая терапия не проводится. Назначение лучевой и химиотерапии пациентам с низким индексом Карновского после операции решается индивидуально.

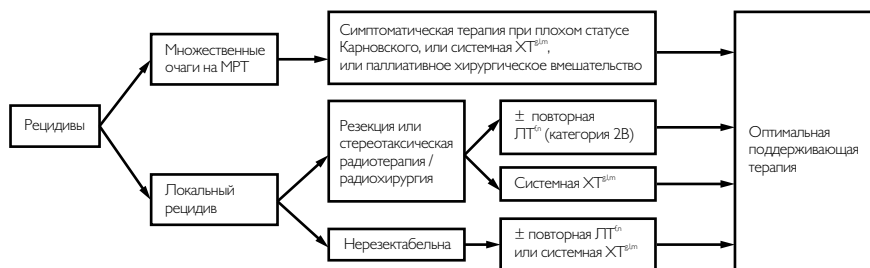
После окончания курса лучевой терапии пациентам должны быть назначены контрольные МРТ (на 2-й – 4-й неделе, а затем каждые 2-3 месяца в течение 2-3 лет).

Методами лечения больных с рецидивами глиом являются: повторная хирургия, системная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия. Показания к хирургии должны обсуждаться мультидисциплинарно. В некоторых случаях может быть предложено повторное облучение (если с момента лучевой терапии прошло не менее 8 месяцев). При небольших локальных рецидивах могут рассматриваться радиохирургия или гипофракционированная лучевая терапия.

В качестве химиотерапии у больных с рецидивами анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей Grade III показано назначение темозоломида (если ранее не использовался или если использовался, но был достаточно длительный – не менее 6 месяцев – контроль болезни без лечения).

**Рисунок 5. Алгоритм лечения рецидивов злокачественных глиом.**

**Рецидив глиом Grade III-IV**



<sup>a</sup> См. принципы лучевой терапии опухолей мозга.

<sup>b</sup> См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

<sup>k</sup> Необходима МР-спектроскопия, МР/КТ-перфузия, ПЭТ (с метионином) для исключения постлучевого некроза.

<sup>l</sup> Для АО и АОА предпочтительна ХТ темозоломидом или нитрозомочевинной в баовых режимах.

<sup>m</sup> Ответ после двух последовательных неудачных режимов ХТ маловероятен, особенно если интервал от первой ЛТ большой (больше 18 мес.).

Нитрозопроизводные могут также быть предложены, если они раньше не использовались. При ОДГ и анапластических ОА стратегия зависит от использованной ранее схемы лечения. В случае применения радиотерапии назначается химиотерапия PCV; если использовались радиотерапия и химиотерапия PCV, то предпочтение отдается химиотерапии темозоломидом. В случае первичного лечения только химиотерапией PCV прежде всего должна обсуждаться радиотерапия. Если радиотерапия не проводилась (главным образом, пациентам в пожилом возрасте, с обширными опухолями и др.), может быть предложена вторая линия химиотерапии (например, темозоломид после PCV).

### 3.1. Глиоматоз головного мозга.

При наличии у больного глиоматоза могут рассматриваться три 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. Показана также верификация диагноза путем СТБ, так как от гистологического диагноза может зависеть выбор лечебной тактики (например, при олигодендроглиальных опухолях, как обычно, показано определение коделеции 1p/19q, при ее выявлении – назначение химиотерапии на основе нитрозопроизводных).

### 3.2. 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 лечения в течение всей жизни человека. Другие (например, злокачественные глиомы моста) характеризуются, напротив, агрессивным течением с ограниченными возможностями специализированной помощи этим больным.

При узловых формах опухолей ствола мозга, экзофитном характере роста, вообще при МР-признаках полной или частичной отграниченности от структур ствола (например, при пилоидной астроцитоме) может осуществляться удаление опухоли (или открытая биопсия). Далее, в зависимости от гистологического диагноза, возраста и радикальности удаления назначается лучевая и/или химиотерапия. При диффузном характере роста опухолей ствола (например, при диффузной глиоме моста – «диффузной понтинной глиоме») показано использование лучевой и химиотерапии. При глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (далее в случае прогрессирования опухоли рассматривается вопрос об удалении с последующей лучевой терапией).

## 4. ЭПЕНДИМОМЫ

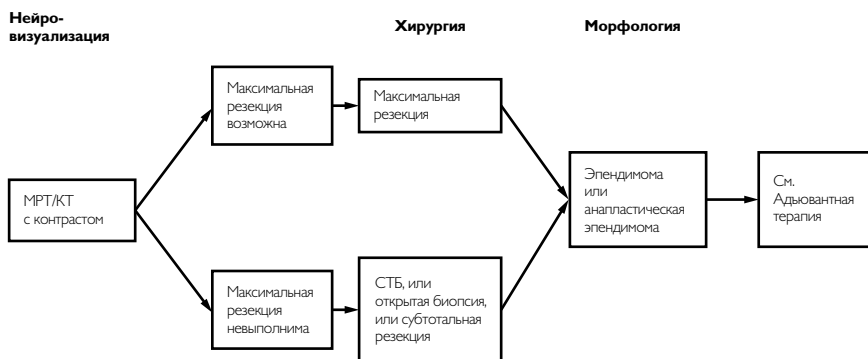
Эти редкие опухоли, гистологически возникающие из эпендимы головного или спинного мозга, примерно одинаково часто встречаются у детей и у взрослых.

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

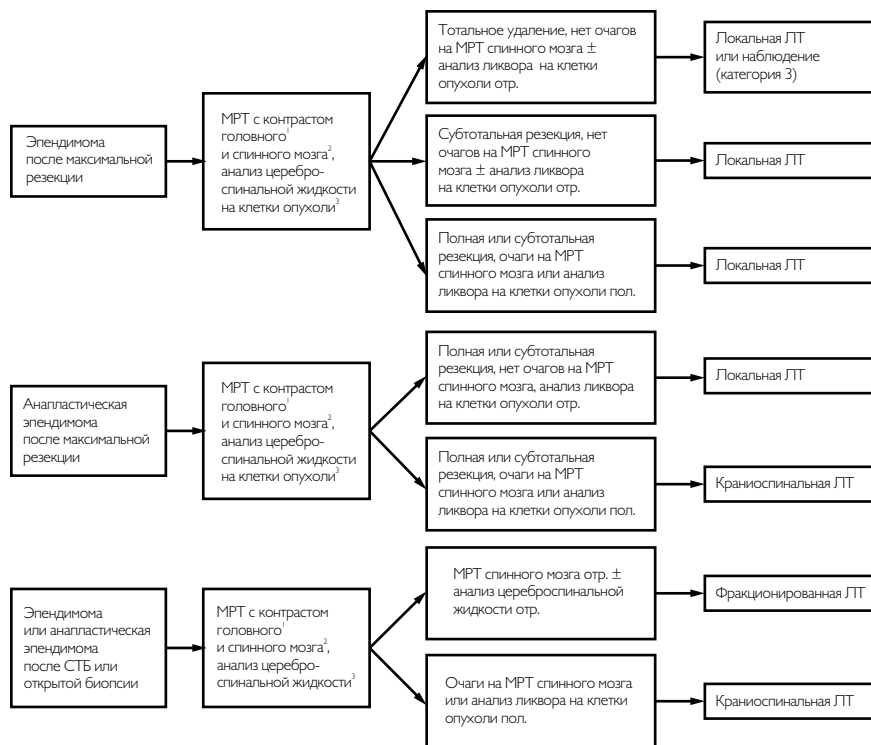
По классификации ВОЗ 2007 г. выделяют эпендимому (Grade II) и анапластическую эпендимому (Grade III).



**Рисунок 6. Схема лечения эпендимом (часть I).**



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 7. Схема адьювантного лечения эпендимом.**


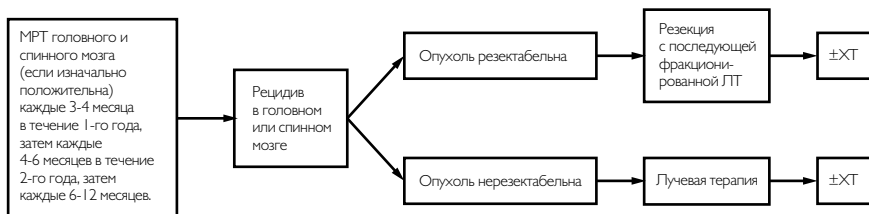
<sup>1</sup> В течение 24-72 часов после удаления опухоли.

<sup>2</sup> МРТ спинного мозга должно быть отсрочено на 2-3 недели с момента операции, чтобы избежать артефактов.

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

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.

**Рисунок 8. Схема лечения рецидива эпендимомы.**



Химиотерапия может использоваться в случаях рецидива эпендимомы.

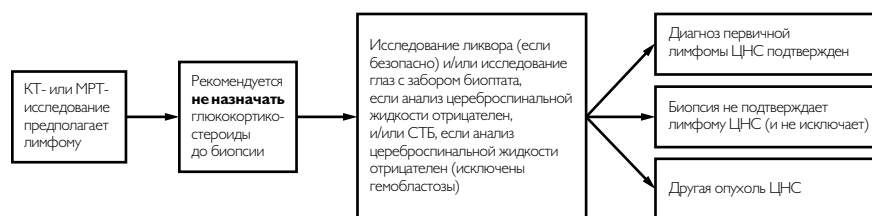
Режимы химиотерапии при эпендимоме следующие:

- цисплатин + этопозид,
- прокарбазин в монотерапии (21 день приема в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>, затем 7 дней перерыв и возобновление курса),
- темозоломид (либо стандартный 5-дневный режим каждые 28 дней, либо 7 дней приема в дозе 75мг/м<sup>2</sup>, 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, о радиохирургии.

## 5. ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС (ПЛЦНС)

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 В-клеточным вариантом. Различают лимфомы ЦНС у иммунокомпетентных пациентов и ВИЧ-ассоциированные лимфомы. Примерно у 10-15% больных с ПЛЦНС выявляется поражение опухолью стекловидного тела глаза.

**Рисунок 9. Схема диагностики первичной лимфомы ЦНС.**


Методом выбора в установлении диагноза лимфомы ЦНС является СТБ. 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.

После установления диагноза «лимфома ЦНС» больной должен быть направлен к гематологам (онкологам) для продолжения лечения. При индексе Карновского > 50, сохраненных функциях печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора лечения является использование химиотерапии на основе высокодозного метотрексата (3-8 г/м<sup>2</sup>, см. выше). Данное лечение возможно только в стационарном режиме в условиях гематологического отделения или в стационаре химиотерапии с обязательным контролем уровня метотрексата в крови после его введения.

В случае достижения полной ремиссии заболевания после проведения химиотерапии в течение года от верификации диагноза пациент может быть оставлен под наблюдением.

В случае неполного ответа на лечение показано проведение лучевой терапии с облучением всего головного мозга в дозе 36 Гр (20 фракций по 1,8 Гр) с последующим проведением МРТ головы с к/у и при необходимости добавлением boost до СОД 45 Гр на сохраняющийся очаг контрастирования. При выявлении лимфомы глаза показано дополнение лечения интравитриальным введением метотрексата и/или лучевой терапией пораженного глазного яблока (20 фракций по 1,8 Гр).

Рисунок 10. Схема лечения первичной лимфомы ЦНС.

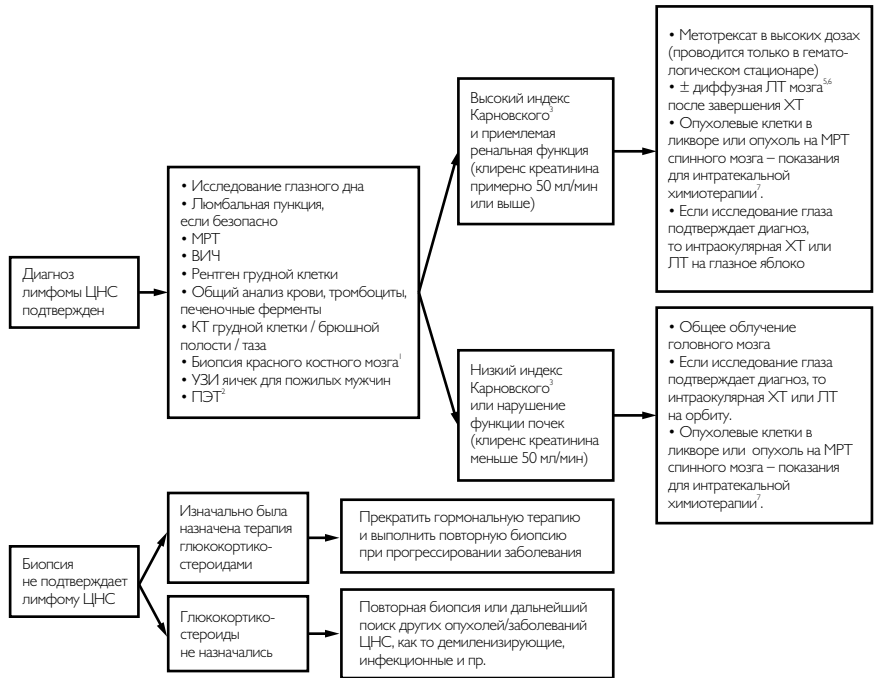
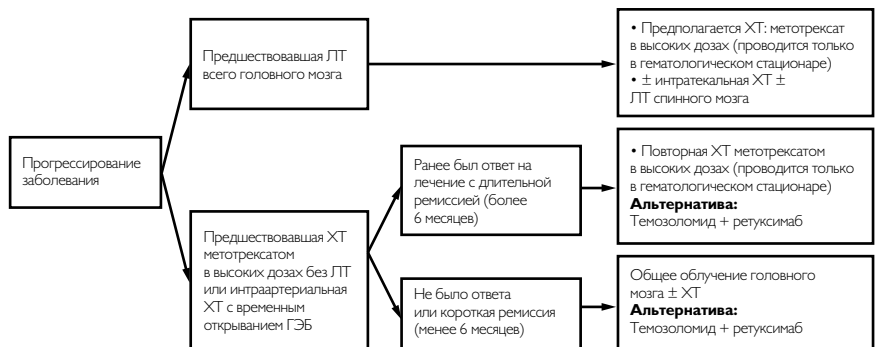


Рисунок 11. Схема лечения рецидива первичной лимфомы ЦНС.



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. рис. 11).

## 6. ПЕРВИЧНЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ (ГЕРМИНАТИВНО-КЛЕТОЧНЫЕ) ОПУХОЛИ ЦНС

Редкая группа первичных опухолей ЦНС (они составляют 0,9% от всех первичных опухолей ЦНС), встречается в основном в детском и молодом возрасте (медиана – примерно 20 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. В соответствии с Морфологической классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2007 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.

По клиническому течению, формирующему подходы к лечению, разделяют герминому (устоялся также термин «чистая герминома») и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли. 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 маркеров (альфа-фетопротеин, АФП, и/или -хорионический гонадотропин человеческий, -ХГЧ), при подозрении на данные опухоли обязательно выполнение анализов крови на данные маркеры. Более того, при выявлении клинически значимого повышения (ХГЧ – от 5 норм, АФП – более 2 норм) одного или обоих маркеров лечение начинают без гистологической верификации опухоли с химиотерапии (см. ниже). При нормальных уровнях маркеров показана верификация диагноза. Помимо маркеров, 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 или открытая биопсия опухоли предпочтительнее удаления.

### 6.1. Первичная («чистая») герминома ЦНС

После выполнения полноценного обследования и верификации диагноза начинается комбинированное лечение герминомы. Поскольку нередко эта опухоль либо локализуется в хиазмально-селлярной области, либо имеет бифокальную локализацию (хиазмально-селлярная + пинеальная), что приводит к несахарному диабету и другим гипофизарным нарушениям, а в части случаев – к зрительным нарушениям, в последние годы во многих центрах в мире лечение начинают с химиотерапии, а в последующем дополняют лучевой терапией в относительно невысоких дозах (краниальное облучение СОД 24 Гр). 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 маркеры (АФП, ХГЧ) – должны быть в пределах нормы;
  - обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- СТБ или прямая биопсия для верификации диагноза (при необходимости – решение вопроса о ликворшунтирующей операции);
- химиотерапия в режиме «цисплатин + этопозид» (см. выше) – 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 полном ответе на лечение – лучевая терапия в объеме 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 лучевой терапии решение вопроса об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, затем – 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики.

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

## 6.2. Первичные негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС

Еще более редкая, чем первичная герминома ЦНС, группа опухолей, внутри себя неоднородная (эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератома (незрелая, тератома со злокачественной трансформацией)), с худшим, 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 маркеры (АФП, ХГЧ) – как правило, повышены;
  - обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- химиотерапия в режиме «цисплатин + ифосфамид + этопозид» (см. выше)
  - каждые 21 день;
  - после 2 курсов – контрольная МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, контроль опухолевых маркеров;
  - после 4 курсов – повторный контроль: МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, контроль опухолевых маркеров; при полном или почти полном ответе на лечение – лучевая терапия в объеме карниоспинального облучения: РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 36 Гр; в случае подозрения на остаточную опухоль (вероятнее всего – одну из разновидностей тератомы) – до лучевой терапии решение вопроса об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 месяца (+ контроль опухолевых маркеров) в течение первых 2 лет наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем – 1 раз в год или при выявлении неврологической симптоматики.

Эффективность такого лечения достигает только 50-60% в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости. Решение вопроса о банке спермы (до начала химиотерапии) также предоставляется семье пациента для обсуждения.



**Приложение. Критерии оценки эффективности лечения опухолей ЦНС по RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology)**

Критерий	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
T1 + Gd (наличие очага)	Нет	↓	< 50% ↓ < 25% ↑	≥25% ↑ <sup>a</sup>
T2/FLAIR	Стаб. или ↓	Стаб. или ↓	Стаб. или ↓	↑ <sup>a</sup>
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Есть <sup>a</sup>
Кортикостероиды	Нет	Стаб. или ↓	Стаб. или ↓	NA
Клинический статус	Стаб. или ↑	Стаб. или ↑	Стаб. или ↑	↓ <sup>a</sup>
Необходимо для критерия	Все	Все	Все	Любой <sup>a</sup> (хотя бы 1)

<sup>a</sup> Наличие одного из этих событий достаточно для прогрессирования

Полный ответ:

- регресс всех измеряемых и неизменяемых контрастируемых очагов;
- стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR-режиме;
- отсутствие терапии кортикостероидами;
- неврологически – улучшение или стабилизация.

Частичный ответ:

- уменьшение суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов ≥ 50%;
- отсутствие прогрессии неизменяемых очагов;
- стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR-режиме;
- стабильные или уменьшающиеся дозы кортикостероидов;
- неврологически – улучшение или стабилизация.

Прогрессирование болезни:

- увеличение ≥ 25% суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов;
- значимое увеличение неконтрастируемых очагов в T2/FLAIR;
- появление новых очагов;
- стабильные или увеличивающиеся дозы кортикостероидов;
- нарастание неврологической симптоматики.

Остальные случаи расцениваются как стабилизация.