

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-64-84

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

ВВЕДЕНИЕ

Первичные опухоли ЦНС составляют около 2% от всех опухолей человека, или, по данным CBTRUS¹, – 21,4 случаев на 100 тыс. населения. Это разнородная группа опухолей (см. раздел 1), причем морфологический диагноз – основной фактор прогноза и дифференцированного подхода к лечению.

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 с опытом нейроонкологических операций.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ

В 2016 г. «Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС» вышла в новой редакции² (классификацию 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). Первичные опухоли ЦНС (ПО

¹ CBTRUS – Central Brain Tumor Register of the US, Neuro-Oncology 16: iv1 – iv63, 2014.

² Acta Neuropathol. 2016 Jun;131 (6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9.

ЦНС) – разнородная группа опухолей, включающая глиомы, менингиомы, невриномы, аденомы гипофиза, первичную лимфому ЦНС, первичные герминогенные опухоли ЦНС, опухоли паренхимы пинеальной железы, медуллобластому и пр.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Минимальный объем обследований

- Сбор анамнеза, оценка неврологического и соматического статуса, а также функционального статуса по шкале Карновского;
- МРТ головного и/или спинного мозга:
 - МРТ головного мозга в трех 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 свертывающей системы крови, ВИЧ, гепатиты;
 - при показаниях (опухоль пинеальной области) – анализ крови на опухолевые маркеры: АФП, β -ХГЧ, ЛДГ;
- УЗИ вен нижних конечностей;
- консультация нейрохирурга;
- осмотр офтальмолога (на предмет глазодвигательных, зрительных нарушений, а также для оценки признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне).

2.2. Оптимальный объем обследований

- В дополнение к вышеперечисленным:
 - функциональная МРТ (фМРТ двигательных зон, 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 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 головного мозга;
- консультация нейрохирурга (в специализированном, хорошо оснащенном нейрохирургическом центре или отделении, с опытом лечения нейроонкологических пациентов) при необходимости – в федеральном нейрохирургическом центре;

- желателен консилиум с участием нейрохирурга, рентгенолога, радиолога, онколога.

2.3. Морфологический диагноз:

- во всех случаях следует стремиться к гистологической верификации опухоли; диагноз формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. и включает в себя название опухоли с указанием степени злокачественности;
- для уточнения прогноза при анапластической астроцитоме и глиобластоме при возможности определяются мутация гена IDH-1 и метилирование гена MGMT, при олигодендроглиоме (Grade II–III) и олигоастроцитоме (grade II–III) – коделеция 1p/19q.

3. 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 RANO¹.

3.1. Хирургия

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной 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.

Стереотаксическая биопсия (СТБ) должна быть использована 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 опухолей ствола мозга), химиотерапия и/или

¹ См. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии 2015 г. URL: <http://www.rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/06.pdf>.

лучевая терапия могут планироваться на основании данных нейровизуализации и клинической картины по решению консилиума.

3.2. Лучевая терапия

Дистанционные методы лучевого лечения (лучевая терапия, ЛТ) являются основным компонентом лечения большинства пациентов с опухолями ЦНС.

Лучевое лечение используется у первичных больных, у пациентов после хирургического удаления/биопсии опухоли, 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 медуллобластомы), а также в качестве boost-терапии (дополнительное облучение опухоли/ложа опухоли). Золотым стандартом лучевого лечения является применение стереотаксической техники облучения, которая позволяет осуществить максимально безопасное подведение дозы на область опухоли с минимально возможной лучевой нагрузкой на здоровые ткани.

Применяются следующие режимы фракционирования.

- Режим стандартного фракционирования (1 сеанс в день с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 24–70 Гр). Данный режим лечения используется у пациентов с крупными и/или диффузно растущими опухолями различной гистологической природы (в основном глиомы grade I–IV, менингиомы, невриномы и пр.), а также при проведении облучения путей возможного метастазирования опухоли (медуллобластомы, герминомы, анапластические эпендимомы и пр.).
- Радиохирургическое лечение – одномоментное подведение высокой дозы (более 12 Гр) с использованием стереотаксической техники. Применяется у пациентов с небольшими опухолями (до 3 см в максимальном измерении), имеющими четкие границы, которые располагаются вдали от критических структур мозга. К таким опухолям относятся: некоторые глиомы (пилоидные астроцитомы, эпендимомы), менингиомы, невриномы, параганглиомы, аденомы гипофиза, параганглиомы, краниофарингиомы и пр.
- Режим гипофракционирования (РОД 3 и более Гр, количество сеансов – 2 и более, СОД 15 и более Гр), так же как и радиохирurgia, требует применения стереотаксической техники облучения. Данный режим, чаще всего используется у пациентов с опухолями, имеющими четкие 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. Режим гипофракционирования

может быть использован при лечении глиом, эпендимом, менингиом, аденом гипофиза и пр.

При лечении злокачественных опухолей (grade III–IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции, в ряде случаев комбинируя ее с химиотерапией (см. Химиотерапия). В лечении пациентов с доброкачественными образованиями для уточнения границ остаточной опухоли МРТ с контрастом (+/- ПЭТ головы с метионином) рекомендуется выполнять через 2–3 месяца после операции, когда регрессируют послеоперационные изменения.

При первом контроле (через 1 месяц) после комбинированного химиолучевого лечения глиомы можно наблюдать феномен псевдопрогрессии: увеличение контрастируемой части опухоли при отсутствии нарастания неврологической симптоматики и стабильных дозах кортикостероидов. В таком случае рекомендован МРТ-контроль через 1–3 месяца (суммарно 2–3 месяца 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 (РОД, СОД) 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.

3.3. Лекарственная противоопухолевая терапия в комплексном лечении первичных опухолей ЦНС

Показания и выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии зависят от гистологического диагноза: глиальные опухоли, медуллобластома, первичная лимфома ЦНС, первичные герминогенные опухоли ЦНС, паренхиматозные опухоли шишковидной железы (пинеобластома и пинеоцитомы с промежуточной дифференцировкой), хориоидкарцинома и др. Основные режимы химиотерапии первичных опухолей ЦНС приведены в разделе 4. В настоящем разделе представлены алгоритмы выбора тактики лечения по различным нозологическим группам.

3.3.1 ГЛИОМЫ

Подход к лечению в первую очередь зависит от степени злокачественности опухоли (морфологическая характеристика, grade I–IV). Выделяют глиомы низкой степени злокачественности («высоко дифференцированные глиомы», включающие в себя астроцитому, олигодендроглиому, олигоастроцитому, а также редкие типы опухолей – плеоморфную ксантоастроцитому, субэпендимарную гигантоклеточную астроцитому, пилоидную астроцитому).

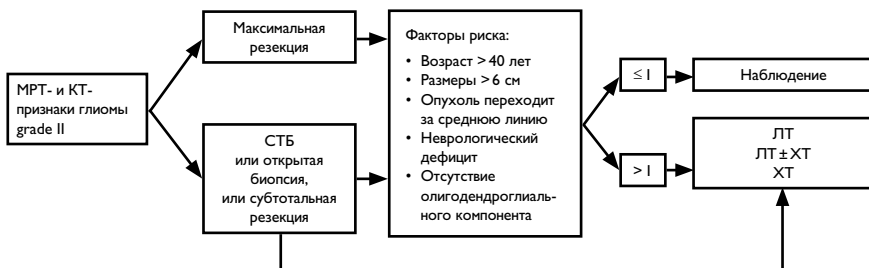
Предоперационный диагноз глиом низкой степени злокачественности основан на данных клинической картины и МРТ.

3.3.1.1. Астроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома grade II

Предоперационный диагноз глиомы grade 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 (см. рис. 1). Важными молекулярно-генетическими характеристиками являются коделеция 1p/19q и IDH-1-мутация – прогностически благоприятные факторы.

Рис. 1. Алгоритм лечения глиом grade I-II.



В случае полной резекции опухоли и при наличии не более одного фактора риска показано наблюдение (МРТ 1 раз в 3–6 месяцев или, при нарастании, см. раздел 6 – «Наблюдение»). При неполном удалении/биопсии опухоли или при наличии более одного фактора риска показано назначение лучевой терапии и/или химиотерапии.

3.3.1.2. Плеоморфная ксантоастроцитома

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. Адювантная терапия не требуется.

3.3.1.3. Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА)

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 накап-

ливающей контраст. На КТ характерно наличие симметричных кальцинатов в проекции зрительных бугров. Стандартом лечения этих опухолей является оптимальное (тотальное) удаление. Больным с диффузным поражением СЭГА показано лечение эвералимусом.

3.3.1.4. Пилоидная астроцитома

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. 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 лучевая терапия.

3.3.1.5. Глиомы высокой степени злокачественности (grade III–IV)

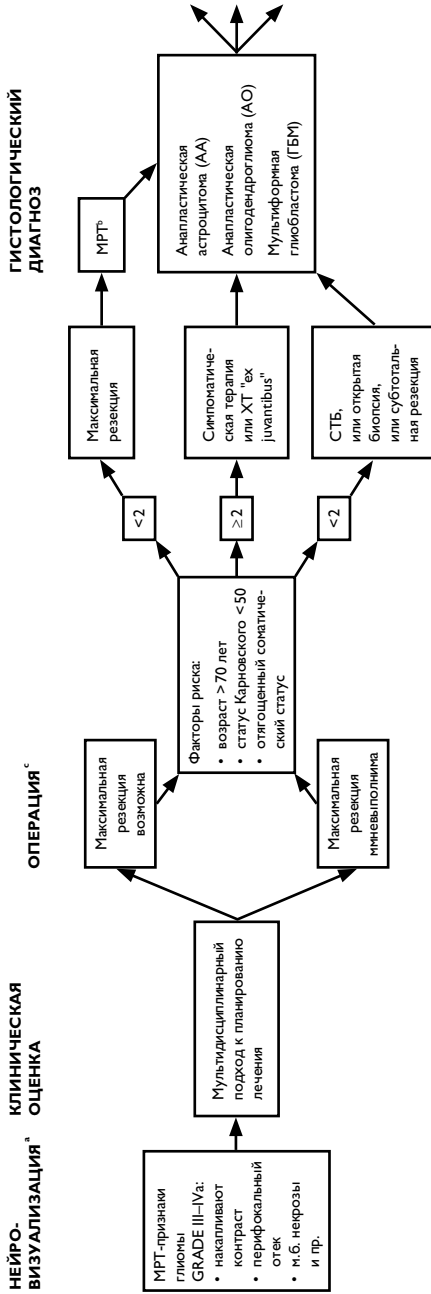
МРТ-признаками злокачественной глиомы являются: гипоинтенсивная в T1-режиме, гиперинтенсивная в режимах T2 и FLAIR, сливающаяся с зоной перифокального отека. Клинические признаки: короткий анамнез, быстрое нарастание симптомов, относительно редко наблюдается судорожный синдром. Если по данным МРТ нельзя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

После хирургического вмешательства с верификацией диагноза астроцитарной глиомы grade III–IV показано продолжение лечения в виде лучевой терапии и химиотерапии (см. рис. 2). Молекулярно-генетические факторы, определяющие прогноз – IDH-1 мутация, метилирование гена MGMT (оба – благоприятные).

Для пациентов с глиобластомой режимом выбора послеоперационного лечения является режим химиолучевой терапии с темозоломидом: химиолучевая терапия с ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м^2) (в течение всего курса лучевой терапии – 30 фракций по 2 Гр на фракцию) с последующими 6–10 курсами темозоломида 5/23 (см. раздел 4).

Проведение лучевой терапии (30 фракций по 2 Гр на фракцию) показано для пациентов с глиобластомой (+ ежедневно темозоломид 75 мг/м^2), анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой. Химиотерапия в режимах PCV или в виде монотерапии (ломустин, темозоломид) должна быть назначена после лучевой терапии больным с анапластической астроцитомой (режимы ХТ – см. раздел 4).

Рис. 2. Алгоритм лечения злокачественных глиом (часть I).

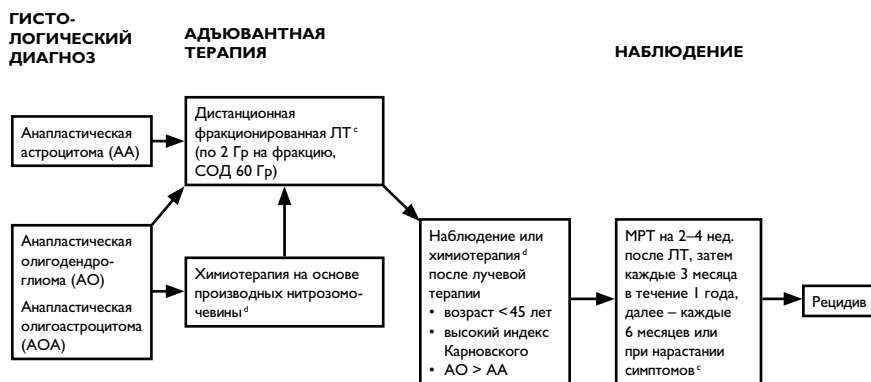


^a Сначала биопсия, если не исключен диагноз лимфомы ЦНС.

^б Послеоперационная МРТ с Gd должна быть выполнена в течение 24–72 часов после операции.

При наличии кодологии 1p/19q (+/- IDH-мутация) у больных с анапластической олигоастроцитомой и анапластической олигодендроглиомой им в послеоперационном периоде может быть назначены как лучевая терапия, так и химиотерапия (PCV или монотерапия темозоломидом 5/23). В случае полного ответа на химиотерапию лучевая терапия у пациентов с такими опухолями может быть отложена в качестве резерва лечения при рецидиве.

Рис. 3. Алгоритм лечения злокачественных глиом (часть 2).



^с См. раздел 3.2. Лучевая терапия.

^д См. разделы 3.3, 4.

^е См. раздел 6.

Пациентам пожилого возраста (старше 70 лет) с обширными опухолями лучевая терапия не проводится (назначается монотерапия темозоломидом 5/23). Назначение лучевой и химиотерапии пациентам с низким индексом Карновского и/или с признаками внутричерепной гипертензии, большой распространенностью опухоли 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).

Рис. 4. Алгоритм лечения злокачественных глиом (часть 3).



^г См. принципы химиотерапии опухолей мозга.

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

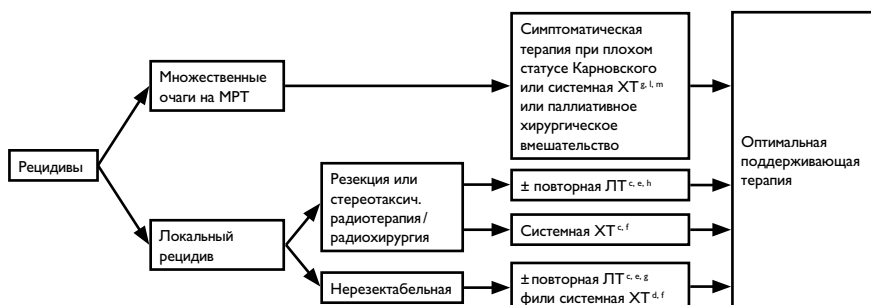
Методами лечения больных с рецидивами глиом являются: повторная хирургия, системная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия. Показания к хирургии/лучевой терапии/химиотерапии должны обсуждаться мультидисциплинарно. В некоторых случаях может быть предложено повторное

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).

Рис. 5. Алгоритм лечения рецидивов злокачественных глиом.

Рецидив глиом grade III–IV



^c См. раздел 3.2. Лучевая терапия.

^d См. разделы 3.3, 4.

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

^f Для АО и АОА предпочтительна ХТ темозоломидом или нитрозомочевиной в базовых режимах.

^g Ответ после двух последовательных неудачных режимов ХТ маловероятен.

^h 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).

3.3.1.6. Глиоматоз головного мозга

Глиоматоз мозга – это диффузное поражение глиомой структур головного мозга (более 3 анатомических областей больших полушарий, обычно с переходом через мозолистое тело и с перивентрикулярным распространением). Показана верифи-

кация 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). Могут рассматриваться три подхода: наблюдение (если у больного нет клинических симптомов заболевания), химиотерапия (PCV/ломустин/темозолomid) и ЛТ головного мозга в зависимости от клинической ситуации, данных нейровизуализации, морфологии, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров и мнения специалистов.

3.3.1.7. 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) показано 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 без обязательной верификации. При глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (в случае прогрессирования опухоли рассматривается вопрос об удалении с последующей лучевой терапией).

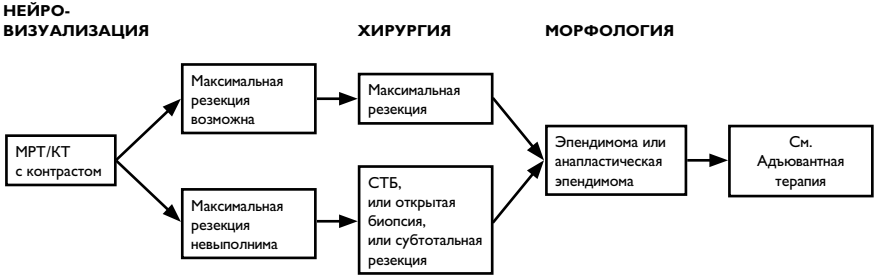
3.3.1.8. Эпендимомы

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

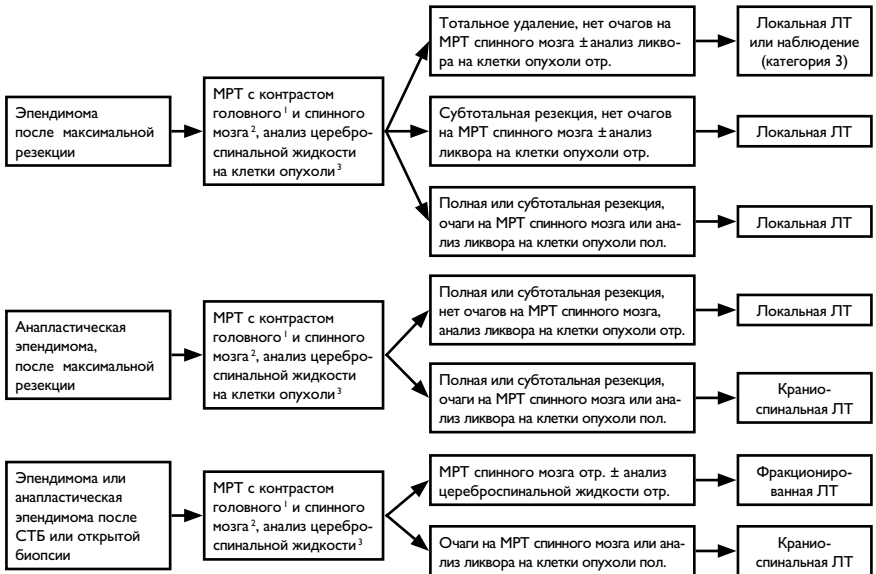
По классификации ВОЗ 2016 г., выделяют эпендимому (grade II) и анапластическую эпендимому (grade III).

Рис. 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.

Рис. 7. Схема адьювантного лечения эпендимом.



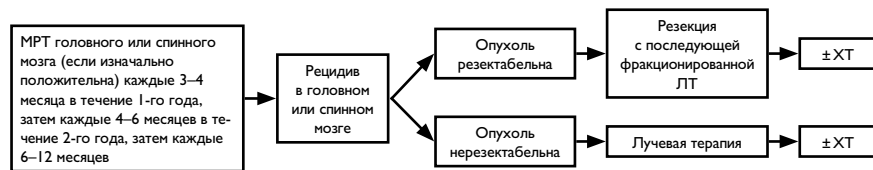
¹ В течение 24–72 часов после удаления опухоли.

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.

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). 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 на рис. 7.

Рис. 8. Схема лечения рецидива эпендимомы.



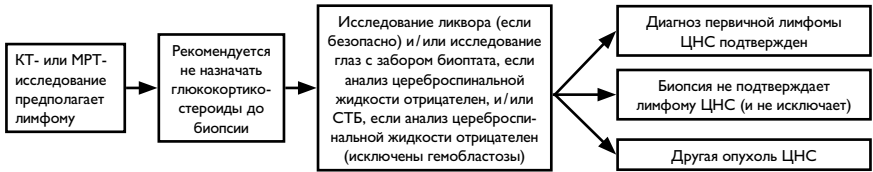
Химиотерапия может использоваться в случаях рецидива эпендимомы (см. рис. 8). Режимы химиотерапии при эпендимомах указаны в разделе 4.

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.

3.3.1.9. Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС)

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

Рис. 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 «первичная лимфома ЦНС» больной должен быть направлен к гематологам (онкологам) для продолжения лечения. При индексе Карновского > 50 , сохранных функций печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора лечения является использование химиотерапии на основе высокодозного метотрексата ($3-8 \text{ г/м}^2$, см. раздел 4). 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. (см. схему на рис. 10).

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).

Рис. 10. Схема лечения первичной лимфомы ЦНС.

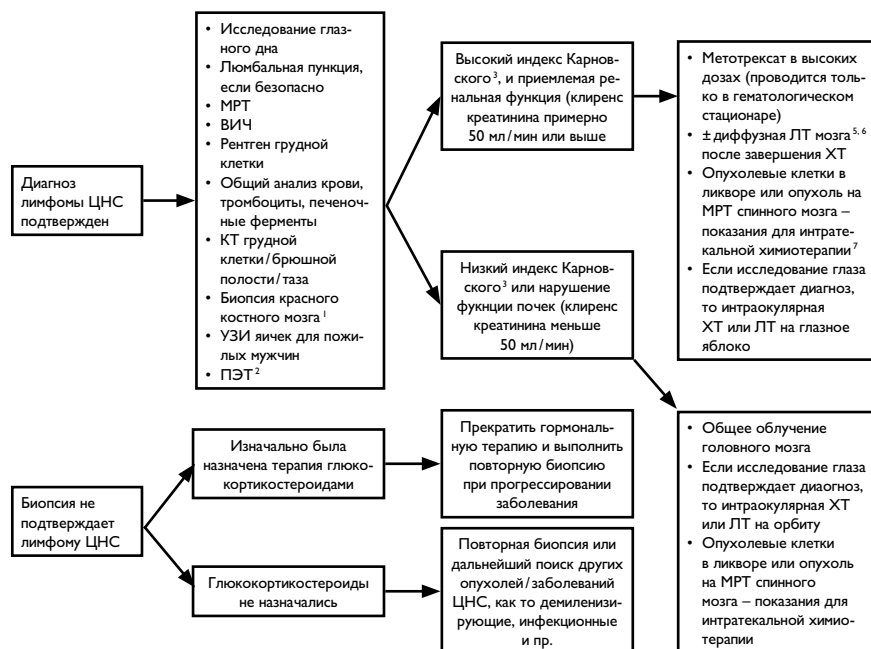
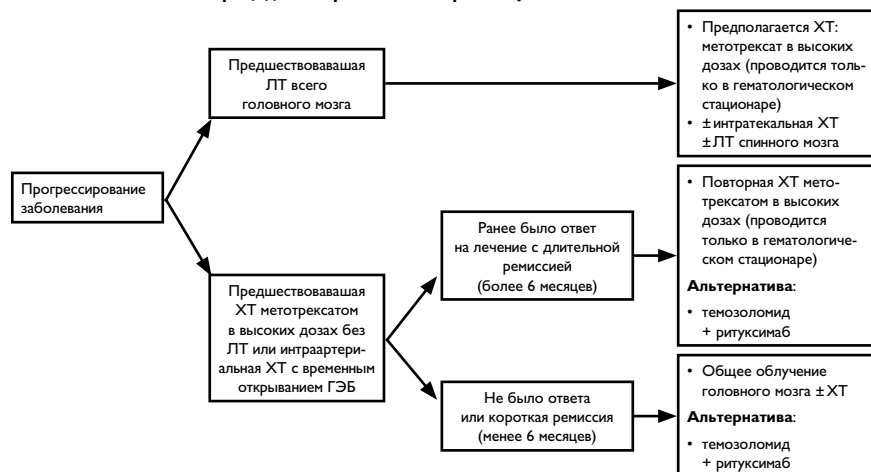


Рис. 11. Схема лечения рецидива первичной лимфомы ЦНС.



При рецидивах лимфомы ЦНС решение о методе лечения принимается исходя из нескольких параметров: времени с момента первичной верификации, продолжительности ремиссии, общего состояния больного, распространенности опухоли на момент рецидива (см. рис. 11).

3.3.1.10. 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 – примерно 20 лет), преобладает у лиц мужского пола (в соотношении м/ж 7:1). Гистологически все разновидности этих опухолей идентичны аналогичным семинозным и несеминозным 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 маркеров (альфа-фето-протеин, АФП, и/или β -хорионический гонадотропин человеческий, β -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). По клиническому течению, формирующему подходы к лечению, разделяют герминому (устоялся также термин «чистая герминома») и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли. При нормальных уровнях маркеров 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 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.

3.3.1.10.1. Первичная («чистая») герминома ЦНС

Современный подход к лечению заключается в проведении химиотерапии в режиме «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 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 ответе на лечение – лучевая терапия в объеме облучения всей желудочковой системы (до уровня шейного позвонка С2): 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.

3.3.1.10.2. 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 краниоспинального 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.

4. ОСНОВНЫЕ РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПО ЦНС

4.1. Глиомы

- 4.1.1. PCV: ломустин (CCNU) 100 мг/м² – день 1 + винкристин 1,5 мг/м² – дни 1, 8 + прокарбазин 70 мг/м² – дни 8–21; каждые 6 недель.
- 4.1.2. Ломустин (CCNU): 110 мг/м² – день 1; каждые 6 недель.
- 4.1.3. Темозоломид 5/23: 150–200 мг/м² – дни 1–5; каждые 28 дней.
- 4.1.4. Темозоломид в составе химиолучевой терапии: 75 мг/м² – во все дни лучевой терапии.
- 4.1.5. Темозоломид + цисплатин/карбоплатин (карбоплатин 3 АУС или цисплатин 80 мг/м² – день 1) + темозоломид 150–200 мг/м² – дни 1–5; каждые 4 недели.
- 4.1.6. Темозоломид 7/7: 100 мг/м² 1-й – 8-й и 15-й – 22-й дни курса, повтор каждые 28 дней.

4.2. Первичная лимфома головного мозга

- 4.2.1. Метотрексат 3–8 г/м² (+ лейковорин 0,5 мг/кг – доза титруется в зависимости от уровня метотрексата в крови – внутривенно каждые 6 часов, начиная через 24 часа после введения метотрексата и под контролем снижения

его концентрации в крови) + дексаметазон 8 мг/сутки – дни 1–3; каждые 3 недели. Проводится только в стационарных условиях гематологического отделения или опытного отделения химиотерапии.

4.2.2. Ритуксимаб 375 г/м² каждые 3 недели;

4.2.3. Темозоломид 150–200 мг/м² – дни 1–5, каждые 28 дней + ритуксимаб – 375 г/м², каждые 3 недели.

4.2.4. Темозоломид 150–200 мг/м² – дни 1–5, каждые 28 дней.

4.3. Первичные герминативно-клеточные опухоли цнс

4.3.1. Первичная герминома ЦНС:

цисплатин 25 мг/м² – дни 1–4 + этопозид 80 мг/м² – дни 1–4; каждые 21 день.

4.3.2. Негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС:

цисплатин 20 мг/м² – дни 1–5 + этопозид 80 мг/м² – дни 1–5 + ифосфамид 1500 мг/м² – дни 1, 3, 5; каждые 3–4 недели в зависимости от картины крови.

4.4. Медуллобластома, пинеобластома

Цисплатин 20 мг/м² – дни 1–4; этопозид 80 мг/м² – дни 1–4; циклофосфан 600 мг/м² – день 4; каждые 4–6 недель, всего 6 курсов лечения.

4.5. Дополнительные режимы химиотерапии

4.5.1. Бевацизумаб 5–10 мг/кг – дни 1, 15 + иринотекан 200 мг/м² – дни 1, 15; каждые 28 дней.

4.5.2. Бевацизумаб 5–10 мг/кг – дни 1, 15, 29 + ломустин 90 мг/м² в день 1; каждые 6 недель.

5. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

5.1 Кортикостероидная и дегидратационная терапия

Основными противоотечными препаратами у больных с опухолями ЦНС являются кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон и др.). Они показаны при наличии нарастающего неврологического дефицита и признаках отека мозга (головная боль, спутанность сознания). В случае подозрения на лимфому использование кортикостероидов нежелательно до гистологической верификации, за исключением ситуаций, когда отек и дислокация головного мозга угрожают жизни больного. Интенсивность терапии зависит от выраженности симптоматики. Подбирается минимальная необходимая доза. После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозировки, при отсутствии возобновления симптомов – до полной отмены. Одновременно необходимо использовать гастропротекторы (H₂-гистаминные бло-

каторы или блокаторы протонной помпы). Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) используются при выраженном отеке и дислокации мозга в комплексе с кортикостероидами в условиях отделений интенсивной терапии.

5.2 Противосудорожная терапия

Антиконвульсанты назначаются в случаях наличия у пациентов судорожного синдрома (в т.ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ. У пациентов, которым предполагается проведение химиотерапии, желательное использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (вальпроат натрия, ламотриджил, леветирацетам; нежелательно использование карбамазепина, дифенина, фенобарбитала и др.). Профилактическое применение антиконвульсантов у пациентов без истории эпилептических приступов необязательно.

5.3 Обезболивающая терапия

Головная боль у больных с опухолями мозга купируется преимущественно стероидной терапией, но важно, чтобы при подозрении на ПЛ ЦНС кортикостероиды не назначались до верификации диагноза. При нейропатических болях требуется консультация невролога и/или психиатра. В остальных случаях используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трамадол. Рекомендуются отмена НПВП за 5–7 суток до операции для снижения риска периперационного кровотечения 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.).

5.4 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, аспирин, фениндион, аценокумарол и т.п.) показано переключение 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. При выявлении в процессе лекарственной терапии тромбозов вен нижних конечностей определяют необходимость установки КАВА-фильтра, назначается терапия прямыми антикоагулянтами. Лекарственная терапия прекращается. По завершении приема прямых антикоагулянтов лекарственную терапию опухоли

можно возобновить, назначаются непрямые антикоагулянты на период 3–6 месяцев с соблюдением осторожности при развитии тромбоцитопении.

6. НАБЛЮДЕНИЕ

Подразумевает регулярное выполнение МРТ головного мозга (в трех проекциях в стандартных режимах – T1, T2, FLAIR, T1 + контраст) (для отдельных патологий – также и МРТ всех отделов спинного мозга с контрастированием. Оценка МР-данных должна производиться в соответствии с критериями эффективности лечения RANO. Для пациентов с глиомами grade I–II выполняется каждые 6 месяцев, grade III–IV – каждые 3 месяца. При первичной лимфоме ЦНС – каждые 3–4 месяца. При первичных герминативно-клеточных опухолях эпендимоме, медуллобластоме, пинеобластоме выполняется МРТ головного мозга с контрастированием и МРТ всех отделов спинного мозга с контрастированием: каждые 3 месяца 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. У больных с первичными негерминогенными герминативно-клеточными опухолями также проводится контроль опухолевых маркеров.