

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 / 2224-5057-2017-7-3s2-77-92

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

TNM классификация в отношении первичных опухолей ЦНС не применяется. Основным классификационным критерием, определяющим тактику лечения, является морфологический вариант. Рекомендовано использование редакции классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. (см. далее «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 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 ± контрастное усиление;**

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, 2017 (том 7). С. 77–92.

- **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);**
- **В процессе лечения должен регулярно проводиться контроль эффективности с использованием критериев RANO:**
 - **МРТ (\pm контрастное усиление) 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;**
- 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/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 grade (от I до IV степени). У пациентов с глиальными опухолями определяются также мутация генов IDH-1,2, метилирование гена MGMT, коделеция 1p/19q (при невозможности определения данных мутаций используется аббревиатура «NOS»).

3. ЛЕЧЕНИЕ

Стандартными лечебными процедурами у больных с первичными опухолями ЦНС в настоящее время являются хирургическое вмешательство, ЛТ, ХТ.

3.1. Хирургическое лечение

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 (\pm контрастирование), а также МРТ (\pm контрастирование) в течение 24–72 часов.

Стереотаксическая биопсия 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, у пациентов с выраженными неврологическими симптомами, при расположении опухоли в жизненно важных структурах (в том числе при опухолях ствола мозга) ХТ и/или ЛТ могут планироваться 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, 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 эпендимомы). Стандартом лучевого лечения является применение стереотаксической техники облучения. Применяются следующие режимы фракционирования:

- **режим стандартного фракционирования (1 сеанс в день с РОД 1,8–2,2 Гр до СОД 24–70 Гр)**; используется при крупных и/или диффузно-растущих опухолях различной гистологической природы (в основном глиомы grade 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; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами (пилоидные астроцитомы, эпендимомы, менингиомы, невриномы, аденомы гипофиза, краниофарингиомы и др.);
- **режим гипофракционирования (РОД $\geq 2,5$ Гр, СОД ≥ 15 Гр)** используется при опухолях с четкими границами либо с минимальной (до 3–5 мм) зоной

возможной инфильтрации тканей, а также при образованиях более 3 см и/или опухолях, располагающихся вблизи критических структур мозга.

При лечении злокачественных опухолей (grade III–IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 6 нед. после операции, в ряде случаев – в комбинации с ХТ (раздел 4). 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 (раздел 3.3.).

3.3. Лекарственная противоопухолевая терапия в комплексном лечении первичных опухолей ЦНС

Показания и выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии зависят от гистологического диагноза. Рекомендуемые режимы ХТ первичных опухолей ЦНС приведены в разделе 3.4. В настоящем разделе представлены алгоритмы выбора тактики лечения по различным нозологическим группам.

3.3.1. Глиомы

Подход к лечению зависит от степени злокачественности опухоли. Выделяют глиомы злокачественные grade III–IV (анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома, глиобластома, глиосаркома) и низкой степени злокачественности grade I–II (астроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома, а также редкие типы опухолей – плеоморфная ксантоастроцитома, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома, пилоидная астроцитома).

3.3.1.1. Злокачественные глиомы (grade III–IV)

МРТ признаками злокачественной глиомы являются: гипоинтенсивная в T1 режиме, гиперинтенсивная в режимах T2 и FLAIR, сливающаяся с зоной перифокального отека 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 grade III–IV показано продолжение лечения в виде ЛТ и ХТ (рис. 1). Молекулярно-генетические факторы, определяющие прогноз – IDH-1,2 мутация, метилирование гена MGMT, коделеция 1p/19q (все – благоприятные).

Для пациентов с глиобластомой режимом выбора послеоперационного лечения является **ХЛТ с ежедневным приемом темозоломида** (75 мг/м²) (в течение всего курса ЛТ – 30 фракций по 2 Гр на фракцию), с последующими 6–10 курсами темозоломида 5/23 (раздел 3.4) (рис. 2). Проведение ЛТ (30 фракций по 2

Гр на фракцию) показано для пациентов с анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой.

При первом контроле после комбинированного ХЛТ глиомы (через 1 мес.) можно наблюдать феномен псевдопрогрессии: увеличение контрастируемой части опухоли при отсутствии нарастания неврологических симптомов и стабильных дозах ГКС. В таком случае рекомендован МРТ-контроль через 1–3 мес. (суммарно 2–3 мес. после завершения ЛТ) с целью окончательной оценки динамики болезни.

Химиотерапия (режим PCV или монотерапия ломустиним или темозоломидом) должна быть назначена после ЛТ больным с анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой (раздел 3.4).

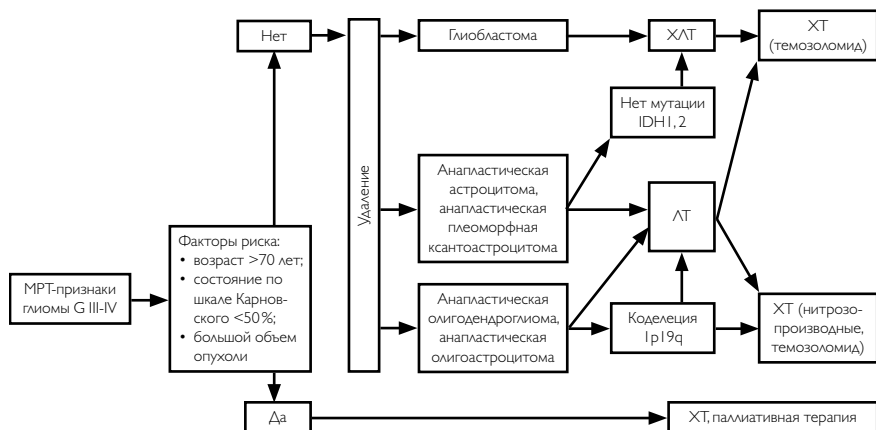


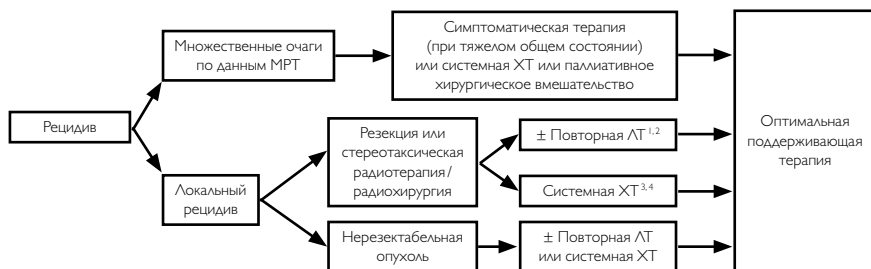
Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения злокачественных глиом grade III–IV

При наличии коделеции 1р19q больным с 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 у пациентов с такими опухолями может быть отложена в качестве резерва лечения при рецидиве.



Рисунок 2. Рекомендуемая схема химиолучевой терапии с темозоломидом

Методами лечения больных с рецидивами глиом являются повторное оперативное вмешательство, системная ХТ, повторное облучение и паллиативная терапия. Показания к оперативному лечению, ЛТ, ХТ должны обсуждаться мультидисциплинарно. В некоторых случаях может быть предложено повторное облучение (если с момента ЛТ прошло не менее 8 мес.). При небольших локальных рецидивах могут рассматриваться радиохирургия или гипофракционированная ЛТ (рис. 3).



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 олигоастроцитоме предпочтительна ХТ.

⁴ Ответ после двух последовательных неэффективных режимов ХТ маловероятен.

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения рецидивов злокачественных глиом

При рецидивах анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей grade III показано назначение темозоломида (если ранее не использовался или, если использовался, то обеспечил длительный, не менее 6 мес., контроль болезни). Нитрозопроизводные могут также быть предложены, если они раньше не использовались. При олигодендроглиоме и анапластических олигоастроцитомах стратегия зависит от использованной ранее схемы лечения. В случае применения радиотерапии назначается ХТ (режим PCV); если использовались ЛТ и ХТ (режим PCV), то предпочтение отдается ХТ темозоломидом. В случае первичного назначения только ХТ (режим PCV) прежде всего, должна обсуждаться ЛТ. Если ЛТ не проводилась, у пациентов пожилого возраста, с обширными опухолями может быть предложена II линия ХТ (например, темозоломид после режима PCV).

3.3.1.2. Глиомы низкой степени злокачественности (grade I–II)

3.3.1.2.1. 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 (рис. 4). Коделеция 1p/19q и IDH-1-мутация – прогностически благоприятные факторы.

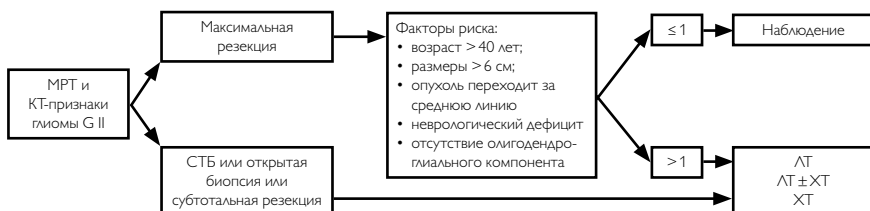


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечения глиом grade II

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; раздел 4). 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 пациентам с низким индексом Карновского и/или с признаками внутричерепной гипертензии, большой распространенностью опухоли, решается индивидуально. После окончания курса ЛТ пациентам должны быть назначены контрольные МРТ (через 2–4 нед. по окончании ЛТ, а затем каждые 2–3 мес. – в течение 2–3 лет).

3.3.1.2.2. ПЛЕОМОРФНАЯ КСАНТОАСТРОЦИТОМА GRADE II

Плеоморфная ксантоастроцитомы на МРТ – как правило, кистозная, хорошо отграниченная от окружающего мозгового вещества опухоль, солидная часть которой интенсивно накапливает контраст, расположена асимметрично относительно кисты. Показано удаление опухоли. Адювантная терапия не требуется. Следует указать, что в классификацию 2016 г. внесено понятие «анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы grade III». Лечение этой опухоли осуществляется по принципам лечения злокачественных глиом. Дополнительно определяется BRAF мутация (в случаях выявления может быть назначена терапия вемурафенибом или дабрафенибом).

3.3.1.2.3. СУБЭПЕНДИМАРНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ АСТРОЦИТОМА

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 диффузной субэпендимарной гигантоклеточной астроцитомой может быть назначена терапия эверолимусом.

3.3.1.2.4. ПИЛОИДНАЯ АСТРОЦИТОМА GRADE I

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

3.3.1.3. 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 путем СТБ, так как от гистологического диагноза может зависеть выбор лечебной тактики (например, при олигодендроглиальных опухолях, как правило, показано определение коделеции 1p/19q, при ее выявлении – назначение ХТ на основе нитрозопроизводных). Могут рассматриваться три подхода: наблюдение (если у больного нет клинических симптомов заболевания), ХТ (PCV/ломустин/темозоломид) и ЛТ головного мозга, в зависимости от клинической ситуации, данных нейровизуализации, морфологии, ИГХ и молекулярно-генетических маркеров и мнения специалистов.

3.3.1.4. Глиомы ствола головного мозга

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 ЛТ и/или ХТ. При диффузном характере роста опухолей ствола (например, при диффузной глиоме моста – «диффузной понтинной глиоме») показаны ЛТ и ХТ 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 ЛТ).

3.3.2. Эпендимомы

Редкие опухоли, возникающие из эпендимы головного (чаще располагаются в пределах желудочковой системы, реже – экстравентрикулярно) или спинного мозга; одинаково часто встречаются у детей и у взрослых. 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).

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 показана МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (с целью определения радикальности операции и выявления возможных спинальных метастазов) и исследование спинномозговой жидкости на опухолевые клетки.

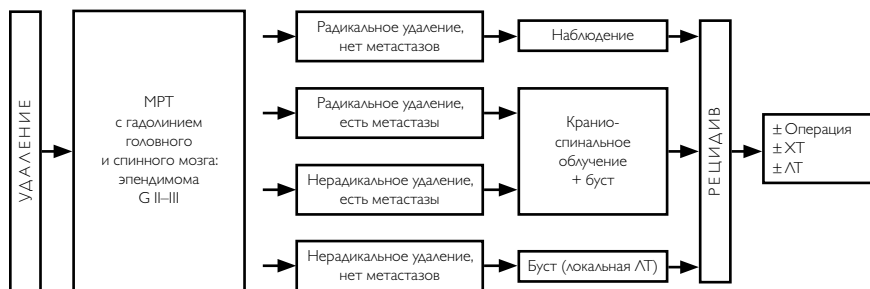


Рисунок 5. Рекомендуемая схема лечения эпендимом

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). Если же радикальная операция невыполнима или после операции есть остаточная опухоль, адьювантным методом лечения является ЛТ, объем которой определяется радикальностью операции и выявленной распространенностью опухоли (рис. 5, 6).

Химиотерапия может использоваться в случаях рецидива эпендимомы (рис. 6, 7). Режимы ХТ при эпендимоммах указаны в разделе 3.4.

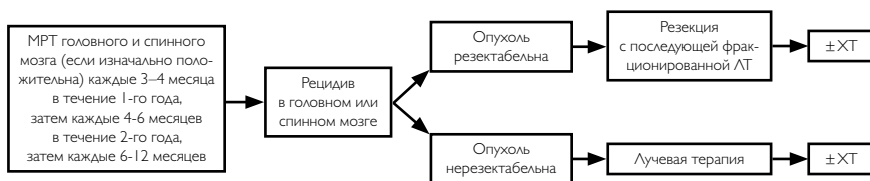


Рисунок 6. Рекомендуемая схема лечения рецидива эпендимомы

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 о прогрессировании, – 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 радиохирургии.

3.3.3. Первичная лимфома ЦНС

Относительно редкая опухоль ЦНС (5–7% от всех первичных опухолей ЦНС), относящаяся, согласно онкогематологическим классификациям, к редким формам неходжкинских экстрадуральных 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.

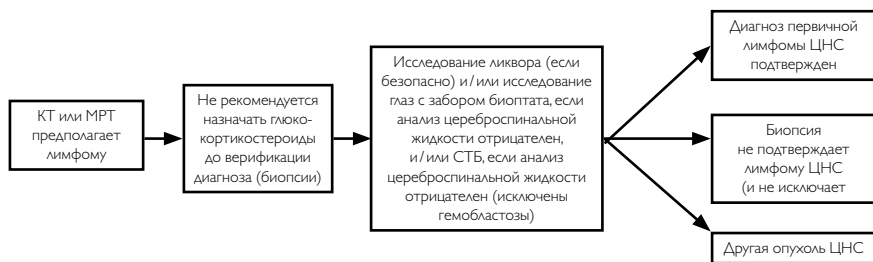


Рисунок 7. Рекомендуемый диагностический алгоритм при первичной лимфоме ЦНС

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%, сохранной функции печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора лечения является ХТ на основе высокодозного метотрексата (3–8 г/м², см. раздел 3.4). Данное лечение возможно только в условиях гематологического или химиотерапевтического стационара с обязательным контролем уровня метотрексата в крови после его введения. (рис. 7). В случае достижения после ХТ полной регрессии заболевания в течение года от верификации диагноза пациент может быть оставлен под наблюдением. В случае неполного ответа на лечение показана ЛТ всего головного мозга в СОД 36 Гр (20 фракций по 1,8 Гр) с последующим проведением МРТ головы с контрастированием и при необходимости – добавлением boost до СОД 45 Гр на сохраняющийся очаг контрастирования. При лимфоме глаза показано дополнение лечения интравитриальным введением метотрексата и/или ЛТ пораженного глазного яблока (20 фракций по 1,8 Гр) (рис. 8).

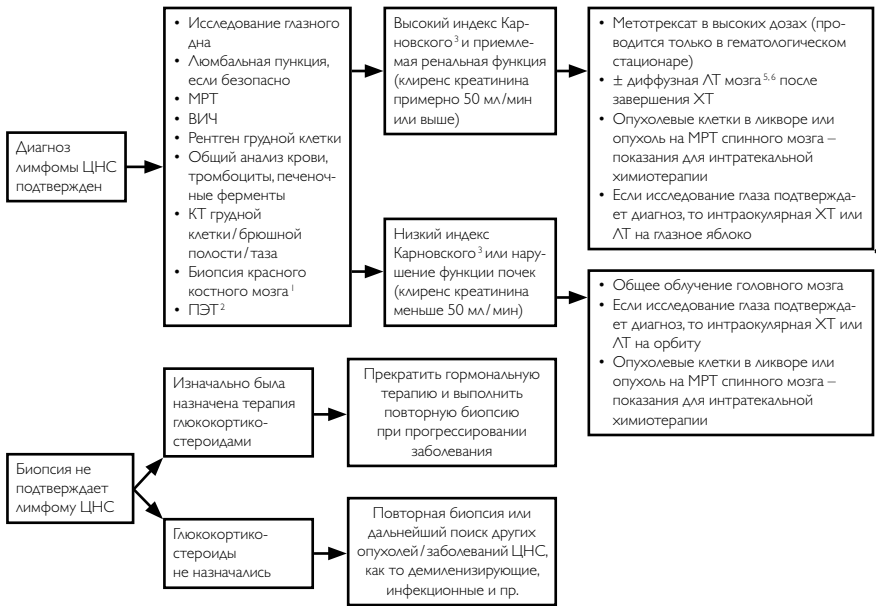


Рисунок 8. Рекомендуемая схема лечения первичной лимфомы ЦНС

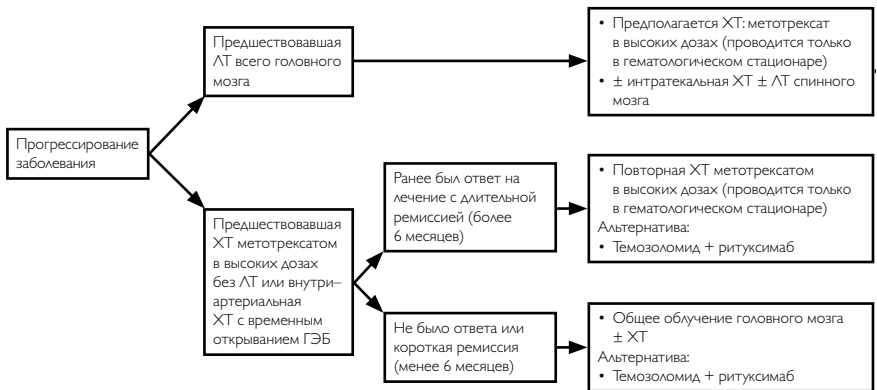


Рисунок 9. Схема лечения рецидива первичной лимфомы ЦНС

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 (рис. 9).

3.3.4. Первичные герминогенные (герминативно-клеточные) опухоли ЦНС

Редкая группа первичных опухолей ЦНС (составляет 0,9% всех первичных опухолей ЦНС), встречается в основном в детском и молодом возрасте (медиана возраста на момент установления диагноза – примерно 20 лет), преобладает у лиц мужского пола (в соотношении м/ж 7:1). Гистологически все разновидности этих опухолей идентичны аналогичным герминогенным 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 герминативно-клеточные опухоли ЦНС характеризуются повышением в плазме крови опухолевых маркеров (АФП и/или β -ХГЧ), при подозрении на данные опухоли обязательно определение в крови этих маркеров. Более того, при выявлении клинически значимого повышения одного или обоих маркеров (ХГЧ >5 норм, АФП >2 норм) лечение может быть начато без гистологической верификации опухоли с ХТ. По клиническому течению, формирующему подходы к лечению, разделяют герминому (устоялся также термин «чистая герминома») и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли. При нормальных уровнях маркеров показана морфологическая 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.

3.3.4.1. Первичная («чистая») герминома ЦНС

Современный подход к лечению заключается в проведении ХТ в режиме «цисплатин + этопозид» (см. раздел 3.4) с последующим облучением желудочковой системы головного мозга СОД 24 Гр (при отсутствии данных за метастазирование по оболочкам спинного мозга). Поражение хиазмально-селярной области требует

выполнения анализов крови на гормоны гипофиза на всех этапах лечения и участия 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, β -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. раздел 3.4.) – 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 ответе на лечение – ЛТ 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 начала ЛТ решение вопроса 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% в отношении 5-летней и даже 10-летней безрецидивной выживаемости, поэтому у фертильных пациентов мужского пола до начала лечения целесообразно решение вопроса о криоконсервации спермы.

3.3.4.3. Первичные негерминогенные герминативно-клеточные опухоли ЦНС

Еще более редкая, чем первичная герминома ЦНС, группа опухолей, включающая эмбриональную карциному, опухоль желточного мешка, хориокарциному, тератому (незрелую, тератому со злокачественной трансформацией); прогноз менее благоприятный по сравнению с чистой герминомой.

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, β -ХГЧ) – как правило, повышены;**

- обследование у невролога, офтальмолога, эндокринолога;
- химиотерапия в режиме «цисплатин + ифосфамид + этопозид»
 - 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 – ЛТ 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 ЛТ решение вопроса об удалении;
- контрольная МРТ головного и спинного мозга каждые 3 мес. (+ контроль опухолевых маркеров) 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.

Эффективность такого лечения достигает 60–70% в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости. До начала лечения необходимо обсудить вопрос 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 grade II–IV

| |
|--|
| РСУ: 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 недель |
| Темозоломид: 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, каждые 4 нед. (5/23) |
| Темозоломид (в составе ХЛТ) 75 мг/м ² внутрь ежедневно в течение ЛТ (30 фракций по 2 Гр) |
| Темозоломид 150 мг/м ² внутрь 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 внутрь в 1–8-й и 15–22-й дни, каждые 4 нед. (7/17) |
| Ириноптекан 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 каждые 6 нед. внутрь в 1-й день + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й, 15-й и 29-й дни |
| 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 |
| 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/м в 1–3-й дни, каждые 3 нед.; проводится только в стационарных условиях гематологического отделения или отделения химиотерапии |
| Ритуксимаб 375 мг/м ² в/в каждые 3 нед. |
| Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь 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 (+меша) 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 |

3.5. Сопроводительная терапия

3.5.1. 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 отека мозга (головная боль, спутанность сознания). В случае подозрения на лимфому использование кортикостероидов не желательно до гистологической верификации, за исключением ситуаций, когда отек и дислокация головного мозга угрожают жизни больного. Интенсивность терапии зависит от выраженности симптомов; подбирается минимальная необходимая доза. После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозы, при отсутствии симптомов – вплоть до полной отмены. Одновременно необходимо использовать гастропротекторы (H₂-гистаминные блокаторы или блокаторы протонной помпы). Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) используются при выраженном отеке и дислокации мозга в комплексе с ГКС в условиях отделений интенсивной терапии.

3.5.2. Противосудорожная терапия

Антиконвульсанты назначаются при наличии судорожного синдрома (в т.ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности на ЭЭГ. У пациентов, которым предполагается проведение ХТ, желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (вальпроат натрия, ламотриджил, леветирацетам; нежелательно использование карбамазепина, дифенина, фенобарбитала и др.). Профилактическое применение антиконвульсантов при отсутствии эпилептических приступов в анамнезе не является обязательным.

3.5.3. Обезболивающая терапия

Головная боль при опухолях мозга купируется преимущественно ГКС, но важно, чтобы при подозрении на первичную лимфому ЦНС до верификации диагноза ГКС не назначались. При нейропатических болях требуется консультация невролога и/или психиатра. В остальных случаях используются НПВС, трамадол. Рекомендуются 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.).

3.5.4. 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.) 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 приема прямых антикоагулянтов лекарственную терапию опухоли можно возобновить, назначаются непрямые антикоагулянты на период 3–6 мес. с соблюдением осторожности при развитии тромбоцитопении.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Подразумевает регулярное выполнение МРТ головного мозга (в трех 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. Для пациентов с глиомами grade I–II МРТ выполняется каждые 6 мес., при глиомах grade 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 маркеров.