



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при злокачественной глиоме

R. Stupp¹, J.-C. Tonn², M. Brada³ & G. Pentheroudakis⁴

¹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, and Department of Oncology-Hematology Riviera-Chablais, Vevey, Switzerland;

²Department of Neurosurgery, Universitätsklinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany;

³Institute of Cancer Research and the Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, UK;

⁴Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece

Заболееваемость

- Заболееваемость злокачественной глиомой достигает 5 случаев на 100 тыс. Злокачественная глиома может развиваться в любом возрасте, пик заболееваемости приходится на 5-6 декады жизни.

Диагноз

- Злокачественная глиома включает в себя: глиобластому (4 степень анаплазии по ВОЗ), анапластическую астроцитому (3 степень анаплазии по ВОЗ), смешанную анапластическую олигоастроцитому (3 степень анаплазии по ВОЗ) и анапластическую олигодендроглиому (3 степень по ВОЗ). Диагноз ставится после биопсии или резекции опухоли в соответствии с пересмотренной классификацией ВОЗ.
- Прогноз зависит от степени дифференцировки опухоли и гистологического варианта. Для пациентов с глиобластомой прогноз крайне неблагоприятный, тогда как при «чистых» олигодендроглиомах отмечен наилучший прогноз и ответ на лечение. Прогноз смешанной анапластической олигоастроцитомы и анапластической астроцитомы находится промежуточно между глиобластомой и «чистой» анапластической олигодендроглиомой.
- Соответствие между диагнозом местной клиники и пересмотром нейропатологами центральной клиники может быть менее 50%, вот почему рекомендуется тщательный пересмотр гистологического материала
- Первичные опухоли головного мозга редко распространяются за пределы центральной нервной системы, поэтому не требуется проведения системного стадирования, за исключением дифференциальной диагностики с метастазами в головной мозг.

Молекулярные маркеры

- Недавно выявленная хромосомная транслокация-делеция хромосомы 1p и 19q [потеря гетерозиготности (ЛОН) 1p\19q], рекомендована, как маркер чувствительности к химиотерапии. Тем не менее, описано существование отдельных опухолей с длительным естественным течением болезни независимо от метода лечения. Анализ на наличие ЛОН 1p\19q следует также выполнять для подтверждения диагноза олигодендроглиомы.
- Эпигенетическое «молчание» промотера гена метил-гуанин метил трансферазы (MGMT), обусловленное метилированием, определяет частичную неспособность опухоли к восстановлению поврежденных ДНК, вызванных действием химиотерапии. Ретроспективный анализ выявил сильную корреляцию между метилированием и эффектом химиотерапии алкилирующими агентами [II, V]. Альтернативой может являться иммуногистохимическое определение состояния MGMT, хотя этот метод недостаточно стандартизирован с точки зрения его

воспроизводимости и корреляции с эффективностью терапии [III,C]. Рутинное определение метилирования промотера гена MGMT не может являться (пока) стандартной процедурой в повседневной практике ведения больных [V,D].

Стадирование и факторы риска

- Стадирование включает в себя исследование головного мозга, желателно с помощью магнитно-резонансной томографией (МРТ). Если считается необходимым выполнение повторного исследования для определения резидуальной опухоли, то его следует проводить в течение 24-48 часов после оперативного вмешательства [III, B]. Выполнение спинномозговой пункции не обязательно, так же, как и исследование других органов.
- Кроме низкой степени дифференцировки опухоли, хорошего общего состояния, к наиболее благоприятным прогностическим факторам относятся отсутствие нарушения функций со стороны нервной системы, выполнение радикальной резекции опухоли и возраст менее 50 лет.

Лечение

- Пациентов необходимо обследовать в специализированном учреждении. Особое внимание должно быть уделено общему состоянию и оценке функции нервной системы.
- Высокие дозы кортикостероидов (обычно 8-16 мг/день) позволят быстро купировать отек, связанный с опухолью и улучшить клиническую картину; доза кортикостероидов может быть быстро уменьшена в соответствии с индивидуальными потребностями. Необходимо мониторировать уровень глюкозы крови у больных. Нет необходимости в их назначении пациентам без признаков повышения внутричерепного давления и при отсутствии неврологического дефицита. Также нет необходимости в пролонгированной терапии кортикостероидами после резекции опухоли или в их назначении с целью профилактики в течение лучевой терапии. Терапия антиэпилептическими препаратами показана больным, у которых есть клиника эпилептичных приступов перед началом терапии, однако нет необходимости в их назначении больным до и после операции [III,C]. После удаления опухоли назначение противосудорожной терапии следует пересмотреть. Антиэпилептические препараты первого поколения (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и их производные) являются сильными индукторами ферментов печени и могут влиять на метаболизм других препаратов, включая и используемые наиболее часто химиотерапевтические агенты (это не касается темизоломида). Препараты третьего поколения, такие как ламотригин, леветирацетам или прегабалин, являются более предпочтительными.

Ранее не леченные пациенты

- Операция является общепризнанным первичным лечебным подходом с целью уменьшения объема опухоли и получения материала для верификации. Резекция опухоли имеет прогностическое значение, и может иметь положительный эффект при условии выполнения максимальной циторедукции и сохранения функции нервной системы [II,C]. В случае небезопасности выполнения микрохирургической диссекции (например, вследствие локализации опухоли или тяжелого клинического состояния пациента), следует выполнять стереоскопическую последовательную биопсию. В опытных руках диагностический успех может быть более 95%, более того на свежих замороженных образцах материала может быть выполнен молекулярно-генетический анализ (LOH 1p/19q, метилирование промотера MGMT). Имплантиция в область опухолевого ложа материала импрегнированного химиопрепаратами (BCNU-polymer) показало только ограниченное значение при злокачественной глиоме

в сравнении с только лучевой терапией у больных после радикальной резекции опухоли [II, B]. Тем не менее, нет данных сравнивающих данный подход со стандартной схемой терапии — темозоломид/лучевая терапия (TMZ/RT, смотри ниже), и нет информации о потенциальном аддитивном эффекте.

- Стандартным лечением после резекции или биопсии является фракционированная локальная радиотерапия (60 Гр, 1,8-2 Гр × 30-33 Гр; или эквивалентная им доза/фракционирование) [I, A]. Увеличение дозы более 60 Гр не влияет на эффективность. У пожилых пациентов, а так же у больных с плохим общим статусом предлагается обычно использовать короткие гипофракционированные режимы (например 40 Гр за 15 фракций) [II, B]. В рандомизированном исследовании III фазы лучевая терапия (29 × 1,8 Гр, 50 Гр) показала превосходство над оптимальной симптоматической терапией у больных старше 70 лет.
- Проведение химиотерапии (особенно темозоломидом) может быть предложено для пожилых больных, данные рандомизированного исследования были доложены на Американском обществе клинической онкологии в июне 2010 года. Для глиобластомы, сопутствующая химиолучевая терапия является стандартом лечения. TMZ (в низкой дозе 75 мг/м²) назначается ежедневно (7 дней/неделя) ≈ 1-1,5 часа до лучевой терапии начиная с первого по последний день лучевой терапии (обычно 40-49 дней). Сопутствующее ежедневное назначения TMZ будет индуцировать глубокую лимфоцитопению с уровнем CD4 менее 200/м³ и это ассоциировано с повышенным риском оппортунистической пневмоцистной пневмонии. Так же, стероиды будут приводить к снижению уровня лимфоцитов. Следует рассмотреть возможность профилактического назначения ингаляций пентамидина или триметоприма-сульфаметоксазола в процессе химиолучевой терапии, но этого не требуется в процессе адьювантного лечения TMZ — ежедневно ×5. Еженедельно следует мониторировать показатели крови, и в случае уровня тромбоцитов менее 75.000/мм³ или нейтрофилов менее 1500/мм³ необходимо временно преостановить химиотерапию. В случае поддерживающей фазы приема TMZ (150-200 мг/м²) назначается ежедневно ×5 каждые 28 дней; анализ крови следует выполнять на 21 и 28 дни.

Глиобластома (степень дифференцировки по ВОЗ — IV)

- Сопутствующая и адьювантная химиотерапия темозоломидом (TMZ) при глиобластоме продемонстрировала значительное улучшение медианы и 2- и 5-летней выживаемости в крупном рандомизированном исследовании и является стандартом лечения больных с глиобластомой до 70 лет [I, A]. Нет данных рандомизированных исследований по пожилым больным (старше 70 лет) с хорошим общим состоянием. Темозоломид назначается ежедневно в течение лучевой терапии, а после завершения лучевой терапии в качестве поддерживающего (адьювантного) лечения в течение 5 дней каждые 4 недели 6 курсов.
- Полагают, что у пациентов с метилированием промотера гена MGMT эффективность терапии выше [II, B], и уже завершён ряд проспективных исследований.
- В крупном рандомизированном исследовании адьювантная химиотерапия с включением препаратов прокарбазин, ломустин и винкристин (PCV-режим) не улучшила выживаемость, ни при четвертой, ни при третьей степени дифференцировки [I, A]. Тем не менее, основываясь на крупном мета-анализе [III, B], химиотерапия с включением препаратов нитрозомочевины может улучшать выживаемость у отдельных больных.

Анапластическая астроцитома, олигоастроцитома и олигодендроглиома (степень дифференцировки по ВОЗ — III)

- Анапластическая астроцитома и олигоастроцитома имеют более длительное клиническое течение. Стандартное лечение включает адьювантную лучевую

терапию до 60 Гр после операции. Объем или интенсивность химиотерапии темозоломидом пока не изучался в проспективных исследованиях [V,D].

- У пациентов с впервые диагностированной анапластической олигоастроцитомой и олигодендроглиомой не было продемонстрировано в рандомизированном клиническом исследовании увеличения общей выживаемости при назначении (нео-)адьювантной химиотерапии по схеме PCV (прокарбазин, ломустин — CCNU), также не было отмечено увеличения времени до прогрессирования [I,B].
- Олигодендроглиома характеризуется наличием LOH 1p/19q и имеет более благоприятное течение. Назначение в ранние сроки адьювантной химиотерапии до или после лучевой терапии не влияет на общую выживаемость, несмотря на ранее описанную высокую чувствительность к химиотерапии этих опухолей [II,B]. Время до прогрессирования в рандомизированном исследовании было схожим у больных независимо от того начинали лечение с химиотерапии (лучевая терапия проводилась при первом прогрессировании) или с лучевой терапии (химиотерапия назначалась при первом прогрессировании) [II,B]. Схемы химиотерапии PCV и монотерапия темозоломидом не различались по эффективности [III,B].

Рецидив заболевания

- Некоторый эффект от химиотерапии был отмечен у пациентов в достаточно удовлетворительном состоянии и не получавших ранее адьювантной цитотоксической терапии. Анапластическая астроцитома, вероятно, более чувствительна к химиотерапии темозоломидом, чем глиобластома [III, B].
- При неэффективности первичной химиотерапии, оптимальный последующий режим химиотерапии не определен и таким больным рекомендуется проходить лечение в протоколах клинических исследований.
- Монотерапия нитрозомочевинной может улучшить контроль над опухолью у некоторых больных. Пока ингибирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) эрлотинибом и ингибирование рецептора тромбозитарного фактора роста (PDGFR) иматинибом не показало какого-либо противоопухолевого эффекта в рандомизированных исследованиях II фазы [II,C]. Хороший радиологический объективный ответ и сокращение дозы приема кортикостероидов отмечено при назначении бевацизумаба (и иринотекана). Однако, эффект зачастую непродолжительный, и может быть, в основном, связан с изменением проницаемости сосудов и уменьшением зоны отека. Эффект на общую выживаемость остается неизвестным [III C].
- На основании доступных данных по эффективности, применение бевацизумаба при рецидивах глиобластомы не было одобрено Европейским Агентством по Препаратам. Необходимо оценить показания для выполнения повторных операций [IV, C]; у некоторых больных повторная радикальная операция и имплантация полимеров импрегнированных химиопрепаратами может значительно продлить выживаемость [II, B].

Оценка эффективности

- Если ответ на лечение можно оценить, то следует выполнить МРТ исследование. Увеличение контрастности и предполагаемая прогрессия опухоли, в сроки 4-8 недель после окончания радиотерапии по данным МРТ, могут являться последствиями лучевой терапии (псевдопрогрессией), тогда следует выполнить повторное МРТ исследование через 4 недели. Возможное увеличение размеров опухоли к окончанию радиотерапии не должно привести к прекращению химиотерапии
- Ответ на химиотерапию оценивается в соответствии с критериями ВОЗ, но также следует учитывать и состояние функций нервной системы, и примене-

ние кортикостероидов (критерии Макдональда). Недавнее введение в практику антиангиогенных и модифицирующих васкуляризацию агентов требует пересмотра критериев ответа. В добавление к контрастному усилению, распространение опухоли следует оценивать по данным МРТ с инверсией-восстановлением с подавлением сигнала от T2 и воды (FLAIR). В случаях сомнений, при дифференциальном диагнозе между рецидивом опухоли и изменениями, вызванными лечением (особенно при мутимодальной терапии), может помочь позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с меченой аминокислотой (например, метионин, флуорозтилтирозин) [III, B].

Наблюдение

- Наблюдение состоит из клинической оценки, особенно функций нервной системы, судорожного синдрома или его эквивалентов, а также использования кортикостероидов. Пациентам следует сокращать прием стероидов как можно раньше. Часто у пациентов с неоперабельными или рецидивными опухолями наблюдаются явления венозного тромбоза.
- Лабораторные показатели не определяются, за исключением пациентов, получающих химиотерапию (клинический анализ крови), кортикостероиды (глюкоза) или противосудорожные препараты (клинический анализ крови, показатели функции печени).
- С целью визуализации рекомендуется выполнение МРТ. Вне клинических исследований стандартной практикой является повторение МРТ каждые 3-4 месяца, при клинических показаниях возможно более частое мониторирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492–507.
2. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007.
3. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765–773.
4. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4127–4136.
5. Stupp R, Hottinger AF, van den Bent MJ et al. Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers. *ESMO Educational Book. Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 7): vii209–vii216.
6. Albert FK, Forsting M, Sartor K et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45–60.
7. 7.0 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
8. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
9. Westphal M, Ram Z, Riddle V et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: longterm follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 269–275.
10. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
11. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma. *Medical Research Council trial. J Clin Oncol* 2001; 19: 509–518.
12. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583–1588.
13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
14. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.

15. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.
16. Weller M, Stupp R, Reifenberger G et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 39–51.
17. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527–1535.
18. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192–2197.
19. Brandsma D, Stalpers L, Taal W et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453–461.
20. van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY et al. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonalds Criteria. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2905–2908.
21. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715–2722.
22. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707–2714.
23. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5874–5880.
24. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5881–5886.
25. Jaeckle KA, Ballman KV, Rao RD et al. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1246–1252.
26. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al. Phase II study of firstline chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2525–2528.
27. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1268–1274.
28. Raymond E, Brandes AA, Ditttrich C et al. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4659–4665.
29. Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740–745.
30. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733–4740.
31. Norden AD, Young GS, Setayesh K et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008; 70: 779–787.
32. Wick W, Weller M, van den Bent MJ, Stupp R. Avastin and recurrent glioma. A European perspective. *J Clin Oncol* 2010; 28: e188–e189.
33. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277–1280.
34. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572–2578.
35. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1988; 6: 338–343.
36. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G et al. Positron emission tomography with O-(2- [18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57: 505–511.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2004 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. М. Ю. Федянин