

## ГЛАВА 35

### НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C70-72, C75, C79, D32, D33, D35, D42-44)

У взрослых наиболее часто встречаются нейроэпителиальные опухоли (глиомы) – 58% и менингиомы – 28%. Опухоли головного мозга составляют 92%, опухоли спинного мозга – 8%.

В последние десять лет в Беларуси ежегодно злокачественными опухолями центральной нервной системы (мозговых оболочек, головного мозга, других отделов центральной нервной системы) заболело в среднем 450-550 человек.

В 2010 году в республике зарегистрирован 551 новый случай злокачественных опухолей этих локализаций: 279 — среди мужчин и 272 — среди женщин, причем, 89,1% (491 случай) злокачественных опухолей центральной нервной системы пришлось на опухоли головного мозга.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями центральной нервной системы для всего населения республики составил  $5,7^0/0000$ , для мужчин –  $6,2^0/0000$ , для женщин –  $5,3^0/0000$ . Стандартизованные показатели заболеваемости —  $4,9^0/0000$ ,  $5,6^0/0000$ ,  $4,3^0/0000$  соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 2735 больных (1262 мужчины и 1473 женщины). Болезненность составляет в целом  $28,3^0/0000$ ,  $28,0^0/0000$  — у мужчин и  $28,7^0/0000$  — у женщин.

В 2010 году умерло 392 пациента (равное число мужчин и женщин — по 196). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом по республике  $4,1^0/0000$ ,  $4,3^0/0000$  — у мужчин и  $3,8^0/0000$  — у женщин, а стандартизованный —  $3,1^0/0000$ ,  $3,5^0/0000$ ,  $2,7^0/0000$  соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 47,8%, у мужчин – 49,6%, у женщин – 46,1%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,71 – среди всего населения, 0,70 – у мужчин, 0,72 – у женщин.

#### **314. Классификация.**

Для первичных опухолей головного мозга TNM классификация не применяется в связи с редкостью их распространения за пределы головного мозга.

Для медуллобластомы используется система стадирования ТМ по Chang и Harisiadis.

314.1. Т – первичная опухоль.

T1 – опухоль менее 3 см в диаметре и расположена в классической срединной позиции в черве, в крыше IV желудочка и реже в полушариях мозжечка.

T2 – опухоль диаметром не менее 3 см, прорастает в одну из соседних структур или частично заполняет IV желудочек.

T3a – опухоль прорастет в соседние структуры или полностью заполняет IV желудочек, распространяясь в водопровод мозга, срединную апертуру IV желудочка (Мажанди) или латеральную апертуру IV желудочка (Люшка), что приводит к развитию тяжелой гидроцефалии.

T3b – опухоль исходит из крыши IV желудочка или ствола мозга и заполняет IV желудочек.

T4 – опухоль прорастает через водопровод мозга, переходит на III желудочек или срединный мозг, распространяется на верхний отдел спинного мозга.

314.2. M – отдаленные метастазы.

M0 – нет признаков явного субарахноидального или отдаленного гематогенного распространения опухоли.

M1 – микроскопические клетки опухоли найдены в ликворе.

M2 – большие узлы опухоли обнаруживаются в субарахноидальном пространстве мозжечка или мозга, или в III, или в боковых желудочках.

M3 – большие метастатические узлы в субарахноидальном пространстве спинного мозга.

M4 – метастазы вне ЦНС.

314.3. Определение степени злокачественности (G) опухолей ЦНС основано на выявлении определенных гистологических признаков и ретроспективном анализе клинического течения конкретных гистологических форм новообразований. Каждой нозологической форме соответствует своя степень злокачественности.

К опухолям ЦНС GI относят новообразования с низким пролиферативным потенциалом и с минимальной ядерной атипией, которые могут быть излечены путем хирургического удаления.

Опухоли ЦНС GII характеризуются инфильтративным ростом и низким уровнем пролиферативной активности, однако склонны к рецидивированию. Также некоторые типы опухолей GII (диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные глиомы) обладают способностью к повышению степени злокачественности (например низко злокачественная диффузная астроцитома с течением времени может трансформироваться в анапластическую астроцитому и глиобластому).

К опухолям ЦНС GIII относятся новообразования с гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность. В большинстве случаев, больным с опухолями GIII необходимо проведение адьювантной лучевой и/или химиотерапии.

К опухолям ЦНС GIV относят цитологически злокачественные новообразования с высоким уровнем митотической активности, очаговыми некрозами и сосудистой (эндотелиальной) пролиферацией. Опухоли ЦНС GIV часто проявляются быстрым прогрессированием заболевания и смертельным исходом. Примерами опухолей ЦНС GIV является глиобластома, большинство эмбриональных опухолей и многие саркомы. Хотя это и не неотъемлемые признаки, тем не менее, широкое распространение инфильтрации на

окружающие ткани и склонность к краниоспинальному распространению также характерны для некоторых новообразований ЦНС GIV (медуллобластома).

К опухолям низкой степени злокачественности (Low grade) принадлежат опухоли GI-II, к высокой степени злокачественности (High grade) – GIII-IV.

### 315. Градация астроцитом

Для определения степени злокачественности диффузных астроцитом по ВОЗ рекомендуется трехстепенная система (модификация St. Anne-Mayo), основанная на оценке ряда гистологических критериев (таблица 125).

Таблица 125

Система определения степени злокачественности диффузных астроцитом

Степень злокачественности (G)	Определение опухоли	Гистологические критерии
II	Диффузная астроцитомы	Ядерная атипия
III	Анапластическая астроцитомы	Ядерная атипия и митозы
IV	Глиобластома	Ядерная атипия и митозы, эндотелиальная пролиферация и/или некрозы

### 316. Гистологическая классификация опухолей нервной системы (ВОЗ, 2007 г.) (таблица 126).

Таблица 126

Тип опухоли <sup>1</sup>	Код <sup>2</sup> МКБ	Степень злокачественности (G)
<b>1. НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b>		
1.1 Астроцитарные опухоли		
Пилоцитарная астроцитомы	9421/1	G I
Пиломиксоидная астроцитомы	9425/3 <sup>3</sup>	G II
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы	9384/1	G I
Плеоморфная ксантоастроцитомы	9424/3	G II
Диффузная астроцитомы	9400/3	G II
Фибриллярная	9420/3	G II
Протоплазматическая	9410/3	G II
Тучноклеточная (гемистоцитарная)	9411/3	G II
Анапластическая астроцитомы	9401/3	G III
Глиобластома	9440/3	G IV
Гигантоклеточная глиобластома	9441/3	G IV
Глиосаркома	9442/3	G IV
Глиоматоз мозга	9381/3	G III
1.2. Олигодендроглиальные опухоли		
Олигодендроглиома	9450/3	G II
Анапластическая олигодендроглиома	9451/3	G III
1.3. Олигоастроцитарные опухоли		

Олигоастроцитомы	9382/3	G II
Анапластическая олигоастроцитомы	9382/3	G III
1.4. Эпендимальные опухоли		
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1	G I
Субэпендимома	9383/1	G I
Эпендимома	9391/3	G II
Клеточная	9391/3	G II
Папиллярная	9393/3	G II
Светлоклеточная	9391/3	G II
Таницитарная	9391/3	G II
Анапластическая эпендимома	9392/3	G III
1.5. Опухоли хориоидного сплетения		
Папиллома хориоидного сплетения	9390/0	G I
Атипичическая папиллома хориоидного сплетения	9390/1 <sup>3</sup>	G II
Карцинома хориоидного сплетения	9390/3	G III
1.6. Другие нейроэпителиальные опухоли		
Астробластома	9430/3	неясна
Хордоидная глиома третьего желудочка	9444/1	G II
Ангиоцентрическая глиома	9431/1 <sup>3</sup>	G I
1.7. Нейрональные, смешанные глионейрональные опухоли		
Диспластическая ганглиоцитомы мозжечка (болезнь Лермитт-Дюкло)	9493/0	G I
Десмопластическая инфантильная астроцитомы/ганглиоглиома	9412/1	G I
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0	G I
Ганглиоцитомы	9492/0	G I
Ганглиоглиома	9505/1	G I
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3	G III
Центральная нейроцитомы	9506/1	G II
Экстравентрикулярная нейроцитомы	9506/1 <sup>3</sup>	G II
Мозжечковая липонейроцитомы	9506/1 <sup>3</sup>	G II
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1 <sup>3</sup>	G I
Розеткообразующая глионейрональная опухоль четвертого желудочка	9509/1 <sup>3</sup>	G I
Спинальная параганглиома (терминальной нити конского хвоста)	8680/1	G I
1.8. Опухоли шишковидной железы		
Пинеоцитомы	9361/1	G I
Пинеобластома	9362/3	G IV
Папиллярная опухоль шишковидной железы	9395/3 <sup>3</sup>	G II-III
Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной степени дифференцировки	9362/3	G II-III
1.9. Эмбриональные опухоли		
Медуллобластома	9470/3	G IV
Десмопластическая/нодулярная медуллобластома	9471/3	G IV
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3 <sup>3</sup>	G IV
Анапластическая медуллобластома	9474/3 <sup>3</sup>	G IV
Анапластическая медуллобластома	9474/3	G IV

Крупноклеточная медуллобластома	9473/3	G IV
Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС (ПНЕО)	9500/3	G IV
Нейробластома ЦНС	9490/3	G IV
Ганглионейробластома ЦНС	9501/3	G IV
Медуллоэпителиома	9392/3	G IV
Эпендимобластома	9508/3	G IV
Атипическая тератоидная/рабдоидная опухоль		
<b>2. ОПУХОЛИ ОБОЛОЧЕК МОЗГА</b>		
<b>2.1. Опухоли из менинготелиальных клеток</b>		
Менингиома	9530/0	G I
Менинготелиоматозная	9531/0	G I
Фиброзная (фибробластическая)	9532/0	G I
Переходная (смешанная)	9537/0	G I
Псаммоматозная	9533/0	G I
Ангиоматозная	9534/0	G I
Микрокистозная	9530/0	G I
Секреторная	9530/0	G I
С обилием лимфоцитов и плазмоцитов	9530/0/	G I
Метапластическая	9530/0	G I
Хордоидная	9538/1	G II
Светлоклеточная	9538/1	G II
Атипическая	9539/1	G II
Папиллярная	9538/3	G III
Рабдоидная	9538/3	G III
Анапластическая (злокачественная)	9530/3	G III
<b>2.2. Мезенхимальные опухоли оболочек (неменинготелиоматозные)</b>		
Липома	8850/0	G I
Ангиолипома	8861/0	G I
Гибернома	8880/0	G I
Липосаркома	8850/3	G III
Солитарная фиброзная опухоль	8815/0	G I
Фибросаркома	8810/3	G III
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8830/3	G III
Лейомиома	8890/0	G I
Лейомиосаркома	8890/3	G III
Рабдомиома	8900/0	G I
Рабдомиосаркома	8900/3	G III
Хондрома	9220/0	G I
Хондросаркома	9220/3	G III
Остеома	9180/0	G I
Остеосаркома	9180/3	G III
Остеохондрома	9210/1	G I
Гемангиома	9120/0	G I
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/1	G II
Гемангиоперицитома	9150/1	G II

Анапластическая гемангиоперицитома	9150/3	G III
Ангиосаркома	9120/3	G III
Саркома Капоши	9140/3	G III
Саркома Юинга	9364/3	G IV
2.3. Первичные меланотические поражения		
Диффузный меланоцитоз	8728/0	
Меланоцитома	8728/1	
Злокачественная меланома	8720/3	
Менингеальный меланоматоз	8728/3	
2.4. Другие опухоли, относящиеся к оболочкам		
Гемангиобластома	9161/1	G I
<b>3. ЛИМФОМЫ И ОПУХОЛИ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ</b>		
Злокачественная лимфома	9590/3	
Плазмоцитома	9731/3	
Гранулоцитарная саркома	9930/3	
<b>4. ГЕРМИНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ</b>		
Герминома	9064/3	
Эмбриональная карцинома	9070/3	
Опухоль желточного мешка	9071/3	
Хориокарцинома	9100/3	
Тератома	9080/1	
Зрелая	9080/0	
Незрелая	9080/3	
Тератома со злокачественной трансформацией	9084/3	
Смешанная герминоклеточная опухоль	9085/3	
<b>5. ОПУХОЛИ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА</b>		
Краниофарингиома	9350/1	G I
Адамантиноматозная	9351/1	G I
Папиллярная	9352/1	G I
Зернистоклеточная опухоль нейрогипофиза	9582/0	G I
Питуицитома	9432/1 <sup>3</sup>	G I
Веретенклеточная онкоцитома аденогипофиза	8291/0	G I
<b>6. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ</b>		
<b>7. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>		
Нейрофиброматоз первого типа		
Нейрофиброматоз второго типа		
Синдром Гиппель-Линдау		
Туберозный склероз		
Синдром Ли-Фраумени		
Синдром Коудена		
Синдром Тюрко		
Синдром Горлина		

Примечания:

<sup>1</sup> – в таблице не приведена классификация опухолей черепных и спинномозговых нервов, нейробластные опухоли (ольфакторная

нейробластома/нейроэпителиома, нейробластома надпочечника и симпатической нервной системы);

<sup>2</sup> – по международной классификации болезней для онкологии (МКБ; ICD-O) и систематизированной медицинской номенклатуре (<http://snomed.org>) биологический потенциал опухолей обозначается с помощью морфологического кода.

Код /0 применяется для обозначения биологического потенциала доброкачественных опухолей, /1 – для обозначения биологического потенциала опухолей с неопределенным или промежуточным злокачественным потенциалом, код /3 применяется для злокачественных опухолей;

<sup>3</sup> – коды, прописанные курсивом, предложены в 4-ом издании МКБ (ICD-O) и в настоящий момент являются предметом дискуссий.

### **317. Прогностические факторы.**

У больных с первичными опухолями головного мозга основным прогностическим критерием является гистологический диагноз в соответствии с классификацией опухолей. Крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с глиобластомой. Смешанная анапластическая олигоастроцитомы и анапластическая астроцитомы занимают промежуточное положение. Важными прогностическими критериями являются молекулярно-цитогенетические особенности опухоли.

В ряде случаев прогноз заболевания зависит не от степени злокачественности, а от локализации опухоли и возможности ее тотального удаления.

Кроме того, прогноз заболевания находится в обратной зависимости от возраста пациента и в прямой зависимости от общего клинического состояния пациента (шкала Карновского).

### **318. Диагностические мероприятия.**

При наличии клинических признаков опухоли центральной нервной системы необходимо:

сбор анамнеза;

общее физикальное обследование;

осмотр невролога и нейрохирурга;

осмотр офтальмолога;

спондилография в 2-х проекциях, при необходимости в дополнительных укладках (при опухоли спинного мозга);

МРТ головного и спинного мозга (с контрастным усилением в трех проекциях и в трех режимах (T1, T2 и с подавлением сигнала от свободной жидкости);

КТ с контрастным усилением головного или спинного мозга являются дополнительными методами исследования;

рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (при подозрении на метастатический характер опухоли)

при подозрении на метастатический характер опухоли выполняется КТ органов грудной клетки и брюшной полости и другие методы исследования по решению консилиума в составе нейрохирурга и онколога.

в случае затрудненного дифференциального диагноза (воспалительные и дегенеративные заболевания ЦНС, метастатическое поражение и др.), а также в случаях, когда хирургическое удаление опухоли нецелесообразно или невозможно выполняется нейронавигационная или стереотаксическая биопсия.

Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического исследований с установлением гистологического типа и степени злокачественности опухоли. Морфологическое исследование дополняется молекулярно-цитогенетическим анализом (в частности, хромосомная транслокация-делеция хромосомы 1p и 19q для олигодендроглиом, метилирование промотора MGMT для глиобластом).

Лабораторные исследования:

определение группы крови, резус-фактора, серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – натрий, калий, магний, хлор); коагулограмма (по показаниям).

Дополнительные методы обследования:

прямая или КТ-ангиография сосудов головного мозга (по показаниям).

функциональная МРТ, МРТ-диффузия, МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия (по показаниям).

### **319. Общие принципы лечения** (рисунки 17-18).

Лечение больных с новообразованиями ЦНС проводится только в специализированных нейрохирургических и онкологических лечебных учреждениях. Стандартными методами лечения опухолей ЦНС в настоящее время являются хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Первым этапом лечения является хирургическое вмешательство (лечебное или диагностическое). Дальнейшая лечебная программа строится с учетом гистологической формы и степени злокачественности, распространения процесса, размеров и локализации опухоли.

При выполнении на первом этапе лечения хирургического вмешательства в нейрохирургических отделениях пациенты направляются для дальнейшего лечения в учреждения онкологического профиля с данными общеклинического обследования, описанием хирургического вмешательства, парафиновыми блоками биоптатов, дооперационной и послеоперационной МРТ и/или КТ в формате DICOM на электронных носителях.



# ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (I часть)

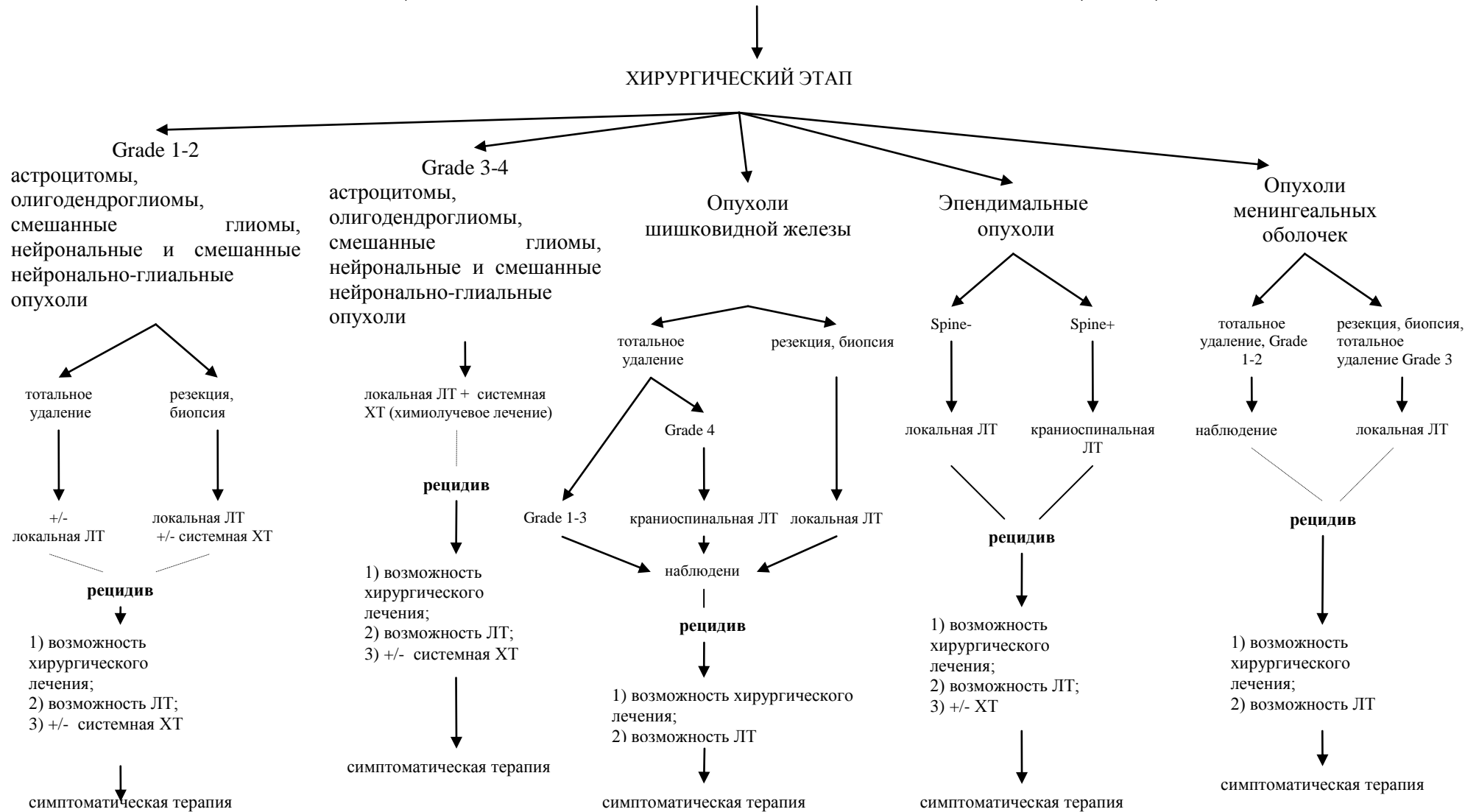


Рисунок 17. Общие принципы лечения

# ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (II часть)

## ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП

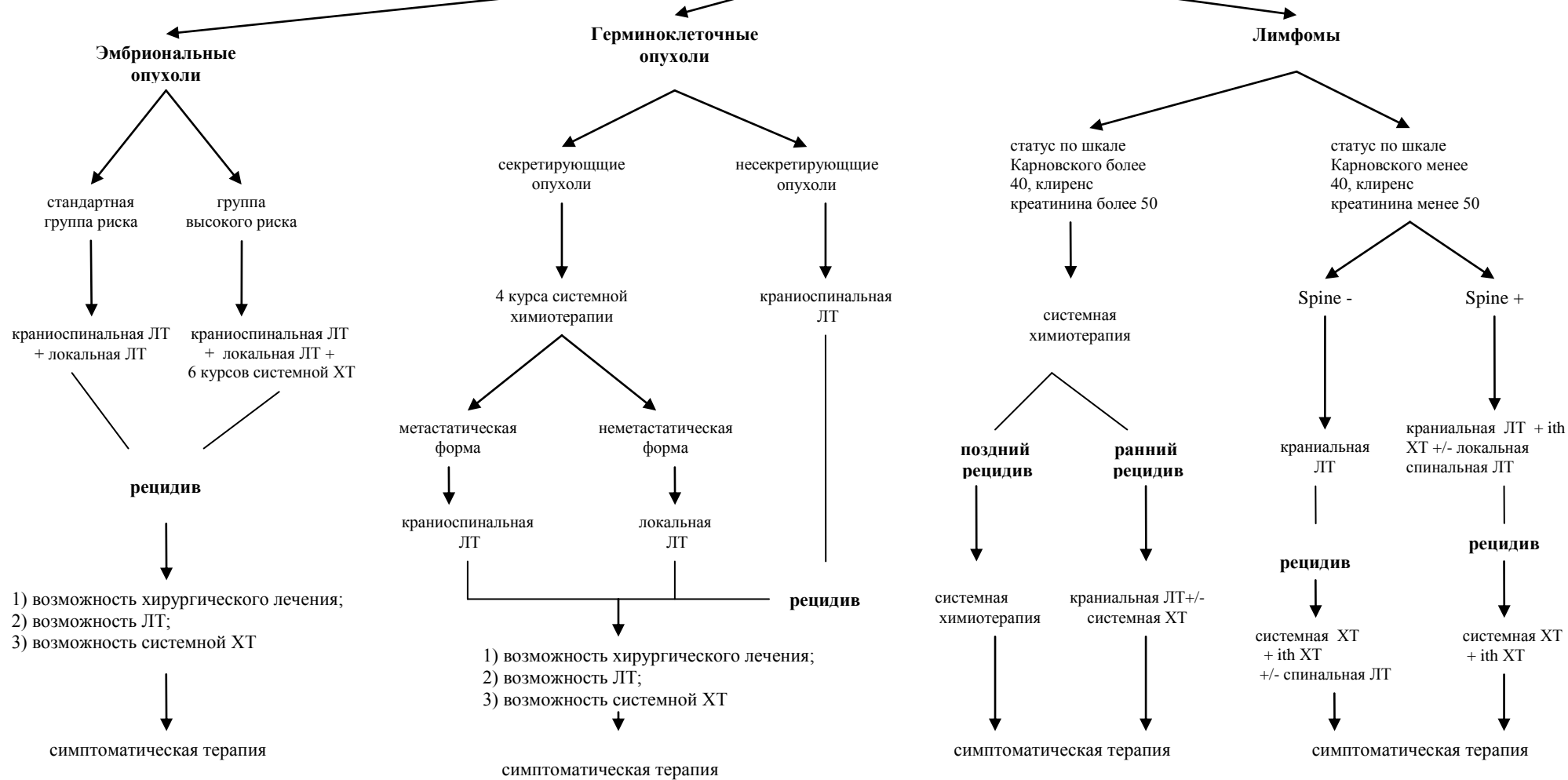


Рисунок 18. Общие принципы лечения

### **319. Хирургическое лечение**

Задачами хирургического этапа лечения являются: обеспечение максимального удаления новообразования с соблюдением принципов анатомической и функциональной доступности, установление точного морфологического диагноза, уменьшение эффекта объемного воздействия опухоли на головной мозг и уменьшение дислокации мозга в полости черепа, нормализация или восстановление ликвороциркуляции.

После полного или частичного удаления злокачественных супратенториальных нейроэпителиальных опухолей головного мозга (морфологически подтвержденных путем срочного гистологического исследования), а также рецидивных опухолей целесообразно проведение локальной химиотерапии с использованием препарата «Цисплацел».

Противопоказания к хирургическому вмешательству: соматическая патология в стадии декомпенсации; наличие гнойно-воспалительных заболеваний с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций – до излечения.

#### **319.1. Предоперационная подготовка:**

назначение кортикостероидных препаратов в дозе от 12 до 16 мг (в пересчете на дексаметазон), однократно, утром в течение 2 – 3 суток перед хирургическим вмешательством;

при наличии эпилептических припадков – топирамат в дозе 0,2-0,4г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20-30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки или карбамазепин в дозе 0,2 г 2-4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков, профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится;

коррекция общесоматических нарушений;

непосредственно перед операцией производится катетеризация мочевого пузыря, эластическое бинтование нижних конечностей (при наличии варикозной болезни, всем пациентам старше 40 лет).

#### **319.2. Объем хирургического вмешательства.**

##### **319.2.1. Нейроэпителиальные опухоли.**

Полное удаление – новообразование удаляется в пределах видимой здоровой ткани.

Частичное удаление – новообразование удаляется с макроскопически видимой остаточной опухолью.

Биопсия опухоли – иссечение участков новообразования для последующего гистологического исследования.

Симптоматические операции – восстановление проходимости ликворных путей и др.

##### **319.2.2. Менинготелиальные опухоли.**

Для формализации степени радикальности операций при менингиомах используется шкала Симпсона:

Тип 1 — макроскопически полное удаление опухоли с иссечением ТМО в месте исходного роста опухоли и резекцией всей пораженной кости;

Тип 2 — макроскопически полное удаление с коагуляцией ТМО в месте исходного роста;

Тип 3 — макроскопически полное удаление без иссечения или коагуляции ТМО в месте исходного роста и(или) без резекции всей пораженной кости;

Тип 4 — частичное удаление опухоли

Тип 5 — биопсия или декомпрессия.

Морфологическое исследование. Должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования. Для срочного морфологического исследования объем биоптата должен быть не менее 1 см<sup>3</sup> (за исключением случаев когда выполняется стереотаксическая биопсия). Для дифференциальной диагностики проводятся иммуногистохимические исследования и молекулярно-цитогенетический анализ.

319.2.3. Метастатические опухоли головного мозга.

Вопрос о хирургическом лечении рассматривается при наличии в головном мозгу от 1 до 3 метастазов (тотальное симультанное или этапное удаление опухоли). При локализации или распространении метастаза(ов) на подкорковые центры и ядра и другие жизненно важные структуры головного мозга, травматизация которых сопряжена с высоким риском фатальных осложнений хирургическое лечение не показано.

Тактика лечения пациентов с неудаляемыми солитарными метастазами, множественными метастазами в головном мозгу, неизлеченной первичной опухолью, наличии экстрацеребральных метастазов определяется консилиумом в составе: нейрохирург, онколог, радиационный онколог.

При метастазе в головном мозгу из невыявленного первичного очага и невозможности его удаления выполняется открытая биопсия/резекция метастаза или стереотаксическая биопсия (предпочтительный вариант, если предполагается нехирургическое лечение). Во время выполнения операции должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования биопсийного материала.

До выполнения биопсии (при подозрении по данным нейровизуализации на метастатическую природу новообразования в головном мозгу) или при направлении пациента к онкологу проводится системное обследование с целью выявления первичного опухолевого очага (по согласованию с онкологом):

КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза;

остеосцинтиграфия (для пациентов с жалобами на боли в костях);

маммография.

Злокачественные новообразования спинного мозга.

При локализации опухоли в поверхностных отделах спинного мозга целесообразно проводить удаление новообразования (полное или частичное).

Вопрос об объеме хирургического вмешательства при интрамедуллярном новообразовании решается индивидуально, определяется особенностями опухолевого роста и состоянием пациента.

Контрольное обследование больных после операции.

После хирургического вмешательства по поводу новообразования головного или спинного мозга для уточнения степени радикальности удаления в обязательном порядке производится контрольное интраскопическое обследование (МРТ и/или КТ). МРТ может быть выполнена не позднее чем через 24 часа после операции, КТ – на 2-10-е сутки после операции.

### **320. Специальное лечение в послеоперационном периоде.**

Лучевой терапии принадлежит важная роль в лечении ряда опухолей головного мозга у взрослых. В случаях, когда лучевая терапия является обязательным компонентом лечения, больные после заживления операционной раны и при отсутствии угрозы послеоперационных осложнений переводятся из нейрохирургического отделения в онкологическое учреждение для дальнейшего проведения специального лечения (лучевая терапия). Лучевую терапию начинают на 14-56 сутки после хирургического вмешательства.

Во всех остальных случаях вопрос о необходимости лучевой терапии решается консилиумом в составе: радиационного онколога, клинического онколога, нейрохирурга.

Противопоказания к проведению лучевой терапии:

некупируемая тяжесть состояния больного;

отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа.

Химиотерапия является важным составляющим компонентом лечения при высококачественных астроцитомах, олигодендроглиомах, смешанных глиомах, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолях, эмбриональных опухолях, лимфомах ЦНС, герминоклеточных опухолях ЦНС. В зависимости от нозологической формы опухоли, распространенности и группы риска используются различные виды химиотерапии (системная, интратекальная) и различные режимы (до-, на фоне и после лучевой терапии).

#### **320.1. Обеспечение лучевой терапии.**

Лучевое лечение проводится на фоне назначения кортикостероидов, суточная доза определяется индивидуально. Кортикостероиды уменьшают околоопухолевый отек, снижают объемный эффект опухоли и внутричерепное давление. Это дает быстрое облегчение головной боли и смягчает латерализующие эффекты. Дексаметазон – кортикостероид выбора вследствие своей минимальной минералокортикоидной активности. Начальная доза дексаметазона – 8мг/день. В последующем ее повышают или снижают до достижения минимальной дозы, необходимой для купирования неврологических симптомов. У большинства больных применение кортикостероидов может быть сведено к минимуму по окончании лучевой терапии.

Длительное применение кортикостероидов связано с развитием гипертензии, сахарного диабета, некетолического гиперосмолярного состояния, миопатии, увеличением веса, бессонницы и остеопороза.

Больным, у которых в анамнезе были эпизоды судорожного синдрома, назначаются противосудорожные средства: топирамат в дозе 0,2-0,4 г (до 0,5 г) в сутки в два приема, или препараты вальпроевой кислоты в дозе 20-30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сутки или карбамазепин в дозе 0,2 г 2-4 раза в сутки, или другие препараты, обеспечивающие купирование припадков, профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится.

Предлучевая подготовка включает:

МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением;  
осмотр невролога, включая оценку когнитивных функций;  
осмотр окулиста;

по показаниям МРТ спинного мозга (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли);

по показаниям исследование спинномозговой жидкости (эмбриональные опухоли, эпендимомы, лимфомы, герминоклеточные опухоли, подозрение на воспалительный процесс и т.д.).

Для первичных опухолей мозга МР-томограмма должна быть получена как с применением контрастного материала, так и без него.

При проведении лучевой терапии предлучевая подготовка осуществляется с использованием рентгеновских симуляторов, обязательным условием является иммобилизация пациента. Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 3D-системами.

Облучение осуществляется на линейных ускорителях. Линейный ускоритель должен иметь многопластинчатую диафрагму (коллиматор), систему регистрации портальных изображений (EPID), систему верификации условий облучения для точного позиционирования пациента и локализации мишени в рамках обеспечения IGRT, систему реализации облучения с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), систему реализации интра- и экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии.

Лучевая терапия может проводиться с использованием классического режима фракционирования дозы РОД обычно 1,8-2 Гр. Также могут применяться режимы гипофракционирования, которые предполагают использование РОД выше 2 Гр. Учитывая, что при использовании режимов гипофракционирования в лучевой терапии опухолей головного мозга и других отделов центральной нервной системы локально подводятся высокие дозы излучения, для максимального исключения окружающих опухоль нормальных тканей и критических органов из объема облучения, особое значение приобретают как предлучевая подготовка пациента с обязательной фиксацией, так и планирование и проведение сеансов лучевой терапии с использованием всех возможностей регистрации и верификации условий облучения современных линейных ускорителей с точным позиционированием пациента и локализацией мишени.

Проведение паллиативного курса лучевой терапии у больных с множественным опухолевым поражением центральной нервной системы возможно на гамма-терапевтических установках.

У больных с ожидаемой выживаемостью более 3-х лет, получавших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, может развиваться снижение интеллекта.

320.2. Методика исследования спинномозговой жидкости (далее – СМЖ).

Необходимо не менее 3 мл спинномозговой жидкости, которая должна быть срочно отправлена для цитологического исследования, но не позже 30 минут после пункции, т.к. клетки в ней очень быстро разрушаются. В полученную жидкость не добавляют фиксатор. В крайнем случае, если нет возможности доставить жидкость сразу же, необходимо добавить фиксатор, например *Saccoma carbowaх*. Этот фиксатор предотвращает дегенерацию клеток, но не позволяет приготовить высушенные на воздухе мазки, по которым оценивают клетки при лимфомах и лейкозах (по Паппенгейму, окрашиваются только высушенные на воздухе мазки).

Цитологу необходимо сообщать, если до получения СМЖ были любые другие терапевтические и диагностические процедуры и дату их проведения, даже о пункции костного мозга для миелограммы. Реактивные клетки могут иметь выраженную атипию, сформировать группы по типу эпителиальных клеток, что приведет к ложно-положительному ответу. Во время хирургического вмешательства может быть оставлен инородный материал, на который отреагируют клетки СМЖ, или после травмы в СМЖ появятся тканевые фрагменты, включая эпителий назального синуса после травмы основания черепа.

Вследствие низкой клеточности СМЖ используются методы приготовления цитологических мазков, которые способствуют концентрации клеток с сохранением их морфологии. Необходимо использовать метод приготовления мазков на центрифуге «Цитоспин».

Для сохранности клеток необходимо соблюдать следующие условия: скорость центрифугирования 500-900 об/мин, но не выше 1000 об/мин, быстрое ускорение; время центрифугирования – 5 минут, мазки должны быть свежими. Сохранность клеток значительно зависит от их чувствительности к скорости центрифугирования, чрезмерно высокая скорость приводит к уплощению клеток, их разрушению и потере клеточных деталей при микроскопии. Ложно-отрицательные результаты достаточно часты, но шансы положительного ответа зависят от объема исследованной жидкости, скорости центрифугирования и получения жидкости из места рентгенологически выявляемой болезни или «симптомной» точки. Положительный результат можно получить при повторной аспирации СМЖ, даже если первично ответ был отрицательным.

Из СМЖ необходимо делать максимально возможное число препаратов. Для приготовления 1 мазка с помощью цитоспина требуется 0,5-1,0 мл жидкости.

Иммуноцитохимический метод используется для идентификации типа клеток. В частности, при определении типа клеток лимфомы, их дифференциальной диагностике от эпителиальных клеток. Иногда определяют маркеры глиальных и нейроэндокринных опухолей, а также специфических метастатических опухолей (меланома, рак простаты). Но большая осторожность должна присутствовать при оценке реакции на малом числе клеток. Необходимо тщательно соблюдать режим фиксации мазков, разведения и жизнеспособности антител.

**321. Низкозлокачественные (Grade 1-2) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.**

Рекомендуемый лечебный подход к лечению:

Если удалось выполнить полное удаление опухоли, подтвержденное при динамическом МРТ-исследовании, то у пациентов в возрасте <40 лет, а также в возрасте >40 лет (при отсутствии неблагоприятных прогностических признаков) лучевая терапия может быть отсрочена до тех пор, пока МРТ- или КТ-исследования убедительно не подтвердят наличие рецидива, хирургическое лечение которого невозможно. У пациентов в возрасте >40 лет при наличии 2-х и более неблагоприятных прогностических признаков (астроцитарный тип опухоли, наибольший размер опухоли > 6 см, переход опухоли за среднюю линию, наличие неврологического дефицита) показано проведение послеоперационной лучевой терапии.

Если полное удаление опухоли выполнить не удалось, рекомендуется послеоперационное облучение.

Лучевая терапия должна подводиться с использованием линейного ускорителя ежедневными фракциями по 1,8-2,0 Гр до суммарной дозы 50-54Гр. Поля облучения должны включать только объем первичной опухоли, определенной на МРТ, и не должны охватывать весь головной мозг. ЛТ проводится локальными полями, включающими зону опухоли после контрастного усиления + 2 см от границы этой зоны (по данным КТ и зоны аномальной плотности на Т-2 взвешенных изображениях МРТ + 1–2 см). При низкозлокачественных астроцитомах лучевая терапия может обеспечить показатель 5-летней выживаемости 50%, а 10-летней – 20%. Выживаемость больных с низкозлокачественными олигодендроглиомами еще выше.

При рецидиве олигодендроглиомы наряду с возможностью хирургического удаления опухоли, возможностями лучевой терапии рассматривается вопрос о назначении химиотерапии: темозоламид 150-200 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 5 дней (курсы повторяют каждые 28 дней (6 курсов)).

**322. Высокозлокачественные (Grade 3-4) астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.**

322.1. При этих опухолях рекомендуется проведение лучевой терапии локальными полями, независимо от объема хирургического вмешательства. Клинический начальный объем облучения включает в себя остаточную опухоль



с контрастным усилением, послеоперационную кисту + 2-3 см (неизменной ткани мозга с обязательным включением в объем облучения зоны отека). После подведения СОД 46 Гр клинический объем облучения уменьшается и включает в себя остаточную опухоль и послеоперационную кисту + 1-2 см неизменной ткани мозга. При распространении опухоли до средней линии, в том числе в пределах мозолистого тела, отступ от границ объема опухоли в контралатеральную часть головного мозга должен составлять 5-7 мм в зависимости от способа иммобилизации пациента. Лучевая терапия на первичный очаг в дозе до 60 Гр 30-33 фракциями (РОД 1,8-2 Гр) является стандартным методом лечения высококачественных глиом; эта величина дозы несколько выше порога лучевого некроза. Примерно у половины больных с анапластическими астроцитомами рентгенографические данные свидетельствуют о наличии ответа на облучение в дозе 60 Гр, а при мультиформной глиобластоме – у 25% больных. Полная регрессия и той, и другой опухоли, подтвержденная рентгенографически, бывает редко.

322.2. План лучевой терапии составляется с учетом прогностических факторов.

322.2.1. Химиолучевое лечение. У пациентов с исходным статусом ECOG 0-1 балла (шкала Карновского 70-100%) облучение проводится на фоне приема темозоламида в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  внутрь ежедневно (включая выходные и праздничные дни) на протяжении всего курса облучения за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии. Через 3-4 недели после завершения химиолучевой терапии проводится до 6 курсов химиотерапии: темозоламид  $150\text{-}200 \text{ мг/м}^2$  внутрь 1-5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

322.2.2. У пациентов с исходным статусом ECOG 2 балла (шкала Карновского 50-60%) вначале проводится курс лучевой терапии в СОД эквивалентной 40-60 Гр (РОД и СОД определяются индивидуально, при необходимости – консилиумом), затем спустя 3-4 недели после облучения рассматривается вопрос о проведении курсов химиотерапии.

322.2.3. При состоянии пациента по шкале Карновского менее 50% (ECOG > 2 баллов) возможно проведение паллиативного курса ЛТ в СОД=30Гр за 10 фракций либо СОД=20 Гр за 5 фракций. При значительном улучшении неврологического статуса во время проведения ЛТ или в течение 2 недель после ее завершения, возможно добавление дозы локально (boost) в СОД 18 Гр за 10 фракций.

322.3. Химиотерапия. Через 3-4 недели после завершения лучевой терапии проводится 6 курсов химиотерапии.

322.3.1. PCV:

прокарбазин  $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь 8-21 день;

ломустин  $110 \text{ мг/м}^2$  внутрь 1-й день;

винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 день;

курсы повторяют каждые 6-8 недель.

322.3.2. Кармустин:  $200 \text{ мг/м}^2$  (максимальная кумулятивная доза  $1500 \text{ мг/м}^2$ ) в/в в течение 1-2 часов каждые 8 недель.

322.3.3. Темозоламид 150-200 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1-5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

### **323. Эмбриональные опухоли.**

Медуллобластомы редко бывают у взрослых, развиваются в мозжечке и всегда являются высокозлокачественными новообразованиями. Распространение опухоли по ЦНС происходит по субарахноидальному пространству, внутричерепные метастазы наблюдаются редко, большей частью в области цистерн основания мозга. Послеоперационное стадирование медуллобластомы проводится на основе МРТ/КТ с контрастированием, а также исследование спинного мозга (МРТ с контрастированием в сочетании с цитологическим исследованием спинномозговой жидкости (методика "Цитоспин")). Для определения тактики лечения устанавливается прогностическая группа риска (стандартный риск и высокий риск) с учетом остаточной опухоли и распространением процесса (методика оценки ТМ по Chang и Harisiadis).

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), нейробластома – высокозлокачественные, агрессивные образования, также обычно возникающие у детей. Их прогноз обычно хуже, чем у медуллобластомы.

Вышеперечисленные опухоли относятся к опухолям с высоким риском краниоспинального распространения (Spine +). Высокоэффективным лечением этих опухолей является краниоспинальное облучение (КСО).

323.1. Тактика послеоперационного лечения определяется прогностической группой риска. К стандартной группе риска относятся эмбриональные опухоли ЦНС, у которых объем остаточной опухоли не превышает 1,5 см<sup>3</sup> и нет метастатического поражения.

Лечение пациентов группы стандартного риска включает послеоперационное краниоспинальное и локальное облучение.

Объем облучения включает весь головной и спинной мозг. Симуляция полей для планирования КСО включает много этапов. Больные должны лечиться в положении пронации на специальном фиксирующем устройстве (мешке) с фиксацией лица и головы. Голова и шея должны быть максимально выпрямлены на сколько это возможно. На этапе первичной симуляции должны быть промаркированы рентгеноконтрастными метками три референтные точки, расположенные на коже вдоль позвоночника: первая – на уровне Th1 позвонка, вторая – на уровне S2, третья – на середине расстояния между первыми двумя метками. Также должны быть установлены рентгеноконтрастные метки на коже в латеральных углах глаз. Размер меток не должен превышать 1мм.

Для планирования должны использоваться данные спиральных КТ-исследований: для области головы и шеи используются сканы 3мм толщиной с расстоянием 3мм между ними, для грудного, абдоминального и тазового отделов позвоночника – 5 × 5мм.

Обычно нижняя граница спинномозгового поля находится на уровне соединения S2/S3 позвонков. Однако, использование МРТ может уточнить положение этой границы от S1 до верхнего края S4 (использование обычных

симуляционных снимков недопустимо).

Для облучения головного мозга используется 2 латеральных поля. Для облучения спинного мозга обычно используется 2 спинномозговых поля – грудное и люмбальное. Для улучшения дозного распределения возможно применение компенсаторов. Должны быть запланированы и использоваться 2 или более подвижных соединения между полями шириной 1 см каждый в краниальном направлении. Облучение проводится ежедневно с использованием тормозного фотонного излучения с энергией 6 МВ, РИО 100.

После завершения краниоспинального облучения (РОД 1,8 Гр до СОД 36 Гр) проводится лучевая терапия с локальных полей. В объем облучения включается объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста плюс 1-2 см, РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр (всего за 11 фракций).

#### 323.2.Химиотерапия.

Пациентам, относящимся к группе высокого риска (объем остаточной опухоли >1,5см или есть метастатическое поражение), проводится химиотерапия (6 курсов), которая начинается через 3-4 недели после окончания облучения.

323.2.1. Цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия в течение 6 часов с пред- и постгидратацией в 1-й день;

ломустин 75 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-й день;

винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в/в струйно в 1-й, 8-й и 15-й дни;

курсы повторяют каждые 42 дня.

#### 323.2.2. PCV:

прокарбазин 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 8-21 дни;

ломустин 110 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 дни;

курсы повторяют каждые 6-8 недель.

323.2.3. Кармустин: 200 мг/м<sup>2</sup> (максимальная кумулятивная доза 1500 мг/м<sup>2</sup>) в/в в течение 1-2 часов каждые 8 недель.

#### 324. Эпендимомы.

Внутричерепные эпендимомы относительно редки, составляя менее 2% всех опухолей головного мозга. Чаще всего они наблюдаются в задней черепной ямке или в спинном мозгу, хотя могут также возникать в отделе, расположенном над мозжечковым наметом. Гистологически эпендимомы обычно являются высокодифференцированными опухолями, но большая частота их рецидива указывает на их злокачественную природу.

Для определения тактики послеоперационной лучевой терапии необходимо уточнить распространение опухоли по спинномозговому каналу. Проводится МРТ исследование спинного мозга и спинномозговой жидкости методом "Цитоспин".

При поражении спинного мозга (Spine +) проводится краниоспинальное облучение. При отсутствии поражения (Spine -) проводится только локальное

облучение. При тотальном удалении супратенториально расположенной опухоли, подтвержденном при МРТ-исследовании, а также отсутствии поражения спинного мозга и опухолевых клеток в спинномозговой жидкости возможно ограничиться динамическим наблюдением за пациентом.

Тактика лечения спинальных эпендимом соответствует тактике лечения внутричерепных эпендимом.

### **325. Менингиомы.**

Менингиомы хорошо излечиваются с помощью полной хирургической резекции. Однако часто невозможно полностью резецировать опухоли основания черепа и опухоли, поражающие синусы твердой мозговой оболочки. Для некоторых больных с такими опухолями показан курс послеоперационной лучевой терапии. Обычно облучается рентгенографически (по данным МРТ, КТ) определяемая область опухоли с применением трехмерного (далее – 3D) планирования облучения.

Показания к послеоперационной лучевой терапии:

биопсия и частичное удаление доброкачественных менингиом при Grade 1-2 (при тотальном (Simpson 1 – 2) удалении – динамическое наблюдение); анапластические менингиомы (Grade 3) – вне зависимости от объема оперативного вмешательства.

### **326. Опухоли паренхимы шишковидной железы.**

К этой группе относятся пинеоцитомы Grade II, пинеобластомы Grade IV, опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.

Больные с тотальным удалением пинеоцитомы Grade II могут подлежать динамическому наблюдению, пациентам с частичным удалением опухоли проводится локальная лучевая терапия.

При пинеобластомах после выполнения хирургического лечения в максимально возможных объемах показано краниоспинальное облучение.

### **327. Краниофрингиомы.**

При тотальном удалении краниофарингиомы проводится динамическое наблюдение за больным. Локальная лучевая терапия проводится после частичного удаления опухоли либо биопсии или опорожнения опухолевой кисты.

### **328. Лимфомы.**

Тактика лечения первичных неходжкинских лимфом ЦНС определяется исходным статусом по шкале Карновского (более или менее 40%), клиренсом креатинина (более или менее 50). У больных в возрасте более 60 лет химиотерапия при первичной лимфоме ЦНС является предпочтительным методом лечения, поскольку лучевая терапия (или химиолучевая терапия) усиливает непосредственные и отдаленные нейротоксические эффекты.

При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40%) и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) больным показана краниальная лучевая терапия (СОД 40 Гр) с возможным локальным облучением остаточной опухоли до 45-46 Гр. При выявлении клеток лимфомы в спинномозговой жидкости проводятся еженедельное интратекальное введение метотрексата в

дозе 15 мг (не менее 6 введений). При выявлении патологических очагов по данным МРТ (с контрастным усилением) рассматривается вопрос о возможности локального спинального облучения.

При статусе по шкале Карновского более 40% и клиренсе креатинина более 50 мл/мин больным проводится химиотерапия. При клинической эффективности режимов химиотерапии последующая лучевая терапия больным не проводится.

328.1. Протокол Vonp (режим интратекального введения адаптирован). 6 курсов химиотерапии (А-В-С-А-В-С), интервал между курсами 2 недели (лечение начинают на 21 день от начала предыдущего курса).

328.1.1. Цикл А:

дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2-5 дни;

винкристин 2 мг внутривенно струйно 1-й день;

метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день (доза метотрексата может быть редуцирована до 3000 мг/м<sup>2</sup> у пациентов старше 64 лет);

кальция фолинат 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 34, 42, 48, 54, 60 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения);

ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин 2-5 дни;

месна 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида);

метотрексат (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально 1,5 дни.

328.1.2. Цикл В:

дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2-5 дни;

винкристин 2 мг внутривенно струйно 1-й день;

метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день (доза метотрексата может быть редуцирована до 3000 мг/м<sup>2</sup> у пациентов старше 64 лет);

кальция фолинат 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 34, 42, 48, 54, 60 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения);

циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин 2-5 дни;

метотрексат (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально 1,5 дни.

326.1.3. Цикл С:

дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 3-7 дни;

винкристин 2 мг внутривенно струйно 1-й день;

цитарабин 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 3-х часов 1-2 дни (всего 2 дозы);

метотрексат (7,5 мг), преднизолон (5 мг), цитарабин (20 мг) интратекально 3,7 дни.

Химиотерапия проводится на фоне гидратации (не менее 1,5 л/м<sup>2</sup>). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м<sup>2</sup> в/в, прегидратация 6-8 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем рН,

который должен быть на уровне  $\geq 7,4$  в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин скорость  $0,5 \text{ г/м}^2$ , затем  $4,5 \text{ г/м}^2$  вводятся в течение 23,5 ч. Через 34 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  (на 10-й, 18-й, 24-й, 30-й и 42-й ч от завершения введения метотрексата). Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови, см. схему назначения антидота). При выраженной нейропатии возможна отмена винкристина. За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в дозе  $3 \text{ г/м}^2$  (блок С) внутривенно струйно ввести пиридоксина гидрохлорид  $150 \text{ мг/м}^2$ , в дни введения цитарабина, в указанной выше дозе, обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами (6 раз в день) и физиологическим раствором в виде глазных капель (6 раз в день), которые чередуются с каплями с кортикостероидами.

328.2. При невозможности проведения протокола Vonn в связи с клиническим состоянием больного рекомендуется схема VMРD.

Схема VMРD:

кармустин  $80 \text{ мг/м}^2$  внутривенно в течение 1-2 ч в 1-й день;  
метотрексат  $1500 \text{ мг/м}^2$  внутривенная 24-часовая инфузия во 2-й день;  
кальция фолинат  $30 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения);  
прокарбазин  $100 \text{ мг/м}^2$  внутрь 1-8 дни;  
дексаметазон 24 мг внутрь за 3 приема 1-14 дни;  
метотрексат 15 мг интратекально 1-й день.

Интервал между курсами 21 день. Проводится 6 курсов. При отсутствии частичного эффекта от проведения 3-х курсов химиотерапии VMРD рекомендовано проведение химиолучевой терапии по индивидуальной программе.

Химиотерапия проводится на фоне гидратации (не менее  $1,5 \text{ л/м}^2$ ). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия  $2 \text{ л/м}^2$  в/в, прегидратация 6-8 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем рН, который должен быть на уровне  $\geq 7,4$  в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин скорость  $0,15 \text{ г/м}^2$ , затем  $1,35 \text{ г/м}^2$  вводится в течение 23,5 ч. Через 42 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе  $15 \text{ мг/м}^2$  каждые 6 ч. Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови) (рисунок 19).

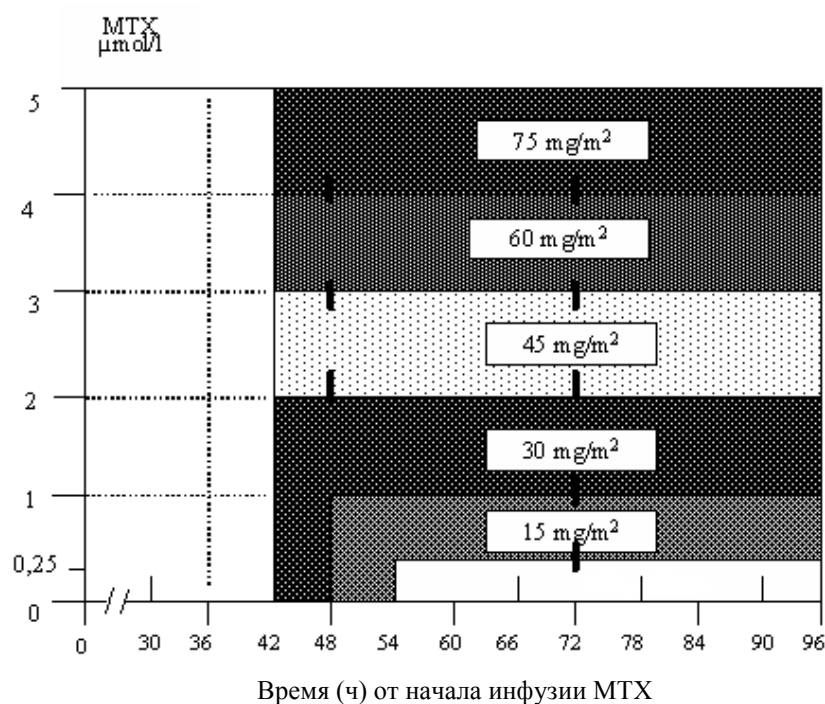


Рисунок 19. Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

### 329. Герминоклеточные опухоли ЦНС.

Тактика послеоперационного лечения герминоклеточных опухолей ЦНС определяется уровнем секреции  $\alpha$ -фетопротеина или  $\beta$ -хорионического гонадотропина, которые могут определяться как в сыворотке крови, так и в спинномозговой жидкости. В зависимости от уровня данных показателей все больные с герминоклеточными новообразованиями ЦНС разделяются на 2 группы: с секретирующими опухолями и несекретирующими.

329.1. При секретирующих новообразованиях в послеоперационном периоде лечение начинают с 4 курсов РЕИ системной химиотерапии на фоне гидратационной терапии (1,5-2 л/м<sup>2</sup>):

РЕИ: цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup>/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-5 дни;

этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 1 ч в 1-3 дни;

ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup>/день внутривенно в течение 1 ч в 1-5 дни;

месна 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч после начала введения ифосфамида.

При статусе по шкале Карновского менее 50%в, доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м<sup>2</sup>/день.

Через 3 недели после химиотерапии больным проводится лучевая терапия. Объем лучевой терапии зависит от исходного распространения опухоли. При метастатическом поражении (диссеминированные формы) больные получают краниоспинальное облучение. При отсутствии метастатического поражения проводится только локальное облучение первичного распространения опухоли в СОД 45 Гр, РОД 1,8 Гр (всего 25 фракций).

329.2. При несекретирующих опухолях больные в послеоперационном периоде получают только краниоспинальное облучение.

### **330. Особенности облучения отдельных нозологических форм и локализаций.**

#### **330.1. Опухоли ствола головного мозга.**

Чаще всего (в порядке убывания) опухоли ствола головного мозга представлены астроцитарными опухолями различной степени дифференцировки и эпендимомы. Радикальное хирургическое вмешательство для этой группы опухолей в настоящее время не выполнимо. Лучевая терапия увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус. Объем облучения включает опухоль + 2 см от границ объема опухоли. Для хорошо ограниченных опухолей отступ может быть меньше. Классический режим предусматривает применение РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр.

При первичных опухолях ствола мозга в случае невозможности выполнения эксцизионной биопсии допускается проведение лучевой терапии без гистологической верификации (по решению консилиума).

#### **330.2. Метастатические опухоли мозга.**

У симптоматических больных с метастазами в головном мозгу медиана выживаемости составляет около 1 мес без лечения и 3-6 мес при лучевой терапии всего головного мозга, при этом нет значительных различий в применении следующих режимов фракционирования облучения (20 Гр за 5 фракций, 24 Гр за 6 фракций, 30 Гр за 10 фракций, 40 Гр за 20 фракций). Более длительный режим применяется у больных с незначительными признаками системного процесса или при отсутствии таковых, а также после резекции одиночного метастаза в головном мозгу, поскольку у этих больных имеется возможность длительной выживаемости или даже излеченности. Использование режимов облучения крупными фракциями связано с увеличением риска неврологических осложнений. Послеоперационную лучевую терапию у больных начинают на 14-30 сутки после хирургического вмешательства.

Послеоперационное облучение всего головного мозга может не применяться у некоторых категорий больных, таких как лица преклонного возраста или с высокой степенью радиорезистентности первичных опухолей (например, рак почки), потому что эти больные подвержены токсическим эффектам краниального облучения, не получая от него потенциальных преимуществ.

При самостоятельном лучевом лечении метастазов в головном мозгу может использоваться методика конформной лучевой терапии.

Облучение головного мозга осуществляется тормозным фотонным излучением линейных ускорителей с энергией 6–18 МВ.

Конформная дистанционная лучевая терапия может проводиться с использованием различных режимов фракционирования дозы до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 36–40 Гр:

РОД 2Гр1раз в день 5раз в неделю 18–20фракций, СОД36–40Гр



РОД 3 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 10 фракций, СОД 30 Гр

РОД 4 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю 6 фракций, СОД 24 Гр.

Вторым этапом проводится локальное облучение резидуальных метастатических очагов до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 60-70Гр за весь курс лучевого лечения. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D планирования, либо при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования с использованием стереотаксической радиохирургии.

При рецидивах метастазов в головном мозгу вопрос о тактике специального лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) решается консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога и онколога индивидуально для каждого больного.

**331. Схемы лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС** (таблица 127).

Таблица 127

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Grade III-IV Астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV= на КТ: опухоль с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста; на МРТ: опухоль с гиперденсивной зоной на T2 взвешенных снимках. CTV=GTV+2см – при полном удалении опухоли, +3см при частичном удалении опухоли, включая зону перифокального отека GTV= Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV+1 см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли	РОД 2; СОД 60 или РОД 1,8; СОД 61,2 (за весь курс лечения)  РОД 2; СОД 46 или РОД 1,8; СОД 50,4
Grade I-II Астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV+1 см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли	РОД 1,8; СОД 50,4-54
Grade I-II Менингиома	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+ 2 см	РОД 1,8 СОД 54
Grade III	GTV=Объем опухоли с зоной	РОД 1,8-2

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
Менингиома	контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV+2 см (до СОД 46 Гр), далее + 1 см (до СОД 60Гр) при тотальном удалении и + 3 см (до СОД 46 Гр), далее + 2 см (до СОД 60 Гр) при частичном удалении	СОД 60
Эмбриональные опухоли, эпендимомы (spine +), пинеобластома Grade IV начальные поля  локальные поля	Краниоспинальное облучение (КСО) CTV=Объем всего головного и спинного мозга (нижняя граница спинно-мозгового поля находится на уровне S <sub>III</sub> )  GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста CTV=GTV+1-2 см (отступ для опухолей основания черепа должен составлять 1 см; отступ для опухолей спинномозгового канала-1.5-2 см)	РОД 1,8; СОД 36  РОД 1,8; СОД 23,4 (до 59,4 для головного мозга за весь курс ЛТ) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс ЛТ)
Эпендимома (spine -)	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста CTV=GTV 1-2 см	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Опухоли ствола головного мозга	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 1,8 СОД 54
Опухоли гипофиза	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+1 см	РОД 1,8; СОД 45– 50,4
Опухоли спинного мозга	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 1,8–2; СОД 45– 50,4
Первичные лимфомы ЦНС	CTV=Объем всего головного мозга	РОД 1,8 - 2; СОД 36- 45
Герминоклеточные опухоли  начальные поля  локальные поля	При диссеминации по спинномозговой жидкости (ДСМЖ): CTV=Объем всего головного и спинного мозга При отсутствии ДСМЖ:	РОД 1,8; СОД 36  РОД 1,8; СОД 36  РОД 1,8; СОД 23,4

Гистологический тип опухоли	GTV, CTV	РОД, СОД (Гр)
(независимо от наличия или отсутствия диссеминации)	CTV = желудочковая система GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	(до 59,4 Гр для головного мозга за весь курс ЛТ) и СОД 9Гр (до СОД 45Гр для спинного мозга за весь курс ЛТ)
Опухоли паренхимы шишковидной железы (Grade II-III), опухоли селлярной области	GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления CTV=GTV+2 см	РОД 2; СОД 54 или РОД 1,8; СОД 59,4
Метастатические опухоли головного мозга (при наличии метастатического поражения других органов вопрос о специальном лечении решается индивидуально)	CTV=Объем всего головного мозга  При остаточном солитарном очаге возможно дополнительное локальное облучение: CTV= объем опухоли + 1 см	РОД 4; СОД 20–24 или РОД 3; СОД 30  до СОД 50-60

Примечание:

$PTV = CTV + 0,5-1 \text{ см}$

GTV – видимый (определяемый при КТ и/или МРТ) объем опухоли;

CTV – клинический объем облучения. Включает GTV + объем

возможного субклинического распространения опухоли

PTV – планируемый объем облучения. Формируется путем добавления к CTV дополнительного объема с учетом погрешности при укладке больного и планировании лучевого лечения.

### **332. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

Наблюдение пациентов с злокачественными опухолями ЦНС осуществляется онкологом по месту жительства.

При опухолях низкой степени злокачественности (Grade I-II) МРТ в первый год – 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем – 1 раз в год.

При опухолях высокой степени злокачественности (Grade III-IV) МРТ – 1 раз в 3 месяца в 1-й год, в дальнейшем – каждые 4-6 месяцев.

При глиобластоме первый контрольный осмотр выполняется через 1 мес. после завершения лучевой терапии (МРТ-исследование).

Для дифференциальной диагностики радионекроза и продолженного роста опухоли после комбинированного лечения целесообразна МРТ спектроскопия.

При возникновении рецидива высокозлокачественной опухоли решение о тактике лечения принимается в составе нейрохирурга, радиационного онколога и химиотерапевта. При рецидивах низко злокачественных опухолей, в первую очередь, рассматривается вопрос о возможности хирургического лечения.