**ГЛАВА 35**

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

**35.1**. **Основные статистические показатели С70-С72 (таблица 35.1).**

Таблица 35.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 515 | 616 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 5,4 | 6,5 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 46,4 | 40,5 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 340 | 390 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 3,6 | 4,1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 66,7 | 63,1 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 2814 | 3251 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 59,0 | 59,3 |

**35.2. Классификация.**

Ранее для первичных опухолей головного мозга TNM классификация не применялась. В TNM (8-я реакция) предложено два варианта классификации медуллобрастомы и эпиндимомы.

**35.2.1. Вариант 1 (Tier 1).**

***Метастатическая стадия.***

Распространеннение опухоли за пределы ее локализации (например, другие очаги в головном мозгу или позвоночнике, опухолевые клетки в церебро-спинальной жидкости или отдаленные метастазы)

***Локализованная стадия.***

Имеется локальное опухолевое поражение.

**35.2.2. Вариант 2 (Tier** 2) основан на распространенности опухоли и наличии метастатического поражения\*.

\*Модифицированная классификация медуллобластом (по Chang)

**35.2.2.1. Т – первичная опухоль.**

Т1 – опухоль менее 3 см в диаметре и расположена в классической срединной позиции в черве, в крыше IV желудочка или в полушариях мозжечка.

Т2 – опухоль диаметром не менее 3 см, прорастает в одну из соседних структур или частично заполняет IV желудочек.

Т3а – опухоль прорастет в соседние структуры или полностью заполняет IV желудочек, распространяясь по сильвиеву водопроводу, отвертиямMagendie и Luschka с развитием окклюзионной гидроцефалии.

Т3b – опухоль заполняет IV желудочек и инфильтрирует ствол мозга и/или ножки IV желудочка.

Т4 – опухоль распространяется по сильвиеву водопроводу с вовлечением   
среднего мозга или III желудочка или распространение вплоть до верхнихотделов спинного мозга.

**35.2.2.2. М – отдаленные метастазы.**

М0 – отдаленные метастазы не определяются.

М1 – микроскопические определяемые опухолевые клетки в ликворе.

М2 – большие узлы опухоли обнаруживаются в субарахноидальном пространстве мозжечка или мозга или в III или в боковых желудочках.

М3 – большие метастатические узлы в субарахноидальном пространстве спинного мозга.

М4 – экстраневральные метастазы.

**35.3.** 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 гистологическим признаками злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность. В большинстве случаев, пациентам с опухолями GIII необходимо проведение адъювантной 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 распространении 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.

**35.4.Градация астроцитом.**

Для определения степени злокачественности диффузных астроцитом по ВОЗ рекомендуется трехстепенная система (модификация St. Anne-Mayo), основанная на оценке ряда гистологических критериев (таблица 35.2).

Таблица 35.2

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

**35.5. Гистологическая классификация опухолей нервной системы (таблица 35.3).**

Таблица 35.3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип опухоли | Код МКБ |  |
| **Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли** | | |
| Диффузная астроцитома, с мутацией в гене IDH  Гемистоцитарная астроцитома, с мутацией в гене IDH | 9400/3  9411/3 | |
| *Диффузная астроцитома, без мутаций в гене IDH* | 9400/3 | |
| Диффузная астроцитома, БДУ | 9400/3 | |
| Анапластическая астроцитома, с мутацией в гене IDH | 9401/3 | |
| *Анапластическая астроцитома без мутаций в гене IDH* | 9401/3 | |
| Анапластическая астроцитома, БДУ | 9401/3 | |
| Глиобластома, без мутаций в гене IDH   * Гигантоклеточная глиобластома * Глиосаркома * *Эпетилиойдная глиобластома* | 9440/3  9441/3  9442/3  9440/3 | |
| Глиобластома, с мутацией в гене IDH | 9445/3 | |
| Глиобластома, БДУ | 9440/3 | |
| Диффузная глиома средней линии, с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A) | 9358/3 | |
| Олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q | 9450/3 | |
| Олигодендроглиома, БДУ | 9450/3 | |
| Анапластическая олигодендроглиома, с мутацией в гене IDH и коделецией 1p/19q | 9451/3 | |
| *Анапластическая олигодендроглиома, БДУ* | 9451/3 | |
| *Олигоастроцитома, БДУ* | 9382/3 | |
| *Анапластическая олигоастроцитома, БДУ* | 9382/3 | |
| **Другие астроцитарные опухоли** | | |
| Пилоцитарная астроцитома  Пиломиксоидная астроцитома | 9421/1  9425/3 | |
| Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома | 9384/1 | |
| Плейоморфная кстантастроцитома | 9424/3 | |
| Анапластическая плейоморфная кстантастроцитома | 9424/3 | |
| **Эпендимальные опухоли** | | |
| Субэпендимома | 9383/1 | |
| Миксопапиллярнаяэпендимома | 9394/1 | |
| Эпендимома  Папиллярная эпендимома  Светлоклеточная эпендимома  Таницитарная эпендимома | 9391/3  9393/3  9391/3  9391/3 | |
| Эпендимома, схимерой RELA (RELA fusion-positive) | 9396/3 | |
| Анапластическая эпендимома | 9392/ | |
| **Прочие глиомы** | | |
| Хордоидная глиома третьего желудочка | 9444/1 | |
| Ангиоцентрическая глиома | 9431/1 | |
| Астробластома | 9430/3 | |
| **Опухоли сосудистого сплетения** | | |
| Папилома сосудистого сплетения | 9390/0 | |
| Атипическая папилома сосудистого сплетения | 9390/1 | |
| Карцинома сосудистого сплетения | 9390/3 | |
| **Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли** | | |
| Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль | 9413/0 | |
| Ганглиоцитома | 9492/0 | |
| Ганглиоглиома | 9505/1 | |
| Анапластическая ганглиоглиома | 9505/3 | |
| Диспластическая мозжечковая ганглиоцитома (болезнь Лермита-Дюкло) | 9493/0 | |
| Десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей | 9412/1 | |
| Папиллярная глионейрональная опухоль | 9509/1 | |
| Розеткообразующая глионейрональная опухоль | 9509/1 | |
| *Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль* |  | |
| Центральная нейроцитома | 9506/1 | |
| Внежелудочковая нейроцитома | 9506/1 | |
| Липонейроцитома мозжечка | 9506/1 | |
| Параганглиома | 8693/1 | |
| **Опухоли пинеальной области** | | |
| Пинеоцитома | 9361/1 | |
| Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки | 9362/3 | |
| Пинеобластома | 9362/3 | |
| Папиллярная опухоль пинеальной области | 9362/3 | |
| **Эмбриональные опухоли** | | |
| Медуллобластома, определяемые генетически  Медуллобластома, с активацией сигнального каскада WNT  Медуллобластома, с активацией сигнального каскада  SHH и мутацией в гене TP53  Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH без  мутаций в гене TP53  Медуллобластома, без активации сигнальных каскадов WNT/SHH  Медуллобластома группа 3  Медуллобластома группа 4 | 9475/3  9476/3  9471/3  9477/3 | |
| Медуллобластомы, определяемые гистологически  Медуллобластомаклассические  Медуллобластомадесмопластическая/узловая  Медуллобластомас выраженной нодулярностью  Групноклеточная/анапластическая | 9470/3  9471/3  9471/3  9474/3 | |
| Медуллобластома, БДУ | 9470/3 | |
| Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с  повреждением гена C19MC  Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, БДУ | 9478/3  9478/3 | |
| Медуллоэпителиома | 9501/3 | |
| Нейробластома ЦНС | 9500/3 | |
| Ганглионейробластома ЦНС | 9490/3 | |
| Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ | 9473/3 | |
| Атипическая тератоидная/рабдоидная опухоль | 9508/3 | |
| *Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами* | 9508/3 | |
| **Опухоли черепных и параспинальных нервов** | | |
| Шваннома  Клеточная шваннома  Плексиформнаяшваннома | 9560/0  9560/0  9560/0 | |
| Меланотическая шваннома | 9560/1 | |
| Нейрофиброма  Атипическая нейрофиброма  Плексиформная нейрофиброма | 9540/0  9540/0  9550/0 | |
| Периневрома | 9571/0 | |
| Гибридная опухоль оболочки нерва |  | |
| Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва (ЗОПН)  Эпителлиоидная ЗОПН  ЗОПН с периневральной дифференцировкой | 9540/3  9540/3  9540/3 | |
| **Менингиомы** | | |
| Менингиома | 9530/0 | |
| Менинготелиальная менингиома | 9531/0 | |
| Фиброзная менингиома | 9532/0 | |
| Переходная менингиома | 9537/0 | |
| Псаммоматозная менингиома | 9533/0 | |
| Ангиоматозная менингиома | 9534/0 | |
| Микрокистозная менингиома | 9530/0 | |
| Секреторная менингиома | 9530/0 | |
| Менингиома с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией | 9530/0 | |
| Метапластическая менингиома | 9530/0 | |
| Хордоидная менингиома | 9538/1 | |
| Светлоклеточная менингиома | 9538/1 | |
| Атипическая менингиома | 9539/1 | |
| Папиллярная менингиома | 9538/3 | |
| Рабдоидная менингиома | 9538/3 | |
| Анапластическая (злокачественная) менингиома | 9530/3 | |
| **Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли** | | |
| Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитома  Grade 1  Grade 2  Grade 3 | 8815/0  8815/1  8815/3 | |
| Гемангиобластома | 9161/1 | |
| Гемангиома | 9120/0 | |
| Эпителлиоидная гемангиоэндотелиома | 9133/3 | |
| Ангиосаркома | 9120/3 | |
| Саркома Капоши | 9140/3 | |
| Саркома Юинга/ПНЭО | 9364/3 | |
| Липома | 8850/0 | |
| Ангиолипома | 8861/0 | |
| Гибернома | 8880/0 | |
| Липосаркома | 8850/3 | |
| Фиброматоз десмоидного типа | 8821/1 | |
| Миофибробластома | 8825/0 | |
| Воспалительная миофибробластическая опухоль | 8825/1 | |
| Доброкачественная фиброзная гистиоцитома | 8830/0 | |
| Фибросаркома | 8810/3 | |
| Недифференцированная плеоморфная саркома / злокачественная фиброзная гистиоцитома | 8802/3 | |
| Лейомиома | 8890/0 | |
| Лейомиосаркома | 8890/3 | |
| Рабдомиома | 8900/0 | |
| Рабдомиосаркома | 8900/3 | |
| Хондрома | 9220/0 | |
| Хондросаркома | 9220/3 | |
| Остеома | 9180/0 | |
| Остеохондрома | 9210/0 | |
| Остеосаркома | 9180/3 | |
| **Меланоцитарные опухоли** | | |
| Оболочечный меланоцитоз | 8728/0 | |
| Оболочечная меланоцитома | 8728/1 | |
| Оболочечная меланома | 8720/1 | |
| Оболочечный меланоматоз | 8728/3 | |
| **Лимфомы** | | |
| Диффузная B-крупноклеточная лимфома ЦНС | 9680/3 | |
| Иммунодефицит-ассоциированные лимфомы ЦНС   * СПИД-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома * EBV-позитивная диффузная B-крупноклеточная лимфома, БДУ * Лимфатоидныйгранулематоз | 9766/1 | |
| Интраваскулярная B-крупноклеточная лимфома | 9712/3 | |
| Низкозлокачественная B-клеточная лимфома ЦНС |  | |
| T-клеточная и NK/T-клеточная лимфома ЦНС |  | |
| Анапластическая крупноклеточная лимфома   * ALK-позитивная * ALK-негативная | 9714/3  9702/3 | |
| MALT лимфома оболочек головного мозга | 9699/3 | |
| **Гистиоцитарные опухоли** | | |
| Гистиоцитоз Х | 9751/3 | |
| Болезнь Эрдгейм-Честера | 9750/1 | |
| Болезнь Розаи-Дорфмана |  | |
| Ювенильная ксантогранулема |  | |
| Гистиоцитарная саркома | 9755/3 | |
| **Герминоклеточные опухоли** | | |
| Герминома | 9064/3 | |
| Эмбриональная карцинома | 9070/3 | |
| Опухоль желточного мешка | 9071/3 | |
| Хориокарцинома | 9100/3 | |
| Тератома   * Зрелая * Незрелая | 9080/1  9080/0  9080/3 | |
| Тератома со злокачественной трансформацией | 9084/3 | |
| Смешанная герминоклеточная опухоль | 9085/3 | |
| **Опухоли селлярной области** | | |
| Краниофарингиома   * Адамантиноматозная * Папиллярная | 9350/1  9351/1  9352/1 | |
| Зернистоклеточная опухоль | 9582/0 | |
| Питуицитома | 9432/1 | |
| Веретеноклеточная онкоцитома | 8290/0 | |
| **Метастатические опухоли** | | |

*Примечания:*

*Морфологические коды взяты из международной классификации заболеваний для онкологии (International Classification of Diseases for Oncology) ICD-O. Код /0 применяется для обозначения биологического потенциала доброкачественных опухолей, /1 – для обозначения биологического потенциала опухолей с неопределенным или промежуточным злокачественным потенциалом, код /2 для обозначения карцином in-situ и интраэпителиальных новообразований Grade3, код /3 применяется для злокачественных опухолей.*

**35.6.Прогностические факторы.**

У пациентов с первичными опухолями головного мозга основным прогностическим критерием является гистологический диагноз в соответствии с классификацией опухолей. Крайне неблагоприятный прогноз при глиобластоме. Смешанная анапластическая олигоастроцитома и анапластическая астроцитома 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).

**35.7.Диагностические мероприятия.**

**35.7.1.**Основные методы обследования при наличии клинических признаков опухоли центральной нервной системы:

сбор анамнеза и общее физикальное обследование;

осмотр врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-офтальмолога;

оценка функционального статуса по шкале Карновского;

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

МРТ головного и спинного мозга;

КТ головного или спинного мозга с контрастным усилением (при наличии кардиостимуляторов, ферромагнитных имплантов или технической невозможности выполнения МРТ);

рентгенография органов грудной клетки;

УЗИ вен нижних конечностей (по показаниям).

**35.7.2.** 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.

**35.7.3.** Гистологический диагноз основывается на данных морфологического и иммуногистохимического исследований с установлением гистологического типа и степени злокачественности опухоли.

**35.7.4.** В связи с введением в классификацию генетически определяемых форм опухолей нервной системы для постановки диагноза и оценки прогноза заболевания необходимым является проведение молекулярного тестирования (схема):

мутации в гене IDH для диффузных астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей (астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы);

ко-делеция 1p/19q для олигодендроглиом;

мутация K27M в гене H3.3 (H3F3A) для глиом стволовых отделов мозга;

повреждение гена C19MC для эмбриональных опухолей с многослойными розетками;

химерный ген RELA для эпиндимом;

нарушения сигнальных каскадов WNT(Wingless) (мутации в генах CTNNB1 (β-катенин), APC, AXIN1 и AXIN2 ) и SHH (SonicHedgehog) (мутации в гене PTCH), мутации в генеTP53, амплификация гена *MYC*, изохромосома17q;

метилирование промотора MGMT для определения чувствительности к терапии темозоломидом.

**35.7.5.** Лабораторные исследования:

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

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты – натрий, калий, магний, хлор);

коагулограмма (по показаниям).

**35.7.6.**Дополнительные методы обследования:

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

КТ черепа и головного мозга при вовлечении в опухолевый процесс костей черепа (в дополнение к МРТ);

КТА сосудов головного мозга (по показаниям).

функциональная МРТ (двигательных зон, речевых зон) и МР-трактография, МРТ-диффузия, МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия (по показаниям).

МРТ всего спинного мозга с контрастным усилением (при подозрении на опухоль с риском диссеминации по оболочкам головного и спинного мозга);

анализ крови на опухолевые маркеры: АФП, β-ХГЧ, ЛДГ (при опухолях пинеальной области);

ПЭТ/КТ головного мозга с метионином (по показаниям);

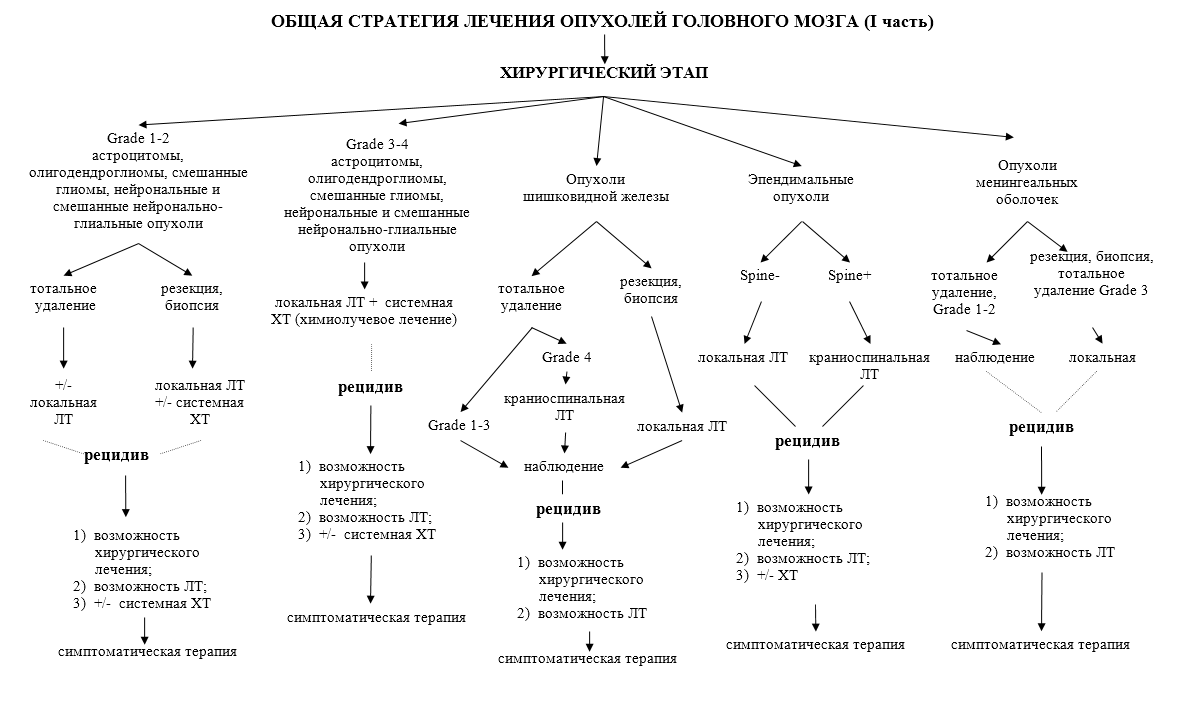
Анализ крови на ВИЧ-инфекцию (по показаниям).

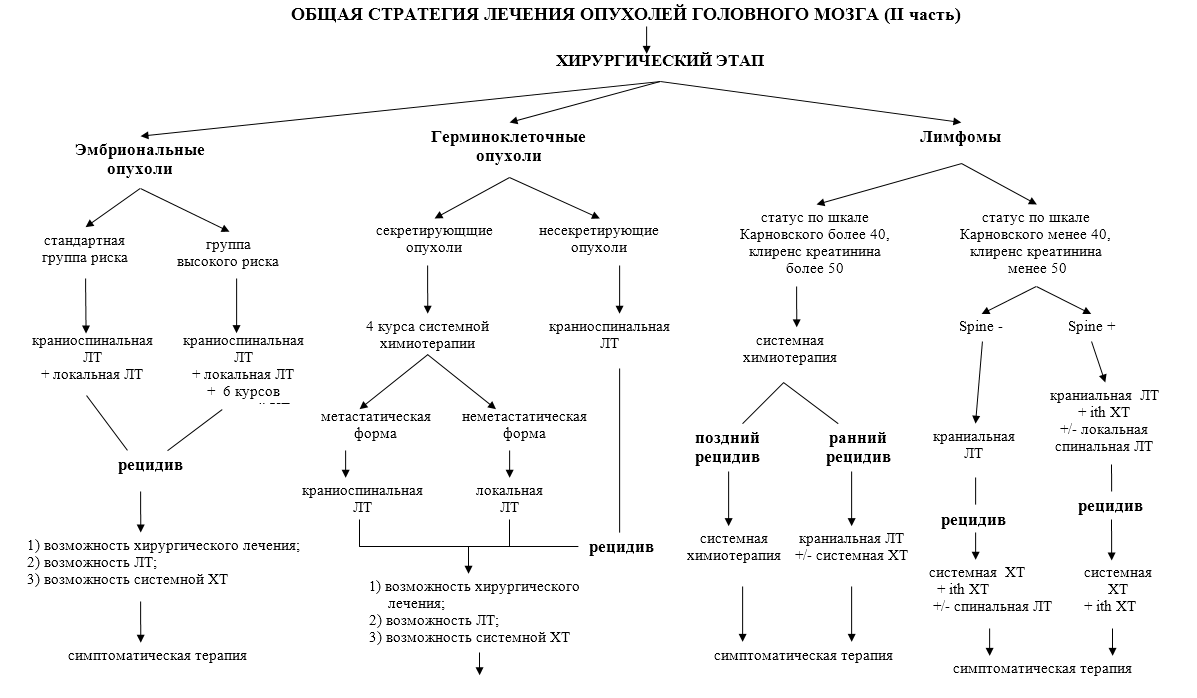
**35.8.Общие принципы лечения (рисунки 35.1-35.2).**

Лечение пациентов 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 хирургического вмешательства в нейрохирургических отделениях (напр. по экстренным показаниям,) 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.





**35.8.1.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.

При полном или частичном удалении злокачественных супратенториальных нейроэпителиальных опухолей головного мозга (морфологически подтвержденных путем срочного гистологического исследования), а также рецидивных опухолей показана интраоперационная локальная химиотерапия с использованием иммобилизованных форм темозоломида и цисплатина.

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

**35.8.2. 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).

**35.8.3**. **Объем хирургического вмешательства.**

**35.8.3**.**1**. Нейроэпителиальные опухоли.

Полное удаление – новообразование удаляется в пределах видимой здоровой ткани.

Частичное удаление – новообразование удаляется с макроскопически видимой остаточной опухолью.

Биопсия опухоли – удаление участков новообразования для последующего гистологического исследования.

Симптоматические операции – восстановление проходимости ликворных путей и др.

**35.8.3**.**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.

**35.8.3**.**3**. Морфологическое исследование. Должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования. Для срочного морфологического исследования объем биоптата должен быть не менее 1 см3 (за исключением случаев когда выполняется стереотаксическая биопсия). Для дифференциальной диагностики проводятся иммуногистохимические исследованияи молекулярно-цитогенетичекий анализ.

**35.8.4.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 неудалимыми солитарными метастазами, множественными метастазами в головном мозгу, неизлеченной первичной опухолью, наличии экстрацеребральных метастазов определяется консилиумом в составе: врач-нейрохирург, врач-онколог, врач-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) проводится системное обследование с целью выявления первичного опухолевого очага.

**35.8.5. 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.

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.

**35.8.6. Специальное лечение в послеоперационном периоде.**

Вопрос о проведении послеоперационного лечения решается консилиумом в составе: врача-радиационного онколога, врача-онколога, врача-нейрохирурга.

Лучевую терапию начинают на 14-56 сутки после хирургического вмешательства.

Противопоказания к проведению лучевой терапии:

некупируемая тяжесть состояния пациента;

отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа.

Химиотерапия является компонентом лечения при высокозлокачественных 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).

**35.8.7. 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 латерализирующие эффекты. Дексаметазон – кортикостероид выбора вследствие своей минимальной минералокортикоидной активности. Начальная доза дексаметазона – 8 мг/день. В последующем ее повышают или снижают до достижения минимальной дозы, необходимой для купирования неврологических симптомов. У большинства пациентов применение кортикостероидов может быть сведено к минимуму по окончании лучевой терапии.

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

Пациентам, 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 врача-невролога, включая оценку когнитивных функций;

осмотр врача-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 МРТ 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 на основании данных КТ в положении, при котором будет проводится облучение, 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), а при необходимости проведения стереотаксической радиотерапии/радиохирургии – систему реализации интра- и экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии.

Лучевая терапия может проводиться с использованием классического режима фракционирования дозыв РОД 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 пациентов с множественным опухолевым поражением центральной нервной системы возможно на гамма-терапевтических установках.

У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3-х лет, получавших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, может развиться снижение интеллекта.

**35.8.8. Методика исследования спинномозговой жидкости (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 Saccomanocarbowax. 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.

**35.9. Низкозлокачественные (Grade 1-2) астроцитомы, олиго-дендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.**

Рекомендуемая тактика лечения:

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 пациентов с низкозлокачественными олигодендроглиомами еще выше.

При рецидиве низкозлокачественной глиомы наряду с возможностью хирургического удаления опухоли и возможностями лучевой терапии расматривается вопрос о назначении химиотерапии.

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

**35.10.1**. Рекомендуется проведение послеоперационной 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 (неизмененной 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 неизмененной 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 59,4-60 Гр 30-33 фракциями (РОД 1,8-2 Гр) является стандартным методом лечения высокозлокачественных глиом; эта величина дозы несколько выше порога лучевого некроза. Примерно у половины пциентов с анапластическими астроцитомами рентгенографические данные свидетельствуют о наличии ответа на облучение в дозе 60 Гр, при мультиформной глиобластоме – у 25% пациентов. Полная регрессия и той, и другой опухоли, подтвержденная рентгенографически, бывает редко.

**35.10.2**. План лучевой терапии составляется с учетом прогностических факторов.

**35.10.3.** Химиолучевое лечение.

У пациентов с исходным статусом ECOG 0-1 балла (шкала Карновского 70-100%) облучение проводится на фоне приема темозоламида в дозе 75 мг/м2 внутрь ежедневно (включая выходные и праздничные дни) на протяжении всего курса облучения за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии. Альтернативной схемой химиолучевой терапии является назначение темозоламида в дозе 75 мг/м2 внутрь ежедневно в первые и последние две недели курса лучевой терапии (исключая выходные и праздничные дни) за 1 час до проведения сеанса облучения. Через 3-4 недели после завершения химиолучевой терапии независимо от ее схемы проводится до 6 курсов химиотерапии: темозоламид 150-200 мг/м2  внутрь 1-5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

При невозможности проведения локального облучения (обычно при мультифокальном поражении обоих полушарий головного мозга либо опухоли больших размеров, поражающей оба полушария) проводится паллиативная химиолучевая терапия (облучение всего головного мозга в РОД 3 Гр СОД 30 Гр на фоне темозоломида) с возможным назначением через 3–4 недели после ее окончания адъювантной химиотерапии темозоломидом.

**35.10.4.** У пациентов с исходным статусом ECOG 2 балла (шкала Карновского 50–60%) тактика лечения определяется в зависимости от возраста, объема опухолевого поражения и общего состояния пациента.У пациентов ввозрасте ≤60 лет при тотальном либо субтотальном удалении опухоли в зависимости от клинической ситуации используется либо химиолучевое лечение (см. п. 35.9.3.), либо лучевая терапия в режиме гипофракционирования в СОД эквивалентной 36–40 Гр с последующим возможным назначением темозоламида в адъювантном режиме. У пациентов в возрасте >60 лет и/или парциальном удалении опухоли либо ее биопсии изначально предпочтительно проведение курса гипофракционированной лучевой терапиив СОД эквивалентной 36–40 Гр с или без последующего назначения темозоломида. При гипофракционированной лучевой терапии используются следующие режимы фракционирования:

РОД 3 Гр на весь головной мозг ежедневно 10 фракций до СОД 30 Гр или РОД 4 Гр на весь головной мозг ежедневно 6 фракций до СОД 24 Гр – при необходимости облучения всего головного мозга;

РОД 5 Гр локально на опухоль и\или ее ложе ежедневно 5 фракций до СОД 25 Гр – при возможности локального облучения опухоли.

Спустя 3–4 недели после окончания лучевой терапии у пациентов в возрасте <65 летв зависимости от эффекта проведенного ранее лечения рассматривается вопрос о возможности дополнительного локального облучения в РОД 2 Гр до СОД 20 Гр и\или проведении курсов химиотерапии.

**35.10.5.** При состоянии пациента по шкале Карновского менее 50% (ECOG >2 баллов) возможность, целесообразность и схема проведения противоопухолевого лечения (если оно будет назначено) определяется индивидуально.

**35.10.6.** Химиотерапия.Через 3-4 недели после завершения лучевой (химиолучевой) терапии проводится 6 курсов химиотерапии.

**35.10.6.1**. PCV:

прокарбазин 60 мг/м2 внутрь 8-21 день;

ломустин 110 мг/м2 внутрь 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м2 (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 день;

курсы повторяют каждые 6-8 недель.

Схема PCV имеет предпочтение при анапластической олигодендроглиоме и анапластической олигоастроцитоме с наличием коделеции 1p/19q.

**35.10.6.2**. Кармустин:200 мг/м2 (максимальная кумулятивная доза  
1500 мг/м2) в/в в течение 1-2 часов каждые 8 недель.

**35.10.6.3**. Темозоламид 150–200 мг/м2 внутрь 1-5 день, курсы повторяют каждые 28 дней.

**35.10.6.4**. Ломустин 110 мг/м2 внутрь 1-й день; каждые 6 недель.

**35.11. 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 констрастированием, а также исследование спинного мозга (МРТ с констрастированием 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 TM 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).

**35.11.1.** Тактика послеоперационного лечения определяется прогностической группой риска.К стандартной группе риска относятся эмбриональные опухоли ЦНС, у которых объем остаточной опухоли не превышает 1,5 см3и 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 рекомендуется промаркироватьрентгеноконтрастными метками три референтные точки, расположенные на коже вдоль позвоночника: первая – на уровне Th1позвонка, вторая – на уровне S2, третья – на середине расстояния между первыми двумя метками. Также рекомендуется установитьрентгенконтрастные 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 доСОД 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 за11 фракций).

В качестве альтернативной схемы лечения у пациентов стандартной группы риска возможно использование редуцированных доз при краниоспинальном облучении (РОД 1,8 Гр до СОД 23,4 Гр) с последующим локальным облучением зоны первичной опухоли до 54-55,8 Гр и назначением адъювантной химиотерапии.

**35.11.2.**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.

**35.11.2.1.** Цисплатин 70 мг/м2 внутривенная инфузия в течение 6 часов с пред- и постгидратацией в 1-й день;

ломустин 75 мг/м2 внутрь в 1-й день;

винкристин 1,5 мг/м2 (максимальная доза 2 мг) в/в струйно в 1-й, 8-й и 15-й дни;

курсы повторяют каждые 42 дня.

**35.11.2.2.**PCV:

прокарбазин 60 мг/м2 внутрь 8-21 дни;

ломустин 110 мг/м2 внутрь 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м2 (максимальная доза 2 мг) в/в струйно 8, 29 дни;

курсы повторяют каждые 6-8 недель.

**35.11.2.3.** Кармустин:200 мг/м2 (максимальная кумулятивная доза  
1500 мг/м2) в/в в течение 1-2 часов каждые 8 недель.

**35.12. 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.

**35.13. 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 павциентов 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 или стереотаксической лучевой терапии (при размерах опухоли не более 3 см).

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.

**35.14. Опухоли паренхимы шишковидной железы.**

К этой группе относятся пинеоцитома GradeII, пинеобластома GradeIV, опухоль паренхимы шишковидной железы с умеренной дифференцировкой.

Пациенты с тотальным удалением пинеоцитомы GradeII 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.

**35.15. Краниофрингиомы.**

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

**35.16. Лимфомы.**

Тактика лечения первичных неходжкинских лимфом ЦНС определяется исходным статусом по шкале Карновского (более или менее 40%), клиренсом креатинина (более или менее 50). У пациентов 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.

**35.16.1.**При исходно низком статусе по шкале Карновского (менее 40%) и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) пациентам показана краниальная лучевая терапия (СОД 36 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.

**35.16.2.**При статусе по шкале Карновского более 40% и клиренсе креатинина более 50 мл/мин - проводится химиотерапия. При клинической эффективности режимов химиотерапии (полная резорбция опухоли) показания к дальнейшему лечению определяются индивидуально, последующая лучевая терапия не проводится, либо проводится краниальное облучение в РОД 1,8 Гр до СОД 23,4 Гр.

**35.16.3.**Базовым лекарственным средством является метотрексат в высоких дозах. Ранее считалось, что максимальный противоопухолевый эффект достигается при длительной многочасовой инфузии. В настоящее время установлено, что при введении препарата в дозе ≥ 3 г/м2 в течение двух-трех часов всегда создается цитотоксическая концентрация его в спинномозговой жидкости, в то время как введение 8 г/м2 в течение 34 часов не гарантирует создания такой концентрации.

При первичных лимфомах ЦНС оптимальный режим химиотерапии пока не установлен. Лечение проводится по протоколу R-MTX-AraC или протоколу R-MPV-AraC.

**35.16.3.1.**Протокол R-MTX-AraC включает проведение 4-6 курсов химиотерапии с интервалами 2-3 недели:

ритуксимаб 375 мг/м2 внутривенно 1-й день;

метотрексат 3,5 г/м2 внутривенно в течение 2 ч 1-й день;

лейковорин 30 мг/м24 раза в сутки внутривенночерез 24 ч после начала введения метотрексата, 6 введений;

цитарабин 2 г/м2 каждые 12 часов внутривенно 2-3-й дни (4 введения).

**35.16.3.2.**Протокол R-MPV-AraCвключает проведение 4-х блоков R-MPV, очередной курс начинается на 28-й день от начала предыдущего.При частичной регрессии опухоли и хорошей переносимости лечения количество курсов может быть увеличено до шести. Через 14 дней после последнего блока R-MPVпроводится блок AraC.

**БлокR-MPV**

ритуксимаб 375 мг/м2 внутривенно 1-й день;

метотрексат 3,5 г/м2 внутривенно в течение 2 ч 1-й и 15-й дни;

лейковорин 30 мг/м24 раза в сутки внутривенночерез 24 ч после начала введения метотрексата, 6 введений;

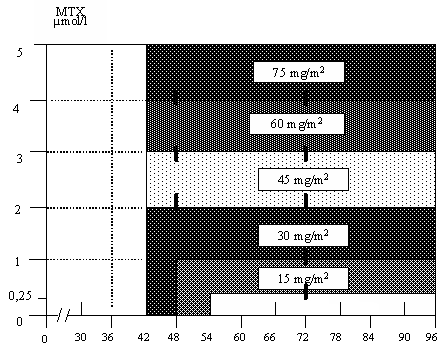
винкристин 1,5 мг/м2внутривенно в 1-й и 15-й дни;

прокарбазин 100 мг/м2внутрь с1-го по 7-й дни

**Блок AraC (**проводится через 14 дней после последнего блока R-MPV)

Цитарабин 3 г/м2  внутривенно 1-2-й дни.

При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 2 л/м2 в/в, прегидратация 6-8 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем рН, который должен быть на уровне ≥7,4 в течение всего периода введения и выведения препарата .Через 24 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината в дозе 30 мг/м2каждые 6 часов – 6 введений. Доза кальция фолината корригируется в зависимости от скорости выведения метотрексата рисунок 35.3. За 30 минут до начала каждого введения цитарабина внутривенно струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м2; в дни введения цитарабина 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.

~~~~

Время (ч) от начала инфузии МТХ

Рисунок 35.3 — Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

При достижении в результате химиотерапии полной регрессии мультидисциплинарным консилиумом определяется целесообразность проведения консолидирующей высокодозной химиотерапии и облучения всего головного мозга.

**35.17. Герминоклеточные опухоли ЦНС.**

Тактика послеоперационного лечения герминоклеточных опухолей ЦНС определяется уровнем секреции α-фетопротеина или β-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.

**35.17.1.** При секретирующи***х*** новообразованиях в послеоперационном периоде лечение начинают с 4 курсов PEI системной химиотерапии на фоне гидратационной терапии (1,5-2 л/м2):

РЕI: цисплатин 20 мг/м2/день внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-5 дни;

этопозид 100 мг/м2 внутривенно в течение 1 ч в 1-3 дни;

ифосфамид 1500 мг/м2/день внутривенно в течение 1 ч в 1-5 дни;

месна 400 мг/м2 внутривенно струйно до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч после начала введения ифосфамида.

При статусе по шкале Карновского менее 50%, доза ифосфамида редуцируется до 1000 мг/м2/день.

Через 3 недели после химиотерапии пациентам проводится лучевая терапия. Объем лучевой терапии зависит от исходного распространения опу­холи. При метастатическом поражении (диссеминированные формы) пациенты 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).

**35.17.2.** При несекретирующих опухолях в послеоперационном периоде проводится только краниоспинальное облучение.

**35.2. Особенности облучения отдельных нозологических форм и локализаций.**

При первичных опухолях головного мозга и ствола головного мозга в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства допускается проведение лучевой терапии без гистологической верификации диагноза (по решению консилиума в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и онколога после консилиума врачей рентгенологов).

**35.2.1. Опухоли ствола головного мозга.**

Чаще всего (в порядке убывания) опухоли ствола головного мозга представлены астроцитарными опухолями различной степени дифференцировки и эпендимомами. 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.

**35.2.2. Метастатические опухоли мозга.**

У пациентов с метастазами в головном мозгу проводится хирургическое, лучевое, комбинированное и комплексное лечение.

Стереотаксическое облучение может проводиться при:

наличии метастазов (до 10 очагов) с максимальным диаметром до 3 см (при проведении радиохирургии) или до 5 см (при проведении фракционированной стереотаксической лучевой терапии) без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;

после хирургического лечения крупного метастаза и наличии до 10 оставшихся после операции метастатических очагов, пригодных для проведения ридиохирургического лечения;

наличии интракраниальных рецидивов после облучения всего головного мозга, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

**35.2.2.1.Лечение одиночных метастазов в головном мозгу (≤3):**

**35.2.2.1.1.** хирургическое удаление удаление метастаза ± облучение всего головного мозга или локальное облучение ложа удаленного метастаза;

**35.2.2.1.2.** стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургия ± облучение всего головного мозга;

**35.2.2.1.3.** хирургическое удаление угрожающего жизни метастаза в головном мозгу с последующим проведением стереотаксической радиотерапии/ радиохирургии оставшихся метастазов ± облучение всего головного мозга;

**35.2.2.1.4.** облучение всего головного мозга (при технической невозможности хирургического удаления и проведения радиохирургии) или симптоматическое лечение (при неудалимых метастазах, неконтролируемых экстрацеребральных метастазах, индексе Карновского <70).

**35.2.2.2.Лечение множественных метастазов в головном мозгу (>3):**

**35.2.2.2.1.** облучение всего головного мозга или радиохирургическое лечение ± облучение всего головного мозга;

**35.2.2.2.2.** хирургическое удаление угрожающего жизни метастаза в головном мозгу с последующим проведением стереотаксической радиотерапии / радиохирургии оставшихся метастазов или облучение всего головного мозга (при отсутствии или контролируемых экстракраниальных метастазах, индексе Карновского ≥70);

**35.2.2.2.3.** симптоматическое лечение (при неконтролируемых экстрацеребральных метастазах, индексе Карновского < 70) или облучение всего головного мозга (у отдельных категорий пациентов).

У симптоматических пациентов с метастазами в головном мозгу медиана выживаемости составляет около 1 месяца без лечения и 3-6 месяца 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 пациентов с незначительными признаками системного процесса или при отсутствии таковых, а также после резекции одиночного метастаза в головном мозгу, поскольку у этих пациентов имеется возможность длительной выживаемости или даже излеченности. Использование режимов облучения крупными фракциями связано с увеличением риска неврологических осложнений. Послеоперационную лучевую терапию начинают на 14-30 сутки после хирургического вмешательства.

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

При самостоятельном лучевом лечении метастазов в головном мозгу может использоваться дистанционная лучевая терапия и радиохирургия.

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

РОД 2Гр 1раз в день 5раз в неделю 18–20 фракций, СОД 36–40Гр

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 возможно проведениелокального облучения резидуальных метастатических очагов до суммарной очаговой дозы, эквивалентной 60Гр за весь курс лучевого лечения. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D планирования, либо при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования с использованием стереотаксической радиохирургиии.

При продолженном росте метастазов в головном мозгу вопрос о тактике специального лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) решается консилиумом в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и врача-онколога индивидуально для каждого пациента.

**35.3. Схемы лучевой терапии основных форм опухолей ЦНС(таблица 35.4).**

Таблица 35.4

| Гистологический тип опухоли | GTV, CTV | РОД, СОД (Гр) |
| --- | --- | --- |
| GradeIII–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 Т2 взвешенных снимках (локальные поля).  CTV=GTV+2см – при полном удалении опухоли, +3см при частичном удалении опухоли, включая зону перифокального отека (расширенные поля)  CTV=GTV+1см при полном удалении опухоли, +2 см при частичном удалении опухоли (локальные поля) | РОД 2; СОД 46 или РОД 1,8; СОД 50,4  РОД 2; СОД 14 или РОД 1,8; СОД 9 (До СОД 59,4–60 Гр за весь курс лечения) |
| GradeI–II астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста  CTV=GTV+1см 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  Менингиома | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/илипослеоперационная киста  CTV=GTV+2 см (до СОД 45–46 Гр), далее + 1 см (до СОД 59,4–60Гр) при тотальном удалении и + 3 см (до СОД 45–46 Гр), далее + 2 см (до СОД 59,4–60 Гр) при частичном удалении | РОД 1,8–2  СОД 59,4–60 |
| Эмбриональные опухоли, эпендимомы (spine +), пинеобластома GradeIV | Краниоспинальное облучение (КСО)  CTV=Объем всего головного и спинного мозга (нижняя граница спинно-мозгового поля находится на уровне SIII)  Локальное облучение  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 1,8–2; СОД 18 –19,8(до 54–55,8 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии) |
| Эпендимома (spine -) | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста  CTV=GTV 1-2 см | РОД 1,8–2; СОД 54–59,4 |
| Опухоли ствола головного мозга | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления  СTV=GTV+2 см | РОД 1,8; СОД 54 |
| Опухоли гипофиза | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления  СTV=GTV+0,5 см (при планировании с использованием КТ и МРТ) либо +1 см (при планировании с использованием только КТ) | РОД 1,8;  СОД 50,4–54 |
| Опухоли спинного мозга | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления  СTV=GTV+2–3 см | РОД 1,8–2;  СОД 45– 50,4 |
| Первичные лимфомы ЦНС | CTV=Объем всего головного мозга (краниальное облучение)  GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления  CTV= GTV+1–2 см (локальноеоблучение) | РОД 1,8–2;  СОД 36~~- 45~~  РОД 1,8 СОД 9 (до СОД 45 за веськурс лучевой терапии) |
| Герминоклеточные опухоли  локальные поля (независимо от наличия или отсутствия диссеминации) | При диссеминации по спинномозговой жидкости (ДСМЖ):  CTV=Объем всего головного и спинного мозга (начальные поля)  При отсутствии ДСМЖ:  CTV = желудочковая система (начальные поля)  GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления (локальные поля)  CTV=GTV+2 см | РОД 1,8; СОД 36  РОД 1,8; СОД 36  РОД 1,8; СОД 23,4 (до 59,4 для головного мозга за весь курс лучевой терапии) и СОД 9 (до СОД 45 для спинного мозга за весь курс лучевой терапии) |
| Опухоли паренхимы шишковидной железы (GradeII-III), опухоли селлярной области | GTV=Объем опухоли с зоной контрастного усиления  СTV=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:*

*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 пациента и планировании лучевого лечения.Обычно PTV=CTV+0,5 cм*

**35.4. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

Наблюдение осуществляется врачом-онкологом по месту жительства, и наряду с оценкой клинических и неврологических данных включает систематическое выполнение МРТ головного мозга с контрастным усилением. **35.4.1.** Для дифференциальной диагностики радионекроза и продолженного роста опухоли после комбинированного лечения целесообразна МРТ спектроскопия.

**35.4.2.** При глиальных опухолях низкой степени злокачественности (GradeI-II) МРТ в первый год – 1 раз в 6 месяцев в течение первых пяти лет, в дальнейшем – 1 раз в год.

**35.4.3.** При глиальных опухолях высокой степени злокачественности (GradeIII-IV) МРТ–1 раз в 3-4 месяца в течение первых двух лет, в дальнейшем – каждые 4-6 месяцев. Первый контрольный осмотр при глиобластоме выполняется через 1 месяц после завершения лучевой терапии (МРТ-исследование).

**35.4.4.** При первичной лимфоме МРТ головного мозга выполняется каждые 3–4 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяца в течение третьего года и далее ежегодно.

**35.4.5.** При медуллобластоме, эпендимоме, герминативно-клеточных опухолях, пинеобластоме выполняется МРТ головного мозга с контрастированием (каждые 3-4 месяца) и всех отделов спинного мозга (каждые 6 месяцев) в течение первых 2 лет, в течение 3-го и 4-го годов – 1 раз каждые 6 месяцев, далее – 1 раз в год.

**35.4.6.** Для оценки эффективности лечения глиальных опухолей используют критерии RANO (таблица 35.5).

Таблица 35.5

|  |  |
| --- | --- |
| Степень регрессии | Критерии |
| Полная | Должны быть соблюдены все условия: полное исчезновение всех накапливающих КВ опухолей, сохраняющееся не менее 4 недель; отсутствие новых поражений; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на Т2-ВИ/FLAIR); пациент не принимает кортикостероиды (или принимает в физиологической заместительной дозе); клиническая симптоматика стабильна или с улучшением |
| Частичная | Должны быть соблюдены все условия: уменьшение суммы произведений двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров всех измеримых накапливающих КВ опухолей ≥ 50% по отношению к сканированию до лечения, сохраняющееся не менее 4 недель; нет прогрессирования неизмеримых поражений; отсутствие новых поражений; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на Т2-ВИ/FLAIR) по отношению к сканированию до лечения на той же или меньшей дозе кортикостероидов; клиническая симптоматика стабильна или с улучшением |
| Стабилизация | Должны быть соблюдены все условия: не подходит под критерии полной, частичной регрессии или прогрессирования; стабильные или уменьшающиеся не накапливающие КВ поражения (на Т2-ВИ/FLAIR) по отношению к сканированию до лечения на той же или меньшей дозе кортикостероидов |
| Прогрессирование | Любое из следующих условий: увеличение суммы произведений двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающих КВ опухолей ≥ 25% по отношению к наименьшей сумме произведений, полученной до начала лечения (если опухоли не уменьшались) или при наилучшей регрессии, на стабильной или увеличивающейся дозе кортикостероидов; значительное увеличение не накапливающего КВ поражения на Т2-ВИ/FLAIR по отношению к сканированию до лечения или наилучшей регрессии, на стабильной или увеличивающейся дозе кортикостероидов, не вызванное сопутствующими заболеваниями и последствиями самого лечения (постоперационные, постлучевые изменения, ишемия, инфекция и др.); любые новые поражения; явное нарастание клинической симптоматики, не обусловленное другими причинами, кроме опухоли, или изменением дозы кортикостероидов; явное прогрессирование неизмеримых поражений |

*Примечание: при множественных накапливающих КВ опухолях рекомендуется включать в измерение от 2 до 5 опухолей наибольшего размера. К неизмеримым поражениям относят те, которые можно измерить лишь в одном направлении, образования с нечеткими границами или максимальным размером менее 1 см.*

**35.4.7.** При наличии противопоказаний для выполнения МРТ – выполняется КТ головного мозга с контрастным усилением. В этом случае оценку эфективности лечения осуществляют с использованием критериев D. Macdonald(таблица 35.6).

Таблица 35.6

|  |  |
| --- | --- |
| Степень регрессии | Критерии |
| Полная | Должны быть соблюдены все условия: полное исчезновение всех накапливающих КВ опухолей, сохраняющееся не менее месяца; пациент не принимает кортикостероиды; неврологическая симптоматика стабильна или с улучшением |
| Частичная | Должны быть соблюдены все условия: уменьшение произведения двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающей КВ опухоли ≥50%, сохраняющееся не менее месяца; кортикостероиды в стабильной или снижающейся дозе; неврологическая симптоматика стабильна или с улучшением. |
| Стабилизация | Не подходит под критерии полной, частичной регрессии или прогрессирования и клинически стабильное состояние |
| Прогрессирование | Увеличение произведения двух максимальных взаимно перпендикулярных размеров накапливающей КВ опухоли ≥ 25% или появление новых опухолей, или нарастание неврологических расстройств и кортикостероиды в стабильной или увеличивающейся дозе |

**35.4.8.** При прогрессировании или выявлении рецидива опухоли решение о тактике лечения принимается консилиумом в составе врача-нейрохирурга, врача-радиационного онколога и врача-онколога.