

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-10>

Цитирование: Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л., Желудкова О.Г., Рыжова М.В. и соавт. Первичные опухоли центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):183–211.

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Коллектив авторов: Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р., Проценко С.А., Рыжова М.В., Семенова А.И.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, глиобластома, астроцитомы, эпендимомы, первичная лимфома, герминома, медуллобластома, олигодендроглиомы, пинеобластома, метилирование, химиотерапия, лучевая терапия, ген MGMT, ко-делеция 1p/19q, ген IDH1, ген IDH2

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация TNM в нейроонкологии не используется.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Обследование

Обследование пациента с первичной опухолью ЦНС включает в себя:

- сбор данных анамнеза;
- неврологический осмотр с оценкой общемозговых и/или очаговых неврологических симптомов, наличия судорожного синдрома, нарушения движений, чувствительности, речи, праксиса, симптомов поражения черепных нервов, психических нарушений, менингеальных симптомов;
- осмотр нейроофтальмолога (оцениваются острота зрения, поля зрения, состояние дисков зрительных нервов, глазодвигательные нарушения);
- осмотр отоневролога;
- нейровизуализационные исследования:
 - МРТ в трех проекциях в стандартных режимах (T1, T2, T1 с контрастированием, FLAIR, DWI); при локализации опухоли в области речевых и двигательных зон выполняется функциональная МРТ (фМРТ) и МР-трактография. При подозрении на диссеминацию опухоли по оболочкам спинного мозга выполняется МРТ с контрастированием всего спинного мозга. При необходимости выполняется МР-ангиография, МР-перфузия, МР-спектроскопия;
 - при невозможности выполнения МРТ (наличие кардиостимулятора или ферромагнитных имплантов, другие причины) проводится КТ с контрастированием (КТ-перфузия, КТ-ангиография);

- при необходимости (дифференциальная диагностика с инфекционными, демиелинизирующими, сосудистыми и прочими заболеваниями) выполняется ПЭТ (ПЭТ-КТ) с метионином, тирозином, метил-допа;
- при невозможности выполнить гистологическое исследование опухолевой ткани клинический диагноз может быть установлен на основании нейровизуализационных методик (МРТ, ПЭТ с аминокислотами);
- пациентам с глиомами в течение первых 24–72 часов послеоперационного периода выполняется МРТ/КТ с контрастированием;
- инструментальные исследования;
 - ЭЭГ — при наличии судорожного синдрома;
 - рентгенография и/или КТ органов грудной клетки;
 - ЭКГ, ЭхоКГ — по показаниям: при наличии кардиоваскулярных заболеваний, в возрасте старше 60 лет, в случае предполагаемой операции в положении «сидя» при планировании лучевой и/или химиотерапии;
 - УЗИ вен нижних конечностей (для исключения тромбоза), УЗИ внутренних органов;
- лабораторная диагностика: развернутый клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, D-димер, общий анализ мочи, опухолевые маркеры (РЭА, АФП и другие) по показаниям.

Рекомендуемый алгоритм диагностики при опухолях ЦНС представлен на рис. 1.

2.2. Морфологический и молекулярно-генетический диагноз

Формулировка морфологического диагноза должна включать в себя 5-значный код опухоли в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2021 г.), 4-значный код локализации опухоли (в соответствии с МКБ-10), а также степень злокачественности (grade). Ключевым фактором в определении тактики лечения и прогноза заболевания является гистологический диагноз и grade, которая имеет 4 степени: grade 1-нет критериев злокачественности; grade 2-один критерий злокачественности (атипия ядер), grade 3-два критерия злокачественности (атипия ядер, митозы), grade 4-три или четыре критерия злокачественности (атипия ядер, митозы, пролиферация эндотелия, некрозы). Критерии степеней злокачественности астроцитом с мутацией в генах IDH представлены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии степени злокачественности астроцитом с мутацией в генах IDH1/IDH2

Grade	Признаки
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах IDH1 или IDH2, хорошо дифференцирована и не имеет гистологических признаков анаплазии; • митотическая активность не выявляется или очень низкая; • микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия), некроз и гомозиготные делеции CDKN2A и/или CDKN2B отсутствуют

Grade	Признаки
Grade 3	<ul style="list-style-type: none">• диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах IDH1 или IDH2, проявляющая очаговую или диффузную анаплазию и значительную митотическую активность;• микроваскулярная пролиферация (пролиферация эндотелия), некроз и гомозиготные делеции CDKN2A и/или CDKN2B отсутствуют
Grade 4	<ul style="list-style-type: none">• диффузно-инфильтративная астроцитарная глиома с мутацией в генах IDH1 или IDH2, проявляющаяся микрососудистой пролиферацией (пролиферация эндотелия) или некрозом, или гомозиготной делецией CDKN2A и/или CDKN2B, или любой комбинацией этих признаков

Молекулярно-генетическое тестирование необходимо выполнить для постановки корректного патоморфологического диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2021 г.). Согласно классификации, рубрика «диффузные глиомы у взрослых» упрощена до трех основных типов: 1) астроцитомы с мутацией в генах IDH (grade 2–4); 2) олигодендроглиомы с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q (grade 2–3); 3) глиобластомы без мутаций в генах IDH. Исключена такая нозология как «глиобластома с мутацией в генах IDH». Теперь эти новообразования обозначаются как «астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 4». Присутствие в опухолях мутаций в генах IDH является ключевым диагностическим признаком для диффузных глиом grade 2, grade 3, grade 4 у взрослых и вторичных глиобластом, что помогает дифференцировать первичную глиобластому от глиом grade 2, grade 3, grade 4. Глиомы grade 1 не несут в опухолях мутаций в генах IDH. Мутации в генах IDH коррелируют с метилированием промотора гена MGMT, пациенты с этими новообразованиями имеют лучший прогноз и ответ на ЛТ и ХТ алкилирующими препаратами. Диагноз «олигодендроглиома» может быть установлен только в том случае, если опухоль имеет и мутацию в гене IDH1 или IDH2, и ко-делецию 1p19q. Последняя подтверждает благоприятный прогноз и является предиктором хорошего ответа на терапию алкилирующими препаратами. Наличие гомозиготной делеции CDKN2A и/или CDKN2B изменяет степень злокачественности в диффузных астроцитомах на «grade 4» (табл. 1). Тестирование на мутацию в гене TERT не является обязательным, однако данная мутация является характерной для олигодендроглиом (у взрослых) и первичной глиобластомы. Ее наличие при отсутствии мутации в генах IDH связано с неблагоприятным прогнозом. Опухоли с мутациями в гене BRAF могут отвечать на лечение ингибиторами BRAF. Схематически диагностический алгоритм представлен на рис. 2, а основные молекулярно-генетические aberrации — в табл. 2.

Таблица 2. Диагностически значимые молекулярно-генетические aberrации (ВОЗ, 2021 г.)

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/молекулярный профиль
Диффузные глиомы у взрослых	
Астроцитома с мутацией в генах IDH	IDH1, IDH2
Олигодендроглиома с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q	IDH1, IDH2, 1p/19q
Глиобластома без мутаций в генах IDH	IDH-wt, хромосомы 7 и 10, TERT, EGFR, другие

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/молекулярный профиль
Диффузные глиомы низкой степени злокачественности у детей	
Диффузная астроцитома с альтерацией в генах MYB или MYBL1	MYB, MYBL1
Ангиоцентрическая глиома	MYB
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	BRAF, FGFR
Диффузная глиома низкой степени злокачественности с альтерацией MAPK-пути	Гены MAPK-пути
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности у детей	
Диффузная срединная глиома с альтерацией H3 K27	H3 p. K28 (K27), EGFR, EZHIP
Диффузная полушарная глиома с мутацией H3 G34	H3 p. G34 (G34)
Диффузная детская глиома высокой степени злокачественности без мутаций в генах H3 и IDH	IDH-wt, H3-wt, метилиционное профилирование
Инфантильная полушарная глиома	RTK гены
Отграниченные астроцитарные глиомы	
Пилоцитарная астроцитома	KIAA1549::BRAF, BRAF
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками	Метилиционное профилирование
Плеоморфная ксантоастроцитома	BRAF, CDKN2A
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	TSC1, TSC2
Хордоидная глиома	PRKCA
Астробластома с альтерацией в гене MN1	MN1, BEND2
Глионейрональные и нейрональные опухоли	
Ганглионоарноклеточные опухоли	BRAF
Дизембриопластическая нейроэпителиальная опухоль	FGFR1
Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомо-подобными признаками и кластерами ядер	Метилиционное профилирование
Папиллярная глионейрональная опухоль	PRKCA
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	FGFR1, PIK3CA, NF1
Миксоидная глионейрональная опухоль	PDGFRA
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	KIAA1549::BRAF, 1p, метилиционное профилирование
Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль	Гены MAPK-пути
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло)	PTEN
Экстравентрикулярная нейроцитома	FGFR гены (FGFR1::TACC1), IDH-wt

Тип опухоли	Характерные повреждения генов/молекулярный профиль
Эпендимарные опухоли	
Супратенториальная эпендимома	ZFTA (C11orf95), YAP1
Эпендимома задней черепной ямки	PFA молекулярный профиль, PFB молекулярный профиль
Спинальная эпендимома	NF2, MYCN
Эмбриональные опухоли	
Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT	Активация генов сигнального каскада WNT
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH	Активация генов сигнального каскада SHH
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	Метилиационное профилирование
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	SMARCB1, SMARCA4
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками	C19MC, DICER1
Нейробластома ЦНС с активацией гена FOXR2	FOXR2
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена BCOR	BCOR
Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией в гене SMARCB1	SMARCB1
Менингиома	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA, и в подтипах KLF4, SMARCE1, BAP1
Солитарная фиброзная опухоль	NAB2::STAT6
Менингеальные меланоцитарные новообразования	NRAS, GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2
Опухоли области турецкого седла	
Адамантиноматозная краниофарингиома	CTNNB1
Папиллярная краниофарингиома	BRAF

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Хирургическое лечение

Основным методом лечения является хирургическое в объеме резекции опухоли (частичной, субтотальной, тотальной) или биопсии (открытой или СТБ). Целью хирургического лечения является максимальная резекция опухоли с сохранением неврологических и когнитивных функций пациента. Особенности удаления интратенториальных опухолей головного мозга:

- использование метаболической навигации (5-АЛА);
- использование нейрофизиологического мониторинга (ЭКоГ, АСВП, ЗВП, моторное картирование) при локализации опухоли в двигательных зонах, в области черепных нервов и их ядер;

- применение хирургического лечения у пациента в сознании (при локализации опухоли в речевых зонах мозга);
- использование навигационных методик: интраоперационной электромагнитной навигации, МРТ-навигации, УЗ-навигации;
- применение интраоперационного микроскопа и эндоскопической ассистенции;
- использование методов непосредственного воздействия на опухолевую ткань (ФДТ, локальная ХТ, криодеструкция и др.)
- с учетом морфологической гетерогенности глиом на гистологическое исследование направляется ткань опухоли из разных ее участков (оптимально — 3–5 фрагментов).

3.2. Лучевая терапия

Лучевое лечение используется как самостоятельный метод терапии либо после хирургического удаления/биопсии опухоли, либо при возникновении рецидива/продолженного роста опухоли. ЛТ может проводиться как на область опухоли (на остаточную опухоль или на ложе удаленной опухоли), так и на пути возможного метастазирования (например, КСО), а также в качестве буст-терапии (дополнительное облучение опухоли/ложа удаленной опухоли). КСО применяются у пациентов с опухолями, склонными к метастазированию по оболочкам головного и спинного мозга. При лечении злокачественных опухолей (grade 3–4) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 6 нед. после операции, в ряде случаев — в комбинации с ХТ. Оптимальными методиками облучения в настоящее время являются конформная ЛТ, IMRT и VMAT. Планирование дозового распределения должно осуществляться с учетом толерантности тканей головного мозга, критических и функционально-значимых структур. Направления пучков и арок следует задавать исходя из пространственной модели опухоли и окружающих ее тканей таким образом, чтобы минимизировать лучевое воздействие на них. Предлучевая топометрическая подготовка включает изготовление индивидуального фиксирующего устройства (термопластической маски) и выполнение тонкосрезовой КТ. Рекомендуется выполнять МРТ в режимах T1, T2, T1 с контрастным усилением и FLAIR. МРТ изображения должны иметь высокое разрешение и тканевую контрастность, оптимальная толщина среза не должна превышать 2 мм.

В ряде случаев при определении мишени целесообразно использовать дооперационные снимки. Возможно уменьшение отступов и дозы облучения для снижения лучевых реакций. Возможна эскалация дозы на участки гиперметаболизма или компонента опухоли, накапливающего контраст на T1-взвешенных постконтрастных МР-изображениях, а также в случае рецидивов и агрессивного поведения опухоли. При лечении рецидивов после предшествующей ЛТ облучение фокусируется только на области активной опухоли, без отступа на ее возможное распространение.

Режим гипофракционирования (РОД $\geq 2,5$ Гр, СОД ≥ 15 Гр) используется у пациентов с опухолями, имеющими четкие границы, либо с минимальной зоной возможной инфильтрации тканей (до 3–5 мм), а также у пациентов с образованиями более 3 см и/или с опухолями, располагающимися вблизи критических структур мозга. Гипофракционирование проводится и при лечении рецидивов глиальных и эмбриональных опухолей после проведенной ранее ЛТ.

Радиохирургическое лечение может использоваться у пациентов с небольшими опухолями grade 1–2 (до 3 см в максимальном измерении), имеющими чёткие границы, и с небольшими рецидивами опухолей grade 3–4 после проведенной ранее ЛТ. После ЛТ возможны осложнения в виде отдаленных постлучевых реакций, в том числе, лучевой некроз.

Для дифференциальной диагностики постлучевых повреждений и продолженного роста опухоли выполняется МРТ с контрастированием, ПЭТ (ПЭТ-КТ) с метионином/тирозином/холином, МР-спектроскопия, КТ/МР-перфузия. В лечении постлучевых осложнений возможно применение ГКС и/или введение бевацизумаба (5–10 мг/кг в/в в 1-й день каждые 21 день).

3.3. Химиотерапия

Используется в сочетании с ЛТ и как самостоятельный метод лечения после хирургического и/или лучевого лечения в виде моно- или полихимиотерапии.

3.4. Сопутствующая терапия

3.4.1. Глюкокортикостероидная терапия

Основными препаратами являются дексаметазон (предпочтителен) и преднизолон. Они показаны при нарастающем неврологическом дефиците, признаках отека мозга, гипертензионном синдроме. ГКС могут вызывать декомпенсацию сахарного диабета, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Обычно начинают с минимальной дозы 4–8 мг/сут. в/м или внутрь в 1–3 приема с максимальной дозой в утренние часы и последним приемом не позднее 17.00. Дозу ГКС необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более (по 1–2 мг в 4–5 дней), основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии. При подозрении на лимфому использование ГКС до получения гистологической верификации не рекомендуется за исключением ситуаций, когда отёк и дислокация головного мозга угрожают жизни больного. Интенсивность терапии ГКС зависит от выраженности симптомов, ориентироваться следует на минимальную дозу. Одновременно необходимо использовать гастропротекторы (H₂-гистаминные блокаторы или блокаторы протонной помпы — омепразол 20 мг 2 раза в сутки). Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) используются при выраженном отёке и дислокации мозга в комплексе с ГКС в условиях отделений интенсивной терапии под контролем электролитного состава крови. После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозы вплоть до полной отмены (при отсутствии возобновления симптомов).

3.4.2. Противосудорожная терапия

Антиконвульсанты назначаются при наличии судорожного синдрома (в т. ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности по данным ЭЭГ. При планировании и проведении ХТ желательно использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени (ламотриджин, леветирацетам); нежелательно использование карбамазепина, феноитоина, фенobarбитала, а также вальпроата натрия (из-за его возможной гематологической токсичности). Профилактическое применение антиконвульсантов в отсутствие эпилептиформных приступов в анамнезе не обязательно.

3.4.3. Антиэметическая терапия

При проведении ХТ и ЛТ могут развиваться тошнота и рвота. При их появлении выполняется КТ головного мозга для исключения окклюзионной гидроцефалии, при ее обнаружении решается вопрос о вентрикулоперитонеальном шунтировании а ХТ или ЛТ прекращают. С целью профилактики и лечения тошноты и рвоты рекомендуется применение ондансетрона 4 мг 2 раза в день ежедневно на фоне ЛТ. При проведении ХТ — 8 мг (или 16 мг) ондансетрона принимаются внутрь или вводятся в/в за 30 мин. до приема или в/в введения химиопрепарата, далее — по показаниям (через 6 часов ежедневно на фоне ХТ и два дня после ее завершения). При сохранении рвоты на фоне приема антиэметика рекомендовано в схему включить дексаметазон от 4 мг до 8 мг однократно.

3.5. Наблюдение

После завершения лечения рекомендуется регулярное выполнение МРТ головного мозга в стандартных проекциях с контрастированием в режимах T1, T2, FLAIR, DWI. При опухолях, склонных к лептоменингеальной диссеминации, необходимо выполнять МРТ всех отделов спинного мозга. К таким новообразованиям относятся диффузная глиома средней линии с альтерацией в гене H3 K27; диффузная полушарная глиома с мутацией в гене H3 G34; миксопапиллярная эпендимома; спинальная эпендимома с амплификацией гена MYCN; супратенториальная эпендимома; глиобластома с примитивным нейрональным компонентом (особенно с амплификацией гена MYCN); эмбриональные опухоли; опухоли шишковидной железы (особенно с гиперэкспрессией гена FOXR2, амплификацией гена MYCN и альтерацией гена RB1-преимущественно у детей); пинеальная паренхиматозная опухоль промежуточной дифференцировки grade 3; папиллярная опухоль пинеальной области grade 3 (редко); пинеобластома; пилоцитарная астроцитома (редко); пиломиксоидная астроцитома. Оценка МРТ-данных проводится в соответствии с критериями эффективности лечения RANO с обязательным наличием всех признаков для каждого критерия (табл. 3). Для определения функционального статуса нейроонкологических больных используется шкала Карновского (табл. 4).

Таблица 3. Критерии эффективности по шкале RANO

Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессирование
<ul style="list-style-type: none"> Регресс всех контрастируемых очагов Стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые в режиме T2 FLAIR очаги Отсутствие терапии ГКС Неврологическое улучшение или стабилизация 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение более чем на 50% суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов Отсутствие прогрессии неизмеряемых очагов Стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые в режиме T2 FLAIR очаги Стабильные или уменьшающиеся дозы ГКС Неврологическое улучшение или стабилизация 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение более чем на 25% суммы перпендикулярных диаметров всех определяемых очагов Значимое увеличение неконтрастируемых в режиме T2 FLAIR очагов Появление новых очагов Стабильные или увеличивающиеся дозы ГКС Нарастание неврологических симптомов

Все остальные ситуации расцениваются как стабилизация состояния.

Таблица 4. Шкала оценки функционального статуса (по Карновскому)

%	Характеристика состояния
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается порой в посторонней помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной посторонней помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т. ч. медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелое состояние, необходимы госпитализация и лечение
10	Умиравший
0	Смерть

4. АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

4.1. Отграниченные астроцитомы и глионейрональные опухоли (grade 1):

- **пилоцитарная астроцитома;**
- **субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;**
- **ганглиоглиома**

После радикального удаления обычно не требуют проведения адъювантной терапии, проводится динамическое наблюдение: МРТ один раз в 3–6 месяцев или при нарастании неврологических симптомов.

При их озлокачествлении лечение осуществляется по принципам лечения злокачественных глиом. При диффузной субэпендимарной гигантоклеточной астроцитоме (одно из проявлений туберозного склероза) показано лечение ингибитором mTOR эверолимусом. При неполном удалении/биопсии или наличии хотя бы одного фактора риска развития раннего рецидива (возраст > 40 лет, размер опухоли > 60 мм, неврологический дефицит, поражение двух долей или мозолистого тела) выполняется ЛТ. Пациентам с пилоцитарной астроцитомой с диаметром опухоли до 3 см может выполняться радиохирurgia (10–14 Гр), более 3 см — в режиме гипофракционирования (3–5 фракций до СОД 18–25 Гр). ХТ этой категории больных проводится только в случае рецидива/прогрессирования заболевания. Таргетная терапия применяется при глиомах низкой степени злокачественности с мутацией в гене BRAF. Вопрос о лечении пациентов старше 70 лет решается индивидуально. Алгоритм лечения взрослых больных с диффузными глиальными опухолями grade 1 представлен в табл. 5.

Таблица 5. Алгоритм лечения взрослых больных с диффузными глиальными опухолями grade 1 (пилоцитарная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ганглиоглиома)

	Рекомендованные режимы	Возможные режимы
Адьювантная терапия	После радикального хирургического удаления — наблюдение	BRAF/MEK ингибиторы (ПА, ГГ): • дабрафениб/траметиниб • вемурафениб/кобиметиниб mTOR ингибитор (СЭГА) — эверолимус
Рецидив/прогрессия заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • ЛТ + PCV или CV • ЛТ + темозоломид • ЛТ на фоне ежедневного приема темозоломида + АХТ темозоломидом • PCV • ломустин • кармустин 	NTRK-перестройки в опухоли: <ul style="list-style-type: none"> • ларотректиниб • энтректиниб BRAF (V600E) активирующие мутации — BRAF/MEK ингибиторы: <ul style="list-style-type: none"> • дабрафениб/траметиниб • вемурафениб/кобиметиниб MEK ингибитор: <ul style="list-style-type: none"> • селуметиниб (для ПА с BRAF-перестройками или BRAF (V600E) активирующими мутациями или НФ1) Платиносодержащие схемы (ПА): <ul style="list-style-type: none"> • цисплатин + этопозид; • карбоплатин + этопозид • карбоплатин

PCV — прокарбазин + ломустин + винкристин;

CV — ломустин + винкристин;

АХТ — адьювантная ХТ;

СЭГА — субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома;

НФ1-нейрофиброматоз 1 типа;

ПА — пилоцитарная астроцитома;

ГГ — ганглиоглиома.

4.2. Диффузные глиомы и отграниченные астроцитарные глиомы (grade 2):

- астроцитома с мутацией в генах IDH;
- олигодендроглиома с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q;
- плеоморфная ксантоастроцитома

Для диффузных астроцитом характерен инвазивный рост с постепенной трансформацией в астроцитомы более высокой степени злокачественности. Объем резекции является важным прогностическим фактором, однако не у всех больных опухоль можно удалить тотально. При локализации опухоли в глубоких областях мозга или в функционально-значимых зонах часто выполняется СТБ.

Вопрос о целесообразности назначения ЛТ и ХТ решается индивидуально с определением групп низкого или высокого риска прогрессирования опухоли (рис. 2). К факторам высокого риска относят: возраст > 40 лет, наличие резидуальной опухоли после хирургического удаления (субтотальная или частичная резекция, открытая или стереотаксическая биопсия), размер опухоли > 60 мм, неврологический дефицит, поражение двух долей или мозолистого тела (достаточно наличия одного фактора). К факторам риска

развития раннего рецидива можно отнести фокальное накопление контраста на МРТ и индекс накопления РФП (метионина), соответствующий анаплазии, при проведении ПЭТ-КТ (достаточно наличия одного фактора). После оперативного вмешательства всем больным проводится ЛТ за исключением случаев с полной резекцией опухоли и без наличия факторов риска раннего прогрессирования. В этих случаях проводится наблюдение — МРТ 1 раз в 3–6 месяцев или при нарастании симптомов. При неполном удалении/биопсии опухоли и при наличии еще одного фактора высокого риска развития раннего рецидива показано назначение ЛТ с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50,4–54 Гр и/или ХТ (табл. 6). Радиохirurgия может рассматриваться при небольших ограниченных опухолях и при локальных небольших рецидивах после ЛТ.

Пациентам пожилого возраста (старше 70 лет) с обширными опухолями ЛТ может не проводиться, а назначается монотерапия темозоломидом (5/23) (табл. 6). Вопрос о назначении ЛТ и ХТ ослабленным пациентам (низкий индекс Карновского и/или признаки внутримозговой гипертензии), а также больным с распространенной опухолью решается индивидуально. После окончания курса ЛТ выполняется контрольная МРТ (через 2–4 недели после окончания ЛТ, а затем — каждые 2–3 месяца в течение 2–3 лет) с решением вопроса о целесообразности проведения ХТ.

При рецидиве оценивается возможность повторного удаления с пересмотром гистологического диагноза. При невозможности проведения хирургического удаления степень анаплазии можно оценить по результатам ПЭТ-КТ с аминокислотами и накоплению контраста опухолью при МРТ. При планировании лечения учитывается, какие методы были использованы ранее, применялись ли лучевая и/или химиотерапия, был ли достигнут объективный ответ на лечение.

Рекомендуемый алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 2 представлен на рис. 3.

4.3. Диффузные глиомы grade 3–4 и глионейрональные опухоли grade 3:

- астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 3;
- астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 4;
- олигодендроглиомы с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q;
- плеоморфная ксантоастроцитома;
- глиобластома без мутаций в генах IDH;
- диффузная глиома средней линии с альтерацией в гене H3 K27 grade 4;
- диффузная полушарная глиома с мутацией H3 G34 grade 4;
- ганглиоглиома grade 3

4.3.1. Диагностика

Осуществляется с помощью МРТ, ПЭТ/ПЭТ-КТ. Молекулярно-генетическое исследование: мутации в генах IDH1/IDH2, ко-делеция 1p/19q, метилирование промотора гена MGMT, мутации в гене BRAF, мутации в гене TERT, гомозиготная делеция CDKN2A и/или CDKN2B.

4.3.2. Определение степени злокачественности

В диффузных глиомах основывается на наличии в опухоли указанных выше критериев злокачественности, индекса пролиферации Ki-67 (табл. 1) и нового критерия — гомозиготной делеции CDKN2A и/или CDKN2B. Обнаружение гомозиготной делеции CDKN2A и/или CDKN2B приводит к изменению степени злокачественности для диффузных астроцитом (рис. 1). Если она обнаруживается в опухоли, даже в случае гистологической картины «доброкачественной глиомы» (при отсутствии микрососудистой пролиферации и некрозов), степень анаплазии будет соответствовать grade 4. При отсутствии мутации в генах IDH целесообразно исследовать мутационный статус гена H3F3A, мутации которого у детей и взрослых могут возникать в двух вариантах: в срединных опухолях — K27 (неблагоприятный прогноз) и в полушарных опухолях — G34 (прогноз относительно благоприятный, часто сочетаются с метилированием промотора гена MGMT). Опухоли, гистологически соответствующие диффузной астроцитоме, но без мутаций в генах IDH1 или IDH2, целесообразно дополнительно исследовать для оценки мутации в гене TERT, амплификации гена EGFR. Диффузные астроцитомы без мутаций в генах IDH1/IDH2 следует считать глиобластомами, в этих опухолях выявляются мутация TERT и/или амплификация EGFR.

4.3.3. Лечение

После хирургической резекции опухоли пациентам с верифицированным диагнозом проводится ЛТ (30 фракций по 2 Гр на фракцию до СОД 60 Гр) с одновременным ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м²) в течение всего курса ЛТ с последующей адъювантной ХТ. В GTV рекомендуется включать остаточную опухоль и/или ложе опухоли. На дозе 46 Гр при РОД 2 Гр и 50,4 Гр при РОД 1,8 Гр возможно сокращение объема облучения (буст). Пациентам старше 70 лет, а также больным в общем состоянии по шкале Карновского < 60% рекомендован режим гипофракционирования с РОД 3 Гр и СОД 45 Гр.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии диффузных глиом (grade 2–4) и глионейрональных опухолей (grade 3)

Режим	Схема проведения
Темозоломид ¹	Темозоломид (в составе ХЛТ) 75 мг/м ² внутрь ежедневно, начиная с первого дня и на протяжении всего курса ЛТ
Темозоломид ¹	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов
PCV2	Ломустин 100 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м ² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 недель
CV	Ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 6–8 недель
Ломустин	Ломустин 90–110 мг/м ² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель
Кармустин	Кармустин 200 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, цикл 6–8 недель
Кармустин	Кармустин 80 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 6–8 недель

Режим	Схема проведения
РС	Прокарбазин 60 мг/м ² внутрь в 1–10-й дни + ломустин 100 мг/м ² внутрь в 1-й день, цикл 6–8 недель
Темозоломид + цисплатин	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 28 дней
Темозоломид + карбоплатин	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин АUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней
Темозоломид + бевацизумаб	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Бевацизумаб + этопозид	Бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 21 или 28 дней
Бевацизумаб + карбоплатин	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в в 1-й день + карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день, цикл 21 день
Бевацизумаб + иринотекан	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Дабрафениб + траметиниб ³	Дабрафениб 150 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + траметиниб 2 мг внутрь 1 раз в день ежедневно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
Вемурафениб + кобиметиниб ³	Вемурафениб 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг внутрь 1 раз в день в 1–21-й дни каждые 4 недели, до прогрессирования или непереносимой токсичности

¹ Стандартный режим для астроцитарных опухолей (grade 3–4).
² Стандартный режим для астроцитарных опухолей (grade 2–3).
³ Для опухолей с мутацией в гене BRAF.

Пациентам с олигодендроглиомой grade 3 в послеоперационном периоде рекомендуются ЛТ и ХТ (PCV или монотерапия темозоломидом). Лечение можно начинать как с ЛТ, так и с ХТ. При полном ответе на ХТ проведение ЛТ может быть отложено в качестве резерва лечения при развитии рецидива (табл. 6).

4.3.4. Псевдопрогрессия

Через 2–3 месяца после комбинированной ХЛТ на контрольных МРТ можно наблюдать феномен псевдопрогрессии опухоли — увеличение ее контрастируемой части при отсутствии нарастания неврологических симптомов и при стабильных дозах ГКС. В данной ситуации рекомендуется ПЭТ с метионином/тирозином или МРТ с контрастированием через 2 месяца, или, при необходимости, — СТБ.

4.3.5. Наблюдение

МРТ с контрастированием в трёх проекциях в стандартных режимах — T1, T2, FLAIR, T1 с толщиной среза, не превышающей 2 мм, выполняется каждые 3–4 месяца.

4.3.6. Неблагоприятные факторы прогноза

Гистологические характеристики опухоли, возраст старше 70 лет, функциональный статус по шкале Карновского ниже 60%, неполная резекция опухоли, высокая экспрессия гена MGMT (или отсутствие метилирования промотора гена MGMT), отсутствие мутации в генах IDH1/IDH2.

Рекомендуемый алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 3–4 представлен на рис. 4.

4.3.7. Лечение рецидивов/прогрессирования

При возникновении рецидива/прогрессирования заболевания вопрос о повторном хирургическом вмешательстве, повторной ЛТ и лекарственной терапии решается индивидуально (рис. 5). Виды ЛТ рассматриваются в зависимости от характера рецидива — локальный в месте первичной опухоли, отдаленный, диссеминация по оболочкам головного и/или спинного мозга и т. д., времени от предыдущей ЛТ, размера нового очага. В качестве терапии рекомендованы режимы с включением бевацизумаба, схемы с препаратами платины, а также ХТ темозоломидом в случае объективного ответа на лечение в первой линии терапии или после ПХТ по схеме PCV/CV (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии рецидивов диффузных глиом (grade 2–3–4) и глионеурональных опухолей (grade 3)

Режим	Схема проведения
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23)
Темозоломид в метронном режиме	Темозоломид 75 мг/м ² внутрь в 1–7-й дни, цикл 14 дней
Бевацизумаб	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Бевацизумаб + темозоломид	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
Бевацизумаб + ломустин	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й, 15-й и 29-й дни + ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день, цикл 6 недель
	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й, 15-й, 29-й и 43-й дни + ломустин 40 мг внутрь в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни, цикл 6 недель
Бевацизумаб + иринотекан	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Бевацизумаб + карбоплатин	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, цикл 21 день
Темозоломид + карбоплатин	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин AUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней
Ивосидениб¹	Ивосидениб 500 мг внутрь 1 раз в день ежедневно, до прогрессирования или непереносимой токсичности

¹ Для опухолей с мутацией в гене IDH1.

4.4. Опухоли ствола головного мозга

При узловых формах опухолей ствола мозга, экзофитном характере роста, т. е. при МР-признаках полной или частичной отграниченности от структур ствола (например, при пилоидной астроцитоме) показано удаление опухоли или открытая биопсия. Далее, в зависимости от гистологического диагноза, возраста и радикальности удаления назначаются ЛТ и/или ХТ. При диффузном характере роста и невозможности выполнить даже СТБ (из-за высокого риска жизнеугрожающих осложнений) рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ с аминокислотами для оценки степени анаплазии опухоли. Назначение ЛТ и ХТ таким больным проводится в индивидуальном порядке. Рекомендуется применение стереотаксической техники облучения до СОД 54 Гр за 30 фракций, отступы на СТВ и РТВ минимизируются с учетом максимально точного определения границ опухоли на основании структурных и метаболических методов нейровизуализации. При ювенильных глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии осуществляется регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (в случае прогрессирования опухоли рассматривается вопрос об удалении опухоли с последующей ЛТ).

4.5. Эпендимома

Выделяют три биологических подтипа с учетом локализации первичного очага и генетической аберрации:

- супратенториальная эпендимома с ZFTA fusion-positive; супратенториальная эпендимома с YAP1 fusion-positive;
- эпендимома задней черепной ямки группы А (PFA); эпендимома задней черепной ямки группы В (PFB);
- спинальная эпендимома с амплификацией гена MYCN.

Степень анаплазии опухоли установлена в каждой нозологии кроме «спинальной эпендимомы с амплификацией гена MYCN», эта опухоль имеет неблагоприятный прогноз с высокой частотой возникновения отсевов, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Ведущую роль в прогнозе играет хирургическое удаление. При тотальном удалении эпендимомы grade 1 рекомендуется наблюдение. При установлении диагноза эпендимомы grade 2 или grade 3 в послеоперационном периоде выполняется МРТ головного и спинного мозга с контрастированием с целью выявления возможных субарахноидальных метастазов и исследование спинномозговой жидкости на опухолевые клетки (не ранее 2 недель после операции) (рис. 6).

При нерадикальном удалении эпендимомы grade 2 или эпендимоме grade 3 проводится ЛТ 1,8–2 Гр до СОД 54 Гр или гипофракционирование 3–5 фракций до СОД 18–25 Гр. При выявлении метастазирования (по данным МРТ или анализа ликвора) проводится КСО 36 Гр с РОД 1,8 Гр. При выявлении опухоли в спинном мозге выполняется буст-терапия до 45–59,4 Гр. При эпендимоме с локализацией в спинном мозге и неполной резекции опухоли выполняется ЛТ СОД 45 Гр. Возможен буст до СОД 50,4–59,4 Гр. При небольшом объеме и локальной форме опухоли возможна стереотаксическая радиохирургия до 14–20 Гр. (рис. 6).

ХТ назначается пациентам с эпендимомой grade 3 и может рекомендоваться в случае рецидива эпендимомы grade 2 (рис. 6), даже при отсутствии злокачественной трансформации по данным повторного гистологического исследования (табл. 8).

Контрольные обследования (МРТ головного и всего спинного мозга с контрастированием и клиническое обследование) выполняется 1 раз в 3–4 месяца на протяжении первых 2 лет наблюдения, затем, при отсутствии данных за прогрессирование, — не реже 1 раза в 6 месяцев в течение следующих 2 лет, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов. В случае прогрессирования в виде солитарного очага рассматривается вопрос о повторной операции или, при небольших размерах рецидива, — о радиохирургическом лечении.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии эпендимом

Режим	Схема проведения
Карбоплатин	Карбоплатин 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 28–35 дней
Цисплатин	Цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, цикл 21 день
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
Этопозид	Этопозид 50–100 мг/м ² внутрь или в/в в 1–5-й дни, цикл 21–28 дней
Бевацизумаб	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Цисплатин + этопозид	Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни, цикл 21 день
Цисплатин + этопозид + ифосфамид	Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 750–1200 мг/м ² (+ месна ¹) в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни, цикл 28 дней
Карбоплатин + этопозид + винкристин	Карбоплатин 300 мг/м ² в/в в 1 час в 1-й день + этопозид 140 мг/м ² в/в 30 мин. в 1–3-й дни + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 28 дней, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
Темозоломид + лапатиниб	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–7-й и 15–21-й дни, цикл 28 дней + лапатиниб ² 1250 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Темозоломид + бевацизумаб	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

² По решению консилиума при рецидиве (возможно вторичном рецидиве, когда все другие опции исчерпаны).

4.6. Первичная лимфома ЦНС

Морфологически более чем в 90% случаев представлена диффузной В-клеточной лимфомой, однако встречаются все формы неходжкинских лимфом (Т-клеточная, внутрисосудистая крупноклеточная, MALT-лимфома твердой мозговой оболочки).

Методом установления диагноза лимфомы является СТБ. Открытая операция выполняется при состояниях, угрожающих жизни пациентов, и невозможности произвести СТБ. Использовать ГКС до операции не рекомендуется. Рекомендуется проводить ИГХ со следующими антителами: CD45, CD20, CD79a, MUM1, BCL-2, BCL-6. При общем состоянии по шкале Карновского > 50%, сохранной функции печени и почек, возрасте не старше 65 лет методом выбора является ХТ на основе высокодозного метотрексата. При достижении полного или частичного ответа после 4 циклов ПХТ (метотрексат + дексаметазон + темозоломид + ритуксимаб) пациенты получают дополнительный курс высоких доз метотрексата (1 введение) плюс 1 курс темозоломида. Далее, через 3–5 недель больным проводится терапия этопозидом с цитарабином (табл. 9), после чего выполняется МРТ головного мозга каждые 2 месяца в течение первого года, затем — каждые 4 месяца в течение 2-го и 3-го лет. Начиная с 3,5 лет МРТ назначается каждые 6 месяцев. Пациентам старше 65 лет и/или при низком функциональном статусе (< 60% по шкале Карновского) рекомендовано применение в первой линии темозоломида в режиме 5/23.

Таблица 9. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первичной лимфомы

Режим	Схема проведения
Метотрексат + дексаметазон + темозоломид + ритуксимаб	Метотрексат 3000–8000 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия 1 раз в 14 дней, в 1-й день, 7 введений (+ кальция фолинат 0,5 мг/кг в/в каждые 6 часов, начиная через 24 часа после введения метотрексата и под контролем снижения его концентрации в крови, во 2-й день) + дексаметазон 8 мг/сут. в/в в 1–3-й дни + темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 7–11-й дни, цикл 28 дней, 4 цикла + ритуксимаб 375 мг/м ² в/в 1 раз в 7 дней, в 3-й день, 6 введений (при В-клеточной CD20 позитивной лимфоме)
Этопозид + цитарабин	Этопозид 5 мг/кг каждые 12 часов, 8 доз, непрерывная в/в инфузия в 1–4-й дни (общая доза 40 мг/кг за 96 часов инфузии) + цитарабин 2000 мг/м ² 2-часовая в/в инфузия, каждые 12 часов, 8 доз, в 1–4-й дни (общая доза 16000 мг/м ²)
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23)
Темозоломид + ритуксимаб	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + ритуксимаб 375 мг/м ² в/в в 6-й день цикл 28 дней (при В-клеточной CD20 позитивной лимфоме)

Вариантом высокодозной ХТ метотрексатом является внутриартериальная ХТ с временным открытием гематоэнцефалического барьера. У молодых пациентов рассматривается метод высокодозной ХТ на основе метотрексата с пересадкой стволовых клеток крови. При полном ответе, сохраняющемся в течение года с момента верификации диагноза, пациент остается под наблюдением. При неполном ответе показана ЛТ всего головного мозга в дозе 36 Гр (20 фракций по 1,8 Гр) с последующим проведением МРТ с контрастированием и при необходимости с добавлением буста до СОД 45 Гр на сохраняющийся очаг контрастирования (рис. 7, 8). При лимфоме глаза выполняется интравитреальное введение метотрексата и/или ЛТ глазного яблока (20 фракций по 1,8 Гр), а также назначение леналидомида. При тяжелом состоянии пациента и отказе от проведении ХТ может проводиться гипофракционированная ЛТ до СОД 15–20 Гр.

4.7. Первичные герминогенные (герминативно-клеточные) опухоли

Встречаются преимущественно в детском и молодом возрасте и характеризуются высокой чувствительностью к ЛТ и ХТ. Выделяют «чистую» герминому и негерминогенные герминативно-клеточные опухоли (эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка, хориокарцинома, тератома (зрелая, незрелая, тератома со злокачественной трансформацией), смешанные герминативно-клеточные опухоли.

4.7.1. Диагностика

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием, β -ХГЧ, АФП, PLAP (placental-like alkaline phosphatase) в крови и спинномозговой жидкости. При поражении хиазмально-селлярной области исследуются гормоны гипофиза.

4.7.2. Лечение

Терапию герминогенных опухолей ЦНС рекомендовано проводить в специализированных центрах.

При выявлении повышения одного или обоих маркеров (β -ХГЧ — $\geq 5 \times$ ВГН, АФП — $\geq 2 \times$ ВГН) проводят ХТ без гистологической верификации опухоли с последующим облучением желудочковой системы (до уровня С2 шейного позвонка) РОД 1,8–2 Гр, СОД 24 Гр (при отсутствии метастазирования по оболочкам спинного мозга) с бустом на остаточную опухоль до СОД 30–45 Гр.

В случае подозрения на наличие остаточной опухоли (чаще — при негерминогенных опухолях) до начала ЛТ решается вопрос о ее хирургическом удалении.

При нормальных уровнях маркеров показана биопсия опухоли. При необходимости решается вопрос о ликворорешающей операции.

Таблица 10. Режим лекарственной терапии герминативно-клеточных опухолей

Режим	Схема проведения
«ЧИСТАЯ» ГЕРМИНОМА	
Режимы первой линии	
Этопозид + цисплатин (ЕР)	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, цикл 21 день, не более 4 циклов
Блеомицин + этопозид + цисплатин (ВЕР)	Блеомицин 30 мг в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни + этопозид 100 мг/м ² в/в, в 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м ² в/в, в 1–5-й дни, цикл 21 день, не более 4 циклов
Режимы второй-третьей линий	
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин (ТИР)	Паклитаксел 120 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² в/в во 2–5-й дни (+ месна ¹ в/в во 2–5-й дни) + цисплатин 25 мг/м ² в/в во 2–5-й дни (+ филграстим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к в 6-й день), цикл 21 день, не более 4 циклов

Режим	Схема проведения
Винбластин + ифосф-амид + цисплатин (VelP)	Винбластин 0,11 мг/кг в/в в 1-й и 2-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни (+ месна ¹ в/в во 2–5-й дни) + цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни (+ фил-грастим 5 мкг/кг п/к в 6–15-й дни или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к в 6-й день), цикл 21день, не более 4 циклов
Гемцитабин + оксали-платин (GEMOX)	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день, цикл 21день, 4–6 циклов
Этопозид	Этопозид 100 мг/сут. внутрь в 1–10-й дни, перерыв 14 дней, до прогрессирования ²
Негерминогенные опухоли ³	
Цисплатин + этопозид + ифосфамид (PEI)	Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1200 мг/м ² в/в в 1–5-й дни (+ месна ¹ в/в в 1–5-й дни), цикл 21 день, не более 4 циклов

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии

² Может использоваться при невозможности или нецелесообразности проведения более интен-сивных режимов лечения

³ Режимы второй-третьей линий те же, что и при «чистой» гермиоме

Уровень маркеров (АФП, β-ХГЧ) исследуется перед началом каждого цикла. После каждых 2 циклов выполняется МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. До начала лечения у фертильных мужчин рекомендуется обсудить вопрос о криокон-сервации спермы.

4.7.3. Наблюдение

МРТ головного и спинного мозга выполняется каждые 3 месяца в течение первого года, затем — каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем — 1 раз в год или при появлении неврологической симптоматики.

4.7.4. Рецидивы «чистых» гермином

Рекомендуется применение хирургического вмешательства, локального облучения всей ЦНС, полихимиотерапии, высокодозной ХТ с аутологичной пересадкой гемо-поэтических стволовых клеток.

4.8. Менингиома

Целью хирургического лечения менингиом является максимально радикальное уда-ление опухоли. При нерадикальном удалении менингиомы (grade 1) рекомендуется ЛТ с РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 50–54 Гр; с РОД 7,5 Гр до СОД 22,5 Гр; с РОД 5,5 Гр до СОД 27,5 Гр или стеретаксической радиохирургии до СОД 14–16 Гр. У пациентов с менингиомой grade 2 рекомендуется ЛТ с РОД 1,8–2 Гр до СОД 54–60 Гр или гипофракционная ЛТ/сте-реотаксическая радиохирургия. При менингиоме grade 3 выполняется ЛТ с РОД 1,8 Гр до СОД 59,4–60 Гр, возможно радиохирургическое и гипофракционированное облучение.

Во всех случаях GTV включает контрастируемую часть опухоли и гиперстатические изменения, вопрос об облучении «дурального хвоста» решается индивидуально. При менингиомах grade 2–3 в GTV включается ложе удаленной опухоли. В случаях менингиомы grade 3 возможно проведение ХТ (табл. 11).

Таблица 11. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии при анапластической менингиоме и/или при агрессивном течении менингиомы grade 1–2

Режим	Схема проведения
Бевацизумаб + сунитиниб	Бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + сунитиниб 50 мг/сут. внутрь в 1–28-й дни, цикл 6 недель
Бевацизумаб	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Бевацизумаб + эверолимус	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней + эверолимус 5–10 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Сунитиниб	Сунитиниб 50 мг внутрь 1 раз в сутки ежедневно в 1–28-й дни цикл, 6 недель

- 4.9. Эмбриональные опухоли (grade 4):**
- медуллобластома (4 биологических подтипа);
 - атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль;
 - крибриформная нейроэпителиальная опухоль (grade не установлен);
 - эмбриональная опухоль с многослойными розетками;
 - нейробластома ЦНС с активацией гена FOXR2;
 - опухоль ЦНС с внутренней tandemной дупликацией гена BCOR (grade не установлен)

4.9.1. Диагностика

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. Цитологическое исследование ликвора. Пациенты с эмбриональными опухолями ЦНС могут иметь наследственный онкологический синдром (синдром Горлина или синдром Ли-Фраумени) и нуждаться в генетическом консультировании. Используется классификация ТМ (С. Chang) (табл. 12).

Таблица 12. Классификация медуллобластом по С. Chang (1969 г.)

Категории Т, М	Характеристика
T1	Опухоль менее 3 см в диаметре, располагается в пределах червя мозжечка, крыши IV желудочка, полушарий мозжечка
T2	Опухоль более 3 см в диаметре, прорастает в соседние структуры или частично заполняет IV желудочек головного мозга
T3A	Опухоль более 3 см в диаметре, прорастает в две соседние структуры или полностью заполняет четвертый желудочек с распространением на водопровод, отверстие Мажанди или отверстие Люшка, что приводит к выраженной внутренней гидроцефалии

Категории Т, М	Характеристика
T3B	Опухоль более 3 см в диаметре, возникающая из дна четвертого желудочка или ствола головного мозга и заполняющая четвертый желудочек
T4	Опухоль более 3 см в диаметре, которая вызывает гидроцефалию за счет перекрытия путей оттока ликвора (либо водопровода мозга, либо отверстий Люшка и Мажанди) и прорастает в ствол мозга
M0	Нет метастазирования
M1	В ликворе при микроскопическом исследовании определяются опухолевые клетки
M2	Метастазы в пределах субарахноидального пространства III и IV желудочков головного мозга
M3	Метастазы в субарахноидальном пространстве спинного мозга
M4	Метастазы за пределами центральной нервной системы

4.9.2. Лечение

Радикальная хирургическая резекция ассоциируется с лучшим прогнозом. При необходимости в послеоперационном периоде выполняется вентрикулоперитонеальное шунтирование, однако следует помнить о возможности ликворного метастазирования в брюшную полость. МРТ спинного мозга, если оно не выполнено до операции, рекомендовано выполнить не ранее чем через 2–3 недели после операции, чтобы избежать постхирургических артефактов.

После операции пациентам старше 18 лет проводится ЛТ (КСО с РОД 1,8–2 Гр и СОД до 35 Гр с дополнительным бустом на ложе опухоли до 55 Гр). После ЛТ проводится ХТ (табл. 13). Всем пациентам проводится ХТ. МРТ головного и спинного мозга с контрастированием выполняется каждые 2 цикла терапии. В случае остаточной опухоли после 1-й линии терапии выполняется ПЭТ-КТ с метионином/тирозином и при сохранении метаболической активности опухоли продолжается лечение с возможным изменением схем ХТ и/или использованием ЛТ в режимах радиохирургии или гипофракционирования.

Таблица 13. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии медуллобластомы

Режим	Схема проведения
Цисплатин + этопозид + циклофосамид	Цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 4-й день, цикл 4–6 недель, 6 циклов
Цисплатин + этопозид + ифосфамид	Цисплатин 20 мг/м ² в/в 1–5-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1500 мг/м ² (+ месна ¹) в/в в 1-й, 3-й, 5-й дни, цикл 21–28 дней (в зависимости от переносимости), 4–6 циклов
Цисплатин + ломустин + винкристин	Цисплатин 70 мг/м ² 6-часовая в/в инфузия (карбоплатин 400 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия) в 1-й день + ломустин 75 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² (максимальная доза 2 мг) в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 41 день, 8 циклов
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23)

Режим	Схема проведения
Этопозид	Этопозид 50 мг/м ² внутрь в 1–21-й дни, цикл 28–35 дней
Темозоломид + иринотекан + бевацизумаб	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 50 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Висмодегиб²	Висмодегиб 150 мг 1 раз в день внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности, цикл 28 дней (до 26 циклов)

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

² При активации SHN нутри.

Эмбриональные опухоли супратенториальной локализации, такие как нейробластома или ганглионейробластома, у пациентов старше 18 лет встречаются редко. В новой классификации (ВОЗ 2021 г.) в разделе «Другие эмбриональные опухоли» появились сразу три новые нозологии:

- 1) крибриформная нейроэпителиальная опухоль (обозначена как «временная единица»).
- 2) опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена BCOR.
- 3) нейробластома ЦНС с активацией гена FOXR2.

«Исчезнувшие» ганглионейробластомы ЦНС вошли в состав группы «Нейробластома ЦНС, с активацией гена FOXR2». Поскольку все эмбриональные опухоли имеют grade 4, кроме «крибриформной нейроэпителиальной опухоли (временная единица)» и «опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена BCOR», при которых степень анаплазии еще не определена, пациентам в обязательном порядке необходимо проводить ЛТ и ХТ (табл. 14, рис. 9).

Таблица 14. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии нейробластомы/ганглионейробластомы

Режим	Схема проведения
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
Этопозид	Этопозид 50 мг/м ² внутрь в 1–21-й дни, цикл 28–35 дней
Темозоломид + карбоплатин	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + карбоплатин AUC3 в/в в 1-й день, цикл 28 дней
Карбоплатин + этопозид	Карбоплатин 200 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 150 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
Цисплатин + этопозид	Цисплатин 40 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 120 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости

Режим	Схема проведения
Бевацизумаб + иринотекан	Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни + иринотекан 125–200 мг/м ² в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Темозоломид + иринотекан + бевацизумаб	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 50 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + бевацизумаб 10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл 28 дней
Цисплатин + этопозид + ифосфамид	Цисплатин 20 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + этопозид 75 мг/м ² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 750–1200 мг/м ² (+ месна ¹) в/в в 1-й, 3-й и 5-й дни, цикл 28 дней

¹ Месна применяется в суточной дозе, равной 100% от дозы ифосфамида и разделенной на три введения в течение дня: непосредственно перед введением ифосфамида и далее через 4 и 8 часов после начала его инфузии.

4.9.3. Наблюдение

МРТ головного и спинного мозга с контрастированием выполняется каждые 3–4 месяца в течение первых 2 лет, затем — каждые 6 месяцев в течение 3-го и 4-го годов, затем — 1 раз в год или при появлении неврологических симптомов.

4.10. Опухоли шишковидной железы:

- **пинеоцитома (grade 1);**
- **пинеальная паренхиматозная опухоль промежуточной дифференцировки (grade 2–3);**
- **папиллярная опухоль пинеальной области (grade 2–3);**
- **пинеобластома (grade 4);**
- **десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией в гене SMARCB1 (grade не установлен)**

Тактика лечения опухолей шишковидной железы зависит от степени их анаплазии и биологического поведения.

Пинеоцитома grade 1 требует только хирургического лечения. У пациентов с пинеальной паренхиматозной опухолью промежуточной дифференцировки (grade 2) и папиллярной опухолью пинеальной области grade 2 при отсутствии диссеминации опухоли по субарахноидальным пространствам проводится ЛТ на ложе удаленной опухоли. Пациентам с пинеальной паренхиматозной опухолью промежуточной дифференцировки (grade 3) и папиллярной опухолью пинеальной области grade 3 выполняется ЛТ на ложе опухоли и весь спинной мозг, а затем — ХТ. Режимы ЛТ, ХТ и особенности наблюдения аналогичны таковым при эпендимоме и эмбриональных опухолях (табл. 8, 13, 14). У ослабленных пациентов со злокачественными опухолями пинеальной области лечение может быть начато с ХТ с последующим МРТ-контролем головного и спинного мозга после 2 или 4 циклов ХТ с планированием ЛТ.

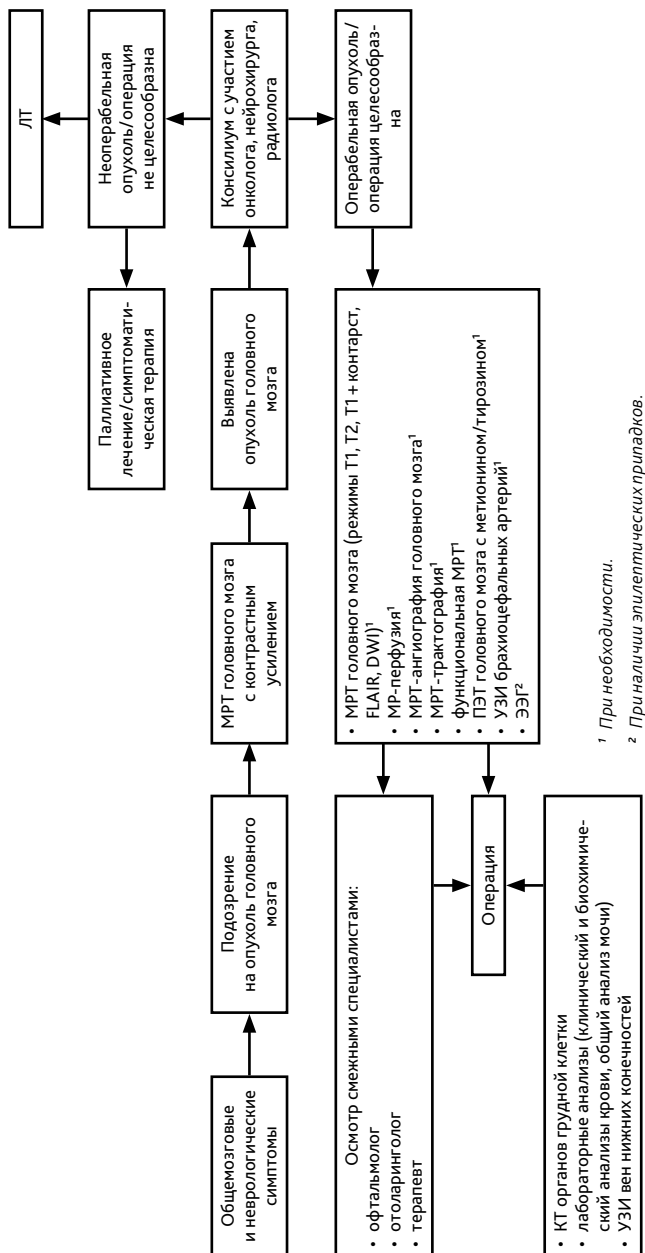


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм первичной диагностики при опухолях ЦНС

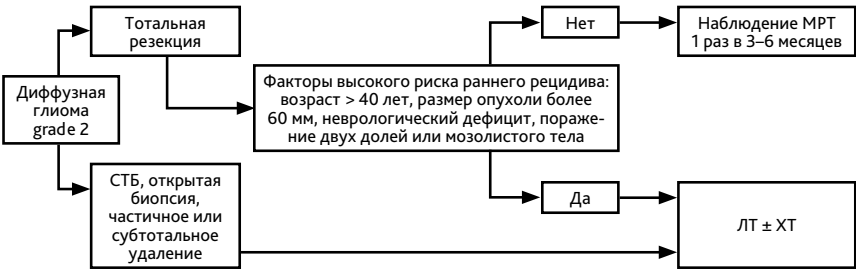
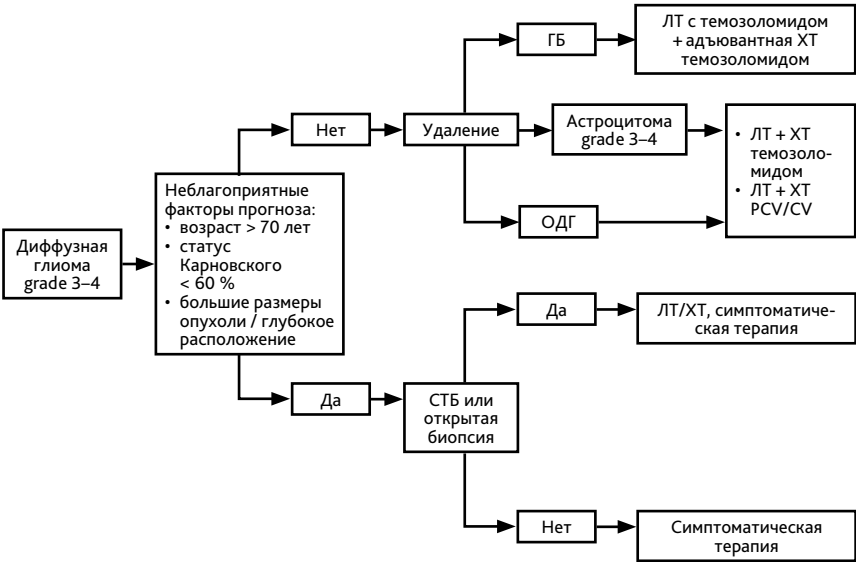


Рисунок 2. Алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 2.



ГБ — глиобластома;

ОДГ — олигодендроглиома;

PCV — ломустин + прокарбазин + винкристин;

CV — ломустин + винкристин.

Рисунок 3. Алгоритм лечения больных диффузной глиомой grade 3–4.

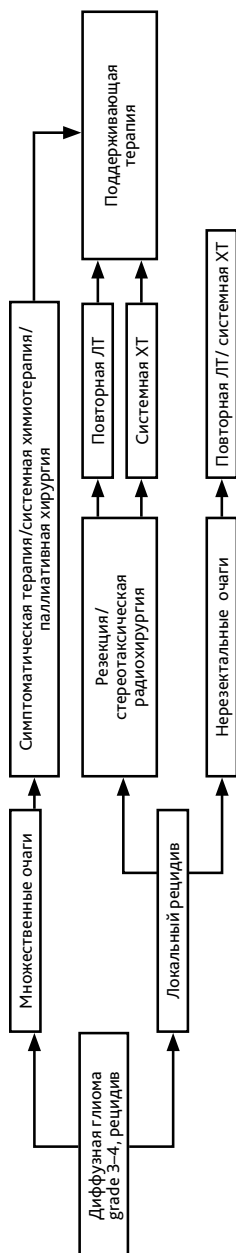


Рисунок 4. Алгоритм лечения больных с рецидивом диффузной глиомы grade 3–4.

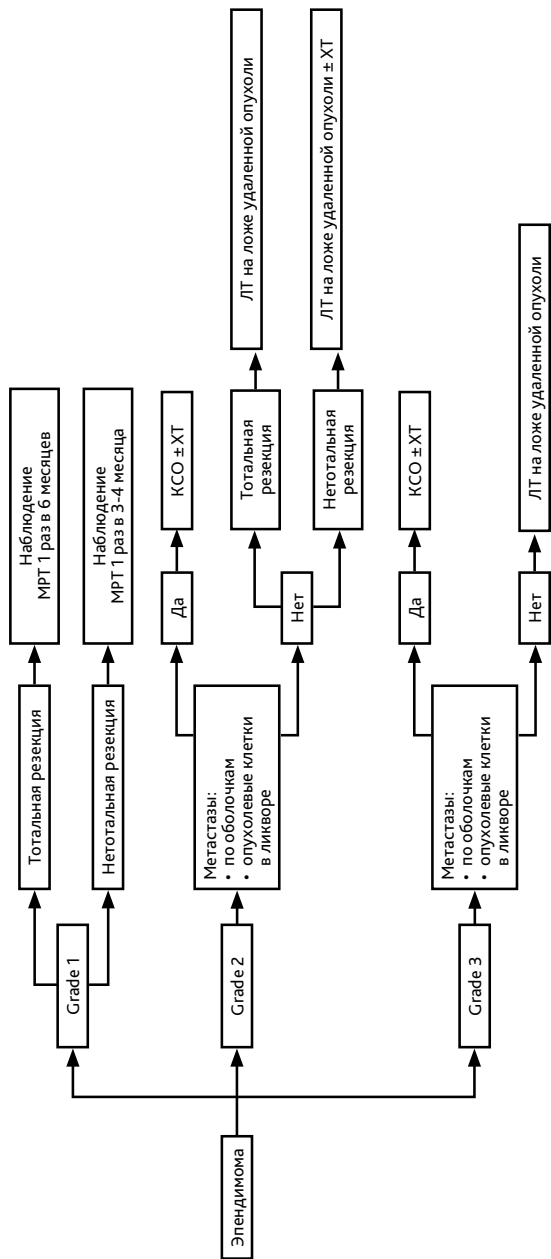


Рисунок 5. Алгоритм лечения больных эпендимомой grade1–3.

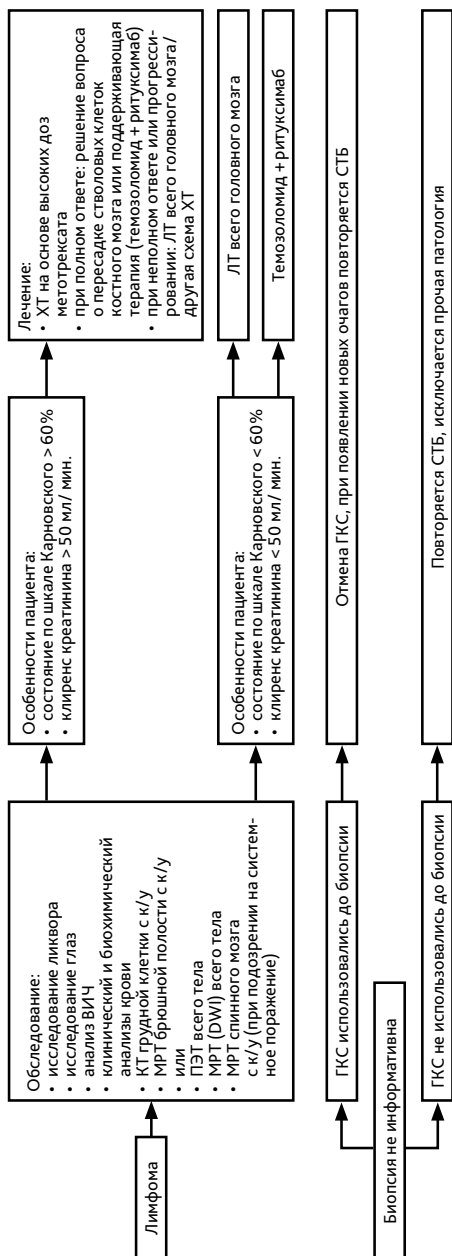


Рисунок 6. Алгоритм лечения больных лимфомой.

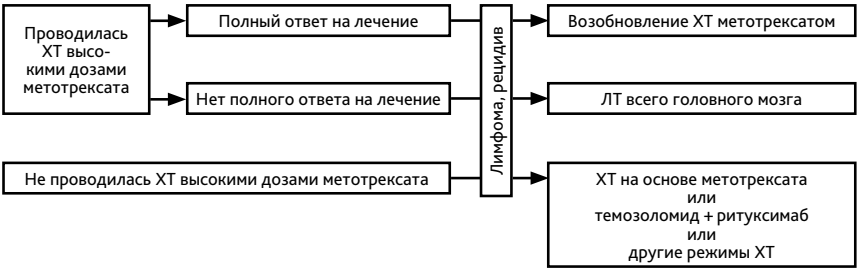


Рисунок 7. Алгоритм лечения больных с рецидивом лимфомы.

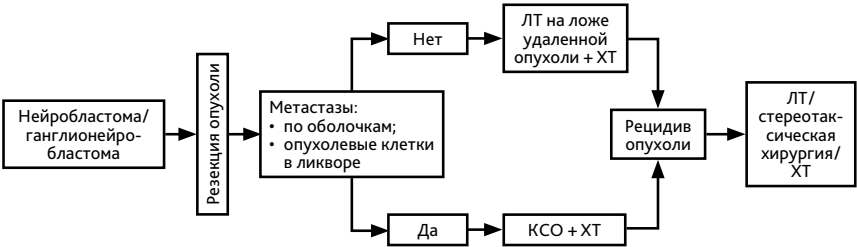


Рисунок 8. Алгоритм лечения больных нейробластомой ЦНС и ганглионейробластомой ЦНС.