

Ассоциация нейрохирургов России

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ
НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО
МОЗГА У ДЕТЕЙ**

Клинические рекомендации обсуждены и
утверждены на Пленуме Правления
Ассоциации нейрохирургов России
г. Красноярск, 14.10.2015 г

Москва 2015

Авторский коллектив:

Горельшев Сергей Кириллович	профессор д.м.н., заведующий отделением детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Голанов Андрей Владимирович	профессор, д.м.н., заведующий отделением радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Холодов Борис Васильевич	врач-онколог отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Хухлаева Елена Анатольевна	к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Шишкина Людмила Валентиновна	к.м.н., заведующая лабораторией патоморфологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Мазеркина Надежда Александровна	д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Трунин Юрий Юрьевич	к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Медведева Ольга Александровна	врач-нейрохирург отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ:

СТАНДАРТЫ – общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые подтверждены мультицентровыми проспективными рандомизированными исследованиями или результатами независимых крупных нерандомизированных проспективных и ретроспективных исследований.

РЕКОМЕНДАЦИИ – лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов, которые рассматриваются как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях. Данные подтверждены в нерандомизированных проспективных или ретроспективных исследованиях.

ОПЦИИ – мнение отдельных авторитетных экспертов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ЦНС – центральная нервная система
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СТБ – стереотаксическая биопсия
АА – анапластическая астроцитома
ГБ – глиобластома
ДГТ – дистанционная гамма-терапия
МХТ – монокимиотерапия
ПХТ – полихимиотерапия

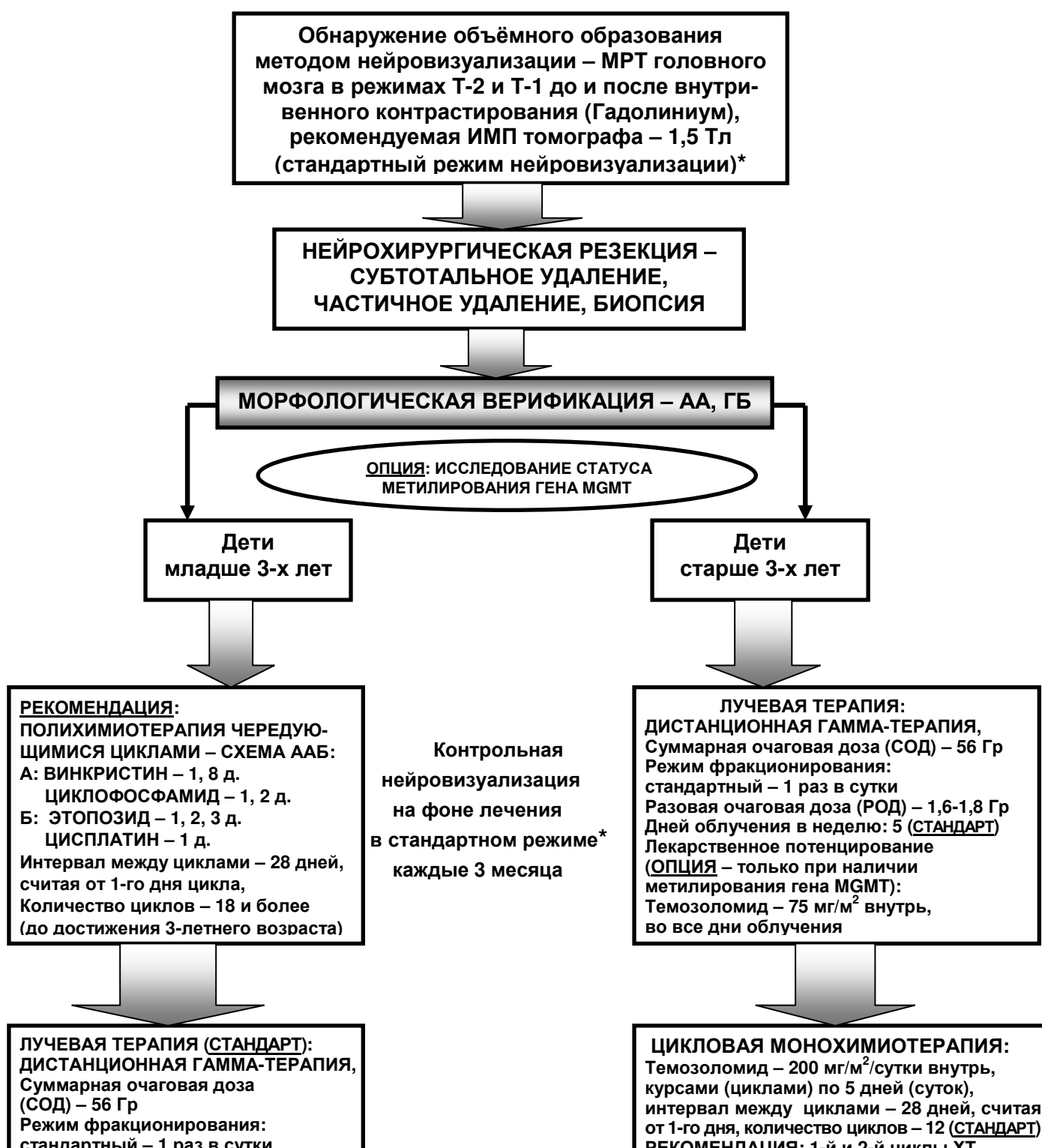
Глиальные опухоли (глиомы) составляют около 53% всех новообразований ЦНС, в первую очередь, головного мозга, у детей. Среди них только около 25% приходится на злокачественные (низкодифференцированные) формы: анапластическую астроцитому (АА) – 17% и глиобластомы (ГБ) – 8%. Если следовать классификации ВОЗ, предусматривающей четыре степени дифференцировки (злокачественности) опухолей ЦНС, анапластической астроцитоме соответствует Grade (степень) III, глиобластоме – Grade IV. Промежуточное положение занимает, как правило, диффузная астроцитома, имеющая обычно Grade II по уровню дифференцировки ткани и клеточных элементов, однако формально она не относится к злокачественным глиомам ЦНС, и её лечение заключается в первую очередь в хирургической резекции, а в неоперабельных случаях – в тотальном облучении (дистанционной радиотерапии). Ставший в последние годы широко известным иммуногистохимический маркер Ki-67 (так называемый индекс мечения пролиферации) не определяет напрямую Grade опухоли.


ПАЦИЕНТЫ: дети обоего пола в возрасте от 0 до 18 лет с первичными, морфологически верифицированными, глиальными опухолями головного мозга. Принципиально различается комплексное лечение детей младшей (менее 3-х лет) и старшей (3-18 лет) возрастных групп, так как согласно рекомендациям ВОЗ, применение широкопольной дистанционной лучевой терапии у детей, не достигших 3-летнего возраста, противопоказано из-за тяжести отдалённых последствий.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ: большие полушария головного мозга, зрительные бугры, средний мозг, ствол головного мозга (при экзофитном росте).

НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ: анапластическая астроцитома (АА), как недифференцированная, так и относительно дифференцированные подтипы, определяемые по основному глиальному клеточному компоненту (смешанная астроцитома, олигоастроцитома, а также олигодендроглиома) и глиобластома (ГБ).

СТАНДАРТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ: нейрохирургическая резекция различного объема (субтотальное удаление, частичное удаление, биопсия) открытым доступом, неprecизионная (стандартная дистанционная) лучевая терапия, цитостатическая химиотерапия (моно- или полихимиотерапия – МХТ или ПХТ).





**ДИНАМИЧЕСКОЕ ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ: НЕВРОЛОГ, ОНКОЛОГ
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ В СТАНДАРТНОМ РЕЖИМЕ – 1 РАЗ В 3 МЕСЯЦА В ТЕЧЕНИЕ 1-ГО ГОДА,
1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ 4-Х ЛЕТ (СТАНДАРТ)**

ДИАГНОСТИКА.

Обследование каждого ребёнка с опухолью ЦНС должно включать как физикальные, осуществляемые группой специалистов (педиатр, нейрохирург, невролог, офтальмолог, эндокринолог), так и лабораторные и инструментальные, в том числе нейрофизиологические (электроэнцефалография) исследования. Клинический диагноз опухоли устанавливается на основании данных нейровизуализации – МРТ головного мозга, выполняемой до и после контрастного усиления с получением T-1 и T-2 –взвешенных изображений и FLAIR (СТАНДАРТ). При этом предпочтительно использование МР-томографа с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (РЕКОМЕНДАЦИЯ). Могут быть задействованы дополнительные возможности МРТ: МРТ-спектроскопия, позволяющая определять уровень метаболизма в различных участках новообразования, в частности, для дифференциальной диагностики с неопухольевыми процессами, в том числе лучевым некрозом (радионекрозом), МРТ-перфузия, имеющая аналогичное назначение, а также функциональная МРТ – картирование функционально значимых зон коры головного мозга, облегчающее предоперационное планирование и интраоперационную навигацию (ОПЦИИ). Как при первичной диагностике, так и на различных этапах комплексного лечения основной вид нейровизуализации (МРТ) может быть дополнен выполнением ПЭТ головного мозга с Метионином (¹¹C-Метионином), дающей возможность качественно и количественно оценить метаболическую активность различных участков опухоли и более достоверно произвести дифференциальную диагностику опухолевого и неопухолевого (в первую очередь радионекротического) процесса (ОПЦИЯ).

С целью объективной оценки объёма удаления опухоли в раннем послеоперационном периоде (24-72 часа после операции) следует обязательно выполнить контрольную МРТ головного мозга до и после контрастного усиления, в тех же режимах и проекциях, что и при первичной диагностике (СТАНДАРТ).

На фоне лечения и в 1-й год после его завершения МРТ-контроль выполняется 1 раз в 3 месяца, затем (2-5 годы) – 1 раз в 6 месяцев (СТАНДАРТ).

НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ.

Хирургическое удаление опухоли должно производиться в максимально возможном объеме (предпочтительна субтотальная резекция) с целью разрешения внутричерепной гипертензии и получения достаточного количества материала для морфологического исследования (СТАНДАРТ). Однако следует избегать излишне обширных резекций в функционально значимых зонах головного мозга, чтобы минимизировать риск развития послеоперационного неврологического дефицита у пациента, принимая во внимание диффузный характер роста низкодифференцированных глиом (РЕКОМЕНДАЦИЯ). Удаление опухоли выполняется с использованием микрохирургической техники и интраоперационной оптики (СТАНДАРТ). С целью повышения эффективности операции и профилактики послеоперационных осложнений могут быть использованы нейронавигация, интраоперационное функциональное картирование и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ОПЦИИ).

В ряде случаев, когда удаление опухоли открытым доступом в любом объеме сопряжено с повышенным нейрохирургическим риском (например, двусторонние или обширные диффузные поражения с вовлечением срединных структур или других функционально значимых зон головного мозга) может быть выполнена стереотаксическая биопсия (СТБ) новообразования (РЕКОМЕНДАЦИЯ). При этом для биопсии следует использовать участок опухоли, наиболее интенсивно и гомогенно накапливающий контраст на предоперационных МР-томограммах или показывающий наиболее высокий уровень метаболической активности на ПЭТ (РЕКОМЕНДАЦИЯ).

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ (ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ) ИССЛЕДОВАНИЕ.

Морфологическое исследование биопсийного материала должно выполняться с выявлением иммуногистохимических маркеров опухоли, в том числе индекса мечения пролиферации Ki-67 (РЕКОМЕНДАЦИЯ), а также молекулярно-генетическим определением статуса метилирования промотора гена MGMT (ОПЦИЯ).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.

В случае морфологической верификации у ребёнка низкодифференцированной (Grade III-IV) глиальной опухоли головного мозга после любого объема оперативного вмешательства показано дальнейшее консервативное лечение, первым этапом которого у детей в возрасте старше 3-х лет является лучевая терапия (СТАНДАРТ). При неосложнённом течении

послеоперационного периода лучевую терапию следует начинать на 14-21 сутки после операции (РЕКОМЕНДАЦИЯ), но не позднее 28-го дня послеоперационного периода (СТАНДАРТ). При более позднем начале лучевой терапии требуется выполнение дополнительного послеоперационного МРТ-контроля в соответствии с требованиями к этому виду исследования, описанными в разделе «Диагностика» (РЕКОМЕНДАЦИЯ). В качестве метода облучения при низкодифференцированных глиомах головного мозга применяется дистанционная фракционированная лучевая терапия (преимущественно ДГТ), направленная на область ложа удалённой опухоли или остаточную опухоль с захватом до 2,0 см перифокальной зоны. Суммарная очаговая доза облучения составляет 55-60 Гр (как правило, 56 Гр), подводимых в виде 25-30 фракций по 1,8-2,0 Гр (разовая очаговая доза), по 5 дней в неделю, в течение 5-6 недель (СТАНДАРТ). Общий объём мозгового вещества, облучаемый в высоких суммарных дозах, должен быть максимально уменьшен, что достигается ротационными методиками облучения с использованием электронных ускорителей либо статическим многопольным воздействием с защитой блоками непоражённых областей головного мозга (РЕКОМЕНДАЦИИ). Хорошие результаты с минимальными побочными эффектами могут быть получены при применении стереотаксической радиотерапии, при которой осуществляется конформное облучение внутричерепных мишеней (ОПЦИЯ). Лучевая терапия может быть дополнена (потенцирована) ежедневным назначением цитостатического препарата Темозоломид в дозе 75 мг/м²/сутки внутрь (РЕКОМЕНДАЦИЯ). Как правило, такая комбинированная терапия переносится больными без существенных проявлений гематотоксичности, однако для прогнозирования эффективности применения Темозоломида (как на фоне лучевой терапии, так и после её завершения) можно ориентироваться на наличие определяемого молекулярно-генетическими методами метилирования промотора гена MGMT (ОПЦИЯ).

Как уже указывалось, непрецизионное облучение головного у детей в возрасте младше 3-х лет является нежелательным в связи с практически неизбежным развитием в отдалённом периоде тяжёлых лучевых повреждений, значительно ухудшающих развитие и качество жизни ребёнка (РЕКОМЕНДАЦИЯ). В связи с этим у детей данной возрастной группы с 14-28-го дня после операции могут применяться различные режимы неинтенсивной цикловой полихимиотерапии (см. соответствующий раздел). Данный вид лечения при удовлетворительной переносимости и сохранении положительного эффекта (регресс или стабилизация остаточной опухоли) следует использовать вплоть до достижения ребёнком возраста 3-х лет, когда становится менее опасной дистанционная фракционированная лучевая терапия (РЕКОМЕНДАЦИЯ). Последняя в таких случаях носит так называемый консолидирующий ремиссию заболевания характер и осуществляется в абсолютном соответствии с методикой и режимом, приведёнными выше для детей 3-18 лет, однако потенцирование облучения назначением Темо-

золотида, как правило, не практикуется, причём независимо от результатов молекулярно-генетических исследований (РЕКОМЕНДАЦИЯ). При этом в некоторых исследованиях успешно применялся Винкристин, назначаемый в дозе 1,5 мг/м²/сутки внутривенно, 1 раз в неделю, на фоне всего периода облучения (ОПЦИЯ).

Именно у детей младшей возрастной группы наиболее актуально использование щадящих методик облучения, в первую очередь, стереотаксической радиотерапии (ОПЦИЯ). Кроме того, любой вид лучевой терапии требует кратковременной неподвижности пациента, что у маленьких детей в большинстве случаев достигается только применением различных видов фиксации или (предпочтительно) анестезиологического пособия с введением ребёнка в состояние неглубокого наркоза или медикаментозного сна (РЕКОМЕНДАЦИЯ). В связи с этим для этой категории больных предпочтительно облучение в условиях стационара.

ХИМИОТЕРАПИЯ.

Химиотерапия представляет собой 3-й этап комплексного лечения низкодифференцированных глиальных опухолей головного мозга у детей. Только лучевая терапия в послеоперационном периоде позволяет достичь не более чем 6-8-месячного периода относительной ремиссии заболеваний у подавляющего большинства пациентов (1). При этом на сегодняшний день стандартные схемы эффективной лекарственной терапии злокачественных глиом практически отсутствуют, чувствительность же таких опухолей к цитостатическим препаратам не превышает 30-40%, при этом стойкого или максимального длительного (> 12 месяцев) лечебного эффекта (относительной ремиссии) добиться, как правило, не удаётся, безрецидивная выживаемость с медианой 12 месяцев достигается не более, чем у 30% больных. Тем не менее доказана умеренная эффективность в отношении анапластической астроцитомы и (в меньшей степени) глиобластомы головного мозга у детей таких противоопухолевых препаратов, как Темозоломид, Прокарбазин, препараты платины, винка-алкалоиды, производные нитрозометилмочевины, Циклофосфамид и некоторые другие алкилирующие лекарственные средства (1). С учётом удобства применения и относительно низкой токсичности стандартным для детей старше 3-х лет считается назначение через 4-6 недель после облучения монокимиотерапии (МХТ) препаратом Темозоломид – 200 мг/м²/сутки внутрь, курсами (циклами) по 5 дней (суток), с интервалом между циклами 28 дней, считая от 1-го дня; планируемое количество циклов МХТ – 12 (СТАНДАРТ). С целью минимизации гематологической токсичности такого лечения в циклах 1 и 2 МХТ, а также при гематологической токсичности > II ст. ВОЗ на любом этапе химиотерапии расчёт дозы Темозоломида следует производить по схеме 150 мг/м²/сутки (РЕКОМЕНДАЦИЯ). Традиционная длительность МХТ составляет 12 месяцев, что соответствует 12 циклам химиотерапии. Однако при сохранении остаточной опухоли без прогрессирования в течение 6 месяцев на момент завершения 1-го года лекарственного лече-

ния многими исследователями (2) предлагается удлинение МХТ до 18 циклов и даже более (РЕКОМЕНДАЦИЯ).

Что же касается полихимиотерапии (ПХТ) при данной патологии, то её следует признать наиболее актуальной именно у маленьких детей, у которых необходимо максимально отсрочить облучение. В этом случае ПХТ, как уже указывалось ранее, назначается в послеоперационном периоде и продолжается при удовлетворительной эффективности и переносимости вплоть до достижения ребёнком 3-летнего возраста (РЕКОМЕНДАЦИЯ). Несмотря на отсутствие стандартов в этой части лечения достаточно традиционным и сравнительно эффективным, особенно у пациентов с анапластической астроцитомой, является использование 4-компонентной ПХТ по так называемой программе «Baby-POG», разработанной ещё в 1998 году. Программа предполагает применение чередующихся циклов ПХТ 2 x /Винкристин+Циклофосфамид/ и 1 x /Этопозид + Цисплатин/ с межцикловым интервалом 28 дней. Применение производных нитрозометилмочевины и Прокарбазина у детей младшей возрастной группы сопряжено как с техническими трудностями (препараты выпускаются в форме капсул), так и с высокой гематологической токсичностью, поэтому не практикуется (РЕКОМЕНДАЦИЯ).

В течение последних 7 лет в зарубежной литературе появились сведения об успешном применении в лечении низкодифференцированных глиом у детей так называемого «таргетного» препарата (рекомбинантного моноклонального антитела) Авастин® (Бевацизумаб), традиционного используемого в комплексной терапии некоторых видов рака (колоректальный рак, немелкоклеточный рак лёгкого, рак молочной железы). Эффективность комбинации Авастина, например, с Иринотеканом и Темозоломидом при глиобластоме и анапластической астроцитоме, в том числе рецидивного характера, уже в первой фазе проводимых исследований оказалась выше 70%, а средняя общая продолжительность жизни больных увеличилась до 18-20 месяцев (3-7). Однако в Российской Федерации данный лекарственный препарат не относится к официально рекомендованным в детском возрасте (зарегистрированы показания к применению его при низкодифференцированных глиомах у взрослых), поэтому может назначаться в основном в клинических испытаниях и иных подобных исследованиях (ОПЦИЯ).

ЛИТЕРАТУРА.

1. Gnekow AK, 1995. Recommendations of the brain tumor subcommittee for their reporting trials. Med Ped Oncol 1995, 24:104-108

2. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*, 2004; 10(11): 3728–36.
3. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007 Feb 15;13(4):1253-9.
4. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.
5. Narayana A, Kelly P, Golfinos et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg*. 2009 Jan; 110(1):173-80.
6. Packer RJ, Jakacki R, Horn M, et al. Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 52(7): 791-5.
7. Narayana, A., Kunnakkat, S., Chacko-Mathew, J., et al. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro-oncology*, 2010, 7 - 8.