

# Опухоли центральной нервной системы

**Практическое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, 2010 г.**

**В 2008 г. в США было диагностировано 21 810 новых случаев первичных опухолей головного мозга и других частей центральной нервной системы (ЦНС). По прогнозам, эти опухоли станут причиной около 13 070 смертельных исходов. В настоящем руководстве NCCN рассмотрены вопросы ведения взрослых больных со злокачественными новообразованиями ЦНС.**

За последние 30 лет заболеваемость первичными злокачественными новообразованиями ЦНС увеличилась, особенно среди пожилых людей (примерно на 1,2% каждый год). Распространенность метастатических поражений ЦНС значительно выше — они встречаются примерно в 10 раз чаще по сравнению с первичными. По разным данным, метастазы в головном мозге обнаруживаются у 20-40% пациентов с системным раком.

Первичные опухоли головного мозга представляют собой гетерогенную группу новообразований с различными подходами к лечению и прогнозом — от пилоидной астроцитомы (встречается очень редко, неинвазивная, хирургически излечимая) до мультиформной глиобластомы, которая является высокоинвазивной и практически неизлечимой. Аналогичным образом пациенты с метастазами в головном мозге могут страдать быстропрогрессирующим системным заболеванием либо не иметь системного рака вообще. У таких больных может выявляться от одного до нескольких десятков метастазов в головном мозге, при этом новообразования могут быть высокочувствительными или же, наоборот, высокорезистентными к лучевой (ЛТ) или химиотерапии (ХТ). Вследствие такой неоднородности прогноз и тактика лечения должны подвергаться всесторонней оценке индивидуально в каждом конкретном случае. Участие в этом процессе междисциплинарной команды (включая нейрохирурга, радиолога, онколога, невролога и нейрорадиолога) является ключевым фактором адекватного ведения таких больных.

У взрослых пациентов с первичными опухолями головного мозга хирургическое лечение и ЛТ базируются на ряде важных принципов. Независимо от гистологии опухоли опытный нейрохирург, как правило, обеспечивает наилучший исход для пациента при условии удаления максимально возможного объема опухоли, минимальных периперационных осложнений и правильно установленном диагнозе. Решение относительно агрессивности хирургического лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга является комплексным и зависит от возраста и функционального статуса пациента; близости к важным областям мозга; осуществимости уменьшения эффекта массы с помощью агрессивной операции и резектабельности опухоли (включая количество и локализацию очагов), а у пациентов с рецидивирующим заболеванием — и от времени, прошедшего с момента последней операции.

В качестве хирургических методов применяются стереотаксическая биопсия, открытая биопсия, субтотальная резекция и большая тотальная резекция опухоли. Решающим для выбора последующей тактики является патологический диагноз, однако зачастую его трудно установить. Поэтому патологу (в идеале — опытному нейропатологу) необходимо предоставить как можно больше ткани для исследования. В пределах 24-72 ч после операции следует выполнить магнитно-резонансную томографию

(МРТ; с контрастом или без) для верификации протяженности заболевания.

У пациентов с первичными опухолями ЦНС специалисты по лучевой терапии используют различные подходы, включая брахитерапию, стереотаксическую фракционированную ЛТ и стереотаксическую радиохимию. Наиболее часто применяется фракционированная внешняя лучевая терапия (ФВЛТ). Как правило, облучается только сама опухоль и ее края. Клинический целевой объем определяется как область отклонений на T2-взвешенной МРТ плюс 1-2 см. Назначаемая доза радиации зависит от патологического диагноза.

## Низкодифференцированные инвазивные астроцитомы

Астроцитомы гистологической степени G3 (анапластическая астроцитома) и G4 (мультиформная глиобластома) являются наиболее частыми первичными опухолями головного мозга у взрослых и составляют 2,3% в структуре онкологической смертности. В свою очередь, мультиформная глиобластома составляет более 50% всех глиом; в Северной Америке ежегодно диагностируется от 8 до 10 тыс. новых случаев заболевания с пиком заболеваемости в возрасте 45-55 лет. Астроцитомы высокой гистологической степени (т. е. низкодифференцированные) диффузно инфильтрируют окружающие ткани и часто пересекают срединную линию, вовлекая контралатеральную часть головного мозга. Больные с этим злокачественным новообразованием, как правило, поступают с симптомами повышенного внутричерепного давления, припадками и очаговыми неврологическими симптомами, связанными с размером и локализацией опухоли и ассоциированным перитуморальным отеком. При визуализирующем исследовании эти опухоли обычно не имеют ассоциированных кровоизлияний и кальцификаций, но характеризуются значительным отеком и эффектом массы, который усиливается после внутривенного введения контраста. В перитуморальном отеке обнаруживаются опухолевые клетки, что соответствует отклонениям на T2-взвешенной МРТ.

Оценка результатов лечения с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ затруднена, так как протяженность и распределение контрастирования, отека и эффекта массы больше зависят от целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), чем от изменений размеров опухоли. Факторы, усугубляющие дисфункцию ГЭБ (хирургическое лечение, ЛТ, снижение дозы глюкокортикостероидов — ГКС), могут имитировать прогрессирование опухоли путем усиления контрастирования, T2-взвешенных отклонений и эффекта массы. Важнейшими прогностическими факторами у пациентов с низкодифференцированными астроцитомами являются гистологический диагноз, возраст, функциональный статус, характер и длительность симптомов, а также объем хирургической резекции.

## Алгоритм терапии

У пациента с клинической и радиологической картиной, указывающей

на низкодифференцированную астроцитому, необходим нейрохирургический вход в череп с максимально возможной резекцией опухоли. При наличии на МРТ симптомов, позволяющих заподозрить лимфому ЦНС, первым шагом должна быть биопсия. По возможности проводится максимальная резекция, а если она не осуществима без тяжелых осложнений — субтотальная резекция. При гистологическом подтверждении диагноза низкодифференцированной глиомы рекомендуется установка пластины, импрегнированной кармустином. Уменьшение размеров опухоли следует подтвердить с помощью МРТ (с контрастированием или без), проведенной не позднее, чем через 72 ч после вмешательства. Если обширное удаление опухоли признано слишком рискованным, для установления диагноза должна быть выполнена стереотаксическая или открытая биопсия либо субтотальная резекция.

После хирургического вмешательства возможна установка пластины с кармустином с последующей внешней ЛТ ± ХТ. Относительно анапластической олигодендроглиомы в двух рандомизированных исследованиях было показано, что адьювантная ХТ по схеме PCV (прокарбазин, ломустином, винкристин) увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с комбинированными делециями 1p19q. У больных с хорошим функциональным статусом, имеющих мультиформную глиобластому, накоплены доказательства высокого уровня, свидетельствующие об эффективности темозоломида (75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно одновременно с послеоперационной ЛТ, затем 150-200 мг/м<sup>2</sup>/сут 5 дней в месяц в течение 6 мес). В случае длительного безрецидивного периода и необходимости проведения второго этапа операции пластины с кармустином могут быть установлены повторно, так как они биологически активны в течение только 3 нед, несмотря на то что остатки визуализируются на МРТ вплоть до 1 года. Пластины с кармустином можно использовать в качестве локальной ХТ с целью предотвращения системной токсичности пероральной или парентеральной ХТ (после установки пластин кармустин в крови не определяется). Кроме того, пластины в комбинации с системной ХТ можно применять для более эффективной профилактики локального рецидива опухоли (происходит примерно у 90% больных глиобластомой).

В настоящее время пациентам с мультиформной глиобластомой и анапластической астроцитомой часто назначают темозоломид. Больные анапластической астроцитомой также могут получать лечение кармустином, ломустином и по схеме PCV. Как правило, чем моложе пациент и ниже гистологическая степень опухоли, тем больше пользы приносит ХТ. Олигодендроглиомы, особенно имеющие делецию хромосомы 1p или комбинированную делецию 1p19q, очень чувствительны к алкилирующим соединениям; также можно использовать схемы ХТ на основе темозоломида или нитрозомочевины.

После завершения ФВЛТ пациента можно периодически обследовать с помощью МРТ (через 2-6 нед, затем

каждые 2-3 мес в течение 2-3 лет). ЛТ может усугублять дисфункцию ГЭБ, что, в свою очередь, может потребовать повышения дозы ГКС. Вследствие этого МРТ-картина в первые 3 мес после завершения ЛТ может выглядеть хуже, чем до ее начала, несмотря на отсутствие прогрессирования опухоли. Таким образом, ранние МРТ-сканограммы используются для титрации дозы ГКС в зависимости от эффекта массы и отека мозга, а поздние — с целью диагностики рецидива. Магнитно-резонансная спектроскопия, перфузионная МРТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) помогают исключить радиационный некроз.

После диагностики рецидива дальнейшая тактика зависит от возраста и функционального статуса пациента, гистологии, ответа на 1-ю линию терапии; времени, прошедшего с момента установления первичного диагноза, а также от характера рецидива (локальный или диффузный). В случае локальной опухоли рекомендуется повторная резекция ± установка пластины, импрегнированной кармустином. Если локальный рецидив является нерезектабельным или операция признана слишком рискованной, возможно назначение системной ХТ (схемы на основе темозоломида или нитрозомочевины) или повторной ЛТ. Пациентам с диффузным рецидивом или с множественными рецидивными очагами рекомендуется системная ХТ; альтернативой последней, особенно у больных с плохим функциональным статусом, может служить наилучшее поддерживающее лечение. После неэффективности двух линий ХТ вероятность ответа на последующую ХТ является низкой.

## Инвазивные астроцитомы низкой гистологической степени

Астроцитомы низкой гистологической степени представляют собой однородную группу относительно редких злокачественных новообразований, исход которых зависит от многих факторов. Из этих опухолей 70% являются диффузными астроцитомами (фибрилярного, протоплазматического или крупноклеточного типа), плохо ограниченными от окружающих тканей, инвазивными, постепенно прогрессирующими в астроцитомы более высокой гистологической степени. Глиоматоз головного мозга характеризуется обширной диссеминацией неопластических астроцитов, часто с вовлечением всего полушария головного мозга. Наиболее часто встречающейся неинвазивной астроцитомой является пилоидная астроцитома — четко ограниченная, как правило, резектабельная и редко прогрессирующая опухоль; чаще развивается в мозжечке у детей, но также может обнаруживаться в коре больших полушарий у взрослых. Настоящее руководство не включает ведение пилоидных астроцитов, так как при этих опухолях операция как единственный метод в большинстве случаев приводит к излечению.

Жалобы пациентов с инфильтративными астроцитомами низкой гистологической степени обычно включают

Продолжение на стр. 16.

# Опухоли центральной нервной системы

Практическое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, 2010 г.

Продолжение. Начало на стр. 15.

припадки (66%), головную боль и общую слабость. Время от появления симптомов до установления диагноза составляет в среднем 6-17 мес, средний возраст на момент манифестации — 37 лет. Важнейшим предиктором выживаемости является возраст. Средняя 10-летняя выживаемость у детей — 83%, в то время как у взрослых старше 40 лет средняя продолжительность жизни составляет около 5 лет. К благоприятным факторам выживаемости относятся большая длительность симптомов до обращения, очень хороший неврологический статус после операции и наличие диплоидной опухоли с низким индексом маркировки. На КТ и МРТ эти опухоли, как правило, не контрастируются и почти не ослабляют сигнал. Тем не менее диагноз астроцитомы низкой гистологической степени, установленный только по данным визуализации, оказывается неправильным в 25% случаев, при этом наиболее частым альтернативным диагнозом является анапластическая астроцитома.

## Алгоритм терапии

При астроцитомах низкой гистологической степени рекомендуется максимально возможная резекция, причем фактический объем резекции должен быть верифицирован с помощью МРТ, проведенной не позднее 72 ч после операции. При условии полного удаления опухоли последующая тактика может состоять в регулярном наблюдении. Однако у пациентов старше 45 лет даже в случае полной резекции сразу после операции рекомендуется провести ФВЛТ, так как в этой возрастной группе астроцитомы более агрессивны. Альтернативой является назначение ХТ.

Пациенты, которым была выполнена стереотаксическая или открытая биопсия либо субтотальная резекция, обычно получают пользу от послеоперационной ФВЛТ, особенно при неконтролируемых или прогрессирующих симптомах (также возможна ХТ). Учитывая нейротоксичность ЛТ, больных с резидуальной бессимптомной астроцитомой низкой гистологической степени можно наблюдать до прогрессирования симптомов. Наблюдение также является рациональной тактикой у пациентов с диффузной астроцитомой низкой гистологической степени, так как с увеличением объема, в который необходимо доставить радиацию при ЛТ, повышается ее нейротоксичность.

Наблюдение предусматривает проведение МРТ каждые 3-6 мес на протяжении 5 лет, затем ежегодно. В случае рецидива при резектабельных опухолях рекомендуется операция с последующей ХТ (если пациент ранее получал ФВЛТ) или ЛТ. По окончании ХТ возможна повторная ЛТ, особенно если выживаемость без прогрессирования составила более 2 лет или рецидив небольшого размера и геометрически благоприятный.

## Олигодендроглиомы и анапластические олигодендроглиомы

Олигодендроглиомы предположительно происходят из олигодендроцитов, в то время как смешанные олигоастроцитомы, вероятно, развиваются из общих глиальных стволовых клеток. В целом они составляют менее 15% всех первичных опухолей головного мозга. Радиологически олигодендроглиомы низкой гистологической степени выглядят как хорошо ограниченные образования, иногда содержащие кальцификации и не

усиливающиеся при использовании контраста. В парафиновых блоках (но не в замороженных срезах) они имеют типичный вид «яичницы-глазуньи». Анапластические олигодендроглиомы характеризуются высокой насыщенностью клетками, ядерным полиморфизмом, частыми митозами, эндотелиальной пролиферацией и некрозом. При гистопатологическом исследовании эти опухоли можно спутать с мультиформной глиомой; тем не менее 50-70% олигодендроглиом низкой гистологической степени и анапластических олигодендроглиом содержат специфические молекулярно-генетические нарушения (делеции в аллельных хромосомах 1p и 19q), что помогает дифференцировать их от других типов глиом.

Выживаемость пациентов с олигодендроглиомами низкой гистологической степени в среднем составляет 10 лет, при анапластических олигодендроглиомах — от 3 до 5 лет. Прогноз больных со смешанными олигоастроцитомами такой же, как и в случае «чистых» олигодендроглиом.

## Алгоритм терапии

Алгоритм терапии пациентов с олигодендроглиомами низкой гистологической степени идентичен таковому при астроцитомах низкой гистологической степени. Имеются доказательства, что обширное удаление всей опухоли увеличивает выживаемость. Дальнейшая тактика состоит из ФВЛТ, ХТ или наблюдения (в зависимости от возраста пациента, степени хирургической резекции и симптомов). Рекомендуемая доза ЛТ — 45-54 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр. Олигодендроглиомы низкой гистологической степени и анапластические олигодендроглиомы являются химиочувствительными опухолями. Пациенты с опухолями, несущими делецию хромосомы 1p или комбинированную делецию 1p19q, с большей вероятностью отвечают на ХТ и имеют лучшую выживаемость по сравнению с больными, опухоли которых не содержат этих генетических изменений.

## Эпендимомы и анапластические эпендимомы

Эпендимомы могут развиваться в любом возрасте. У взрослых около 33% опухолей возникают инфратенториально и 67% — супратенториально; у детей — наоборот. Эпендимомы могут вызывать гидроцефалию и повышение внутричерепного давления, симптомы поражения ствола мозга, множественные параличи черепных нервов и локальные мозжечковые расстройства, а при инфильтрации в верхнюю часть шейного отдела спинного мозга — ригидность шеи и отклонение головы.

## Алгоритм терапии

Тактика лечения взрослых пациентов с эпендимомой зависит от гистологии, объема хирургической резекции и протяженности заболевания по краниоспинальной оси. Чтобы минимизировать послеоперационные артефакты, МРТ позвоночника следует проводить не ранее чем через 2-3 нед после вмешательства. Люмбальная пункция для анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выполняется не ранее чем через 2 нед после операции, что позволяет избежать ложноположительных результатов. Пациентам с хорошо дифференцированной эпендимомой, подвергшимся обширной полной резекции и имеющим отрицательные результаты скрининговой МРТ спинного мозга, рекомендуется ФВЛТ на ограниченное поле или

наблюдение. В случае обнаружения заболевания по данным контрастной МРТ или анализа ЦСЖ должна быть назначена краниоспинальная ЛТ.

У пациентов с анапластической эпендимомой после биопсии или субтотальной резекции следует провести контрастную МРТ головного и спинного мозга; также рекомендуется анализ ЦСЖ. Если результаты МРТ отрицательные, обычно назначают ФВЛТ на ограниченное поле. Клинический целевой объем (объем макроскопической опухоли + 1-2 см) должен получить 54-59,4 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр. При положительных результатах МРТ и/или анализа ЦСЖ показана краниоспинальная ЛТ; весь головной мозг и спинной мозг (до дна спинномозговой сумки) должны получить 36 Гр фракциями по 1,8 Гр, затем проводится ЛТ на ограниченное поле (опухолевые очаги в спинном мозге) до достижения общей дозы 45 Гр. Первичная опухоль в головном мозге облучается общей дозой 54-59,4 Гр фракциями по 1,8-2,0 Гр.

Наблюдение за пациентами с эпендимомой зависит от протяженности и локализации заболевания. При локализованном процессе контрастная МРТ головного мозга (при изначально положительных результатах — и спинного мозга) проводится через 2-3 нед после операции, затем каждые 3-4 мес в первый год. На протяжении второго года интервалы между исследованиями можно увеличить до 4-6 мес; далее МРТ проводится каждые 6-12 мес по решению врача. При обнаружении рецидива в головном или спинном мозге рекомендуется резекция или ЛТ. Если пациент не получал ранее ЛТ, после операции следует назначить ФВЛТ на ограниченное поле. При нерезектабельном рецидиве возможны ЛТ, ХТ или наилучшее поддерживающее лечение.

## Интрапаренхимные метастазы в головном мозге

Метастазы в головном мозге (ГМ) являются наиболее распространенными внутричерепными опухолями у взрослых и встречаются в 10 раз чаще по сравнению с первичными новообразованиями ГМ. Типичной локализацией метастазов является место соединения серого и белого вещества, где относительно небольшой диаметр сосудов действует как «ловушка» для опухолевых эмболов. Более 60% пациентов с метастазами в ГМ также имеют метастазы в легких.

Большинство (80%) внутримозговых метастазов развиваются в полушариях большого мозга, 15% — в мозжечке и 5% — в стволе ГМ. Примерно 80% пациентов с метастазами в ГМ имеют в анамнезе системный рак; у 70% МРТ выявляет множественное метастатическое поражение ГМ. Клинические симптомы при метастазах в ГМ не отличаются от таковых при других объемных образованиях ГМ. Лучшим диагностическим исследованием является контрастная МРТ; тем не менее не все очаги в ГМ у больных раком являются метастазами.

## Алгоритм терапии при ограниченных метастазах

Пациентов с единичным или множественными очагами в ГМ предположительно метастатического происхождения, у которых не обнаружена первичная опухоль, следует подвергнуть всестороннему обследованию с применением рентгенографии или КТ грудной клетки, КТ живота и таза и других методов по показаниям. При наличии 2-3 очагов в ГМ и неустановленной первичной опухоли рекомендуется ПЭТ

с фтордезоксиглюкозой. При отсутствии других опухолевых очагов, доступных для биопсии, для установления диагноза показана стереотаксическая или открытая резекция. Хирургическая резекция проводится при подходящем расположении опухоли и ограниченном системном процессе; по возможности следует руководствоваться принципом максимальной безопасной резекции. Пациентам с диссеминированным системным заболеванием, для которых отсутствуют эффективные методы системной терапии, вместо операции показана ЛТ на область всего ГМ (хирургическое лечение может быть проведено с целью уменьшения эффекта массы).

При ограниченном системном заболевании или наличии эффективных методов системной терапии рекомендуется агрессивный подход к лечению. В случае резектабельных метастазов возможны операция с последующей ЛТ на область всего ГМ, стереотаксическая радиохирurgia + ЛТ или только стереотаксическая радиохирurgia (при наличии единичного метастаза первые два подхода являются предпочтительными). При нерезектабельных метастазах используется ЛТ на область всего ГМ и/или радиохирurgia. Выбор метода лечения частично зависит от размера опухолевого очага, наличия симптомов у пациента и возможностей клиники, а объем операции — от доступности опухоли и общего состояния больного. Например, стереотаксическая радиохирurgia может использоваться при ограниченном количестве небольших (<2 см) глубоко расположенных бессимптомных очагов; открытая операция может быть предпочтительной при более крупных симптоматических опухолях. Целью хирургического лечения является полное удаление макроскопической опухоли, что позволяет увеличить выживаемость.

Пациентам с прогрессирующим экстракраниальным заболеванием и прогнозируемой продолжительностью жизни <3 мес показана только ЛТ на область всего ГМ.

Наблюдение за больными предусматривает проведение МРТ каждые 3 мес в течение первого года, затем по клиническим показаниям. При высокой вероятности рецидива рекомендуется получение образца опухолевой ткани.

У пациентов с рецидивом опухоли в ЦНС следует определить, является он локальным или системным. При локальном рецидиве возможны операция, стереотаксическая радиохирurgia, ЛТ на область всего ГМ (если ранее не проводилась) или ХТ. При системном рецидиве рекомендуется ЛТ на область всего ГМ (если ранее не проводилась или была высокоэффективной), операция для уменьшения эффекта массы или наилучшее поддерживающее лечение.

## Алгоритм терапии при множественных метастазах

Пациентам с множественными (т. е. >3) метастазами показана ЛТ на область всего ГМ (30-45 Гр фракциями по 1,8-3,0 Гр) + стереотаксическая хирургия (при небольшом количестве очагов). У больных с выраженной неврологической дисфункцией можно использовать ЛТ по ускоренной схеме (20 Гр фракциями по 4 Гр). Если опухоль вызывает жизнеугрожающие эффект массы, кровотечение или гидроцефалию, рекомендуется паллиативная операция.

После ЛТ каждые 3 мес в течение первого года проводится контрастная МРТ. При системном прогрессировании, как правило, пациент получает наилучшую

поддерживающую терапию. При локальном рецидиве в ЦНС и стабильном системном заболевании возможна операция, ХТ или повторная ЛТ. Выбор препаратов для ХТ зависит от первичной опухоли. Например, при метастазах в ЦНС рака молочной железы используется метотрексат в высоких дозах, при метастазах рака легких — топотекан.

#### Неопластический менингит

Неопластическим менингитом, или лептоменингеальным карциноматозом, называют первично-множественную диссеминацию раковых клеток в мягкой и паутинной оболочках мозга. Состояние развивается в случае, когда злокачественные клетки происходят из солидной опухоли. Менингит, связанный с системной лимфомой, называют лимфоматозным.

Опухолевые клетки получают доступ к мягкой и паутинной оболочкам посредством гематогенной диссеминации или путем прямого распространения. Как только эти клетки достигают ЦСЖ, они диссеминируют по всей мозговой трубке вследствие постоянного тока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ движется от желудочков через отверстия Мажанди и Люшка к спинномозговому каналу и через кортикальные выпуклости к пахионовым грануляциям). Инфильтрация мягкой и паутинной оболочек любыми злокачественными клетками является тяжелым осложнением, сопровождающимся высокой летальностью.

Неопластический менингит развивается примерно у 5% больных раком. В настоящее время это состояние диагностируется все чаще, что связано с увеличением продолжительности жизни пациентов и совершенствованием методов нейровизуализации. Со злокачественным поражением мягкой и паутинной оболочек головного мозга наиболее часто ассоциируются рак молочной железы, рак легких и меланома. В отсутствие лечения медиана выживаемости пациентов с неопластическим менингитом составляет 4–6 нед, при этом смерть наступает от прогрессирующей неврологической дисфункции.

Целями лечения пациентов с лептоменингеальными метастазами являются улучшение или стабилизация неврологического статуса и продление жизни больного. В зависимости от низкого или высокого риска осложнений проводится соответственно ФВЛТ на симптоматические области мозговой трубки и видимые (по данным нейровизуализирующих исследований) опухолевые очаги или интрацеребральная (интратекальная или интравентрикулярная) ХТ. Для ХТ применяются высокие дозы цитарабин, метотрексат в высоких дозах или тиотепа. Эти препараты увеличивают медиану выживаемости до 3–6 мес и часто обеспечивают эффективный локальный контроль. Необходимым условием сохранения неврологической функции является ранняя диагностика с последующей терапией.

#### Обследование пациента

Неопластический менингит может манифестировать различными признаками и симптомами, возникающими вследствие повреждения нервов, пересекающих субарахноидальное пространство; непосредственной инвазии опухоли в головной или спинной мозг; нарушения локального кровоснабжения; обструкции неповрежденных путей тока ЦСЖ; нарушения функции головного мозга. Диагностика начинается с физикального осмотра с полным неврологическим обследованием. МРТ головного и спинного мозга необходима в случае, если предполагается интрацеребральная ХТ. Окончательный диагноз, как правило, устанавливается

на основании люмбальной пункции (если эта процедура безопасна для пациента). Типичная картина ЦСЖ включает повышенный уровень белка, плеоцитоз и сниженный уровень глюкозы. У пациентов с неопластическим менингитом цитология ЦСЖ положительна примерно в 50% случаев после первой пункции и в 85% случаев — после трех исследований ЦСЖ.

У 10–15% больных лептоменингеальным карциноматозом цитология ЦСЖ стабильно отрицательная. В таких случаях при условии верифицированного системного злокачественного заболевания для установления диагноза и назначения лечения может быть достаточно типичной картины ЦСЖ в сочетании с характерными клиническими признаками (например, многоочаговое поражение мозговой трубки, проявляющееся параличами черепных нервов и люмбальной радикулопатией, которые нельзя объяснить другими причинами) и/или типичными радиологическими признаками (например, субарахноидальные массы, диффузное контрастирование мозговых оболочек, гидроцефалия в отсутствие опухоли).

У пациентов с солидными опухолями цитология ЦСЖ практически всегда позволяет установить диагноз, однако следует помнить, что реактивные лимфоциты при инфекциях (например, опоясывающем герпесе) часто ошибочно принимаются за злокачественные лимфоциты.

#### Стратификация пациентов по группам риска

После установления диагноза необходима всесторонняя оценка общего состояния пациента с целью определить, насколько агрессивным должно быть лечение карциноматозного или лимфоматозного менингита. К сожалению, это осложнение чаще всего встречается у больных с запущенными, рефрактерными к терапии системными злокачественными новообразованиями, при которых выбор методов лечения ограничен. В целом терапия практически не оказывает влияния на стойкие неврологические расстройства (параличи черепных нервов, параплегию), но может значительно уменьшить проявления энцефалопатии.

Пациентов разделяют на группу высокого и низкого риска. Группа высокого риска включает больных с плохим функциональным статусом по шкале Карновского; множественными и тяжелыми неврологическими расстройствами; обширным системным заболеванием с ограниченными возможностями лечения; объемным поражением ЦНС; неопластическим менингитом, с энцефалопатией. К группе низкого риска относятся пациенты с хорошим функциональным статусом по шкале Карновского; без значимых неврологических нарушений; с минимальным системным заболеванием, для которого имеются эффективные методы системной терапии. Многие больные занимают промежуточное положение между этими двумя группами; в таких случаях решение о том, насколько агрессивной должна быть терапия, принимается на основании клинической оценки.

#### Алгоритм терапии

Пациентам группы высокого риска обычно назначается поддерживающее лечение. Кроме того, возможно проведение ФВЛТ на симптоматические области (например, на весь головной мозг при повышенном внутричерепном давлении, на пояснично-крестцовый отдел позвоночника при развивающемся синдроме конского хвоста). В случае стабилизации или улучшения состояния пациента можно применить более агрессивный подход. ХТ может быть

назначена больным с высокочувствительными опухолями (например, мелкоклеточным раком легкого, лимфомой).

Пациенты группы низкого риска могут получать ФВЛТ на симптоматические области и на участки объемных очагов, идентифицированных с помощью нейровизуализирующих исследований. Дополнительно проводится интратекальная или интравентрикулярная (с использованием хирургически имплантированных подкожного резервуара и желудочкового катетера — ПРЖК) химиотерапия. Как правило, вначале назначается интратекальная ХТ путем люмбальной пункции, а затем устанавливается ПРЖК с целью повышения удобства введения препаратов.

Дозы интратекальной ХТ у взрослых не зависят от веса и поверхности тела. Метотрексат, тиотепа и цитарабин обычно назначаются по следующей схеме: сначала 2 р/нед в течение 4 нед; затем, если цитология ЦСЖ стала отрицательной, 1 р/нед интратекально еще 4 нед, после чего поддерживающие дозы 1 р/мес. Для интратекального введения наиболее часто используется метотрексат 10–12 мг. Назначение лейковорина (фолиновой кислоты) перорально (10 мг 2 р/сут 3 дня начиная с 1-го дня терапии) позволяет уменьшить возможную системную токсичность метотрексата без отрицательного влияния на его активность в ЦСЖ. При солидных опухолях часто используется тиотепа 10 мг при лимфоматозном менингите — цитарабин 50 мг. На сегодня доступна депоформа цитарабина, которая вводится сначала каждые 2 нед (а не 2 р/нед), затем 1 р/мес.

После установки ПРЖК настоятельно рекомендуется провести сканирование тока ЦСЖ. У пациентов с неопластическим менингитом часто наблюдается нарушение тока ЦСЖ, сопровождающееся повышением внутричерепного давления. Введение химиопрепарата в желудочек большого с обструкцией выводного тракта желудочка повышает риск лейкоэнцефалопатии. Кроме того, назначенный препарат не достигнет люмбального субарахноидального пространства, в котором цитология ЦСЖ была положительной. Для сканирования тока ЦСЖ в ПРЖК вводится радиофармпрепарат, после чего немедленно выполняется визуализация головного и спинного мозга; повторные сканирования проводят через 4 и 24 ч. При обнаружении значимых нарушений тока ЦСЖ назначают ФВЛТ на области обструкции и сканирование повторяют. При нормализации тока ЦСЖ, что, как правило, происходит при радиочувствительных опухолях, начинают интратекальную ХТ. Если значимые нарушения тока ЦСЖ сохраняются, пациента следует лечить как больного высокого риска (т. е. с применением поддерживающей терапии или ЛТ).

Пациентам с нормальным током ЦСЖ, находящимся в стабильном состоянии, назначают индукционную интратекальную ХТ на протяжении 4–6 нед, затем проводят повторное клиническое обследование и цитологическое исследование ЦСЖ. Вероятность положительной цитологии ЦСЖ, полученной из ПРЖК, значительно ниже, чем полученной из люмбального субарахноидального пространства, поэтому важно проводить забор ЦСЖ из места, в котором цитология была изначально положительной. В случае изначально отрицательной цитологии для повторного исследования получают ЦСЖ из люмбальной области. Если клиническое состояние больного стабильное или улучшилось и клинические или радиологические признаки прогрессирования заболевания отсутствуют, пациент должен получить еще

один месячный курс индукционной интратекальной ХТ, а затем, если цитология стала отрицательной, проводится поддерживающая терапия 1 нед/мес. Цитологическое исследование ЦСЖ проводят ежемесячно.

#### Прогрессирующее заболевание

Клиническое обследование и цитологическое исследование ЦСЖ проводят каждые 2 мес. Если клиническое состояние пациента ухудшилось вследствие прогрессирования лептоменингеального процесса или цитология ЦСЖ стабильно положительная, врач имеет три варианта действий: ЛТ на область, вызывающую симптомы; ХТ или наилучшее поддерживающее лечение.

#### Первичная лимфома ЦНС

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) является агрессивной неходжкинской лимфомой, развивающейся в пределах головного или спинного мозга, глаза или мягкой и паутинной оболочек без признаков системного заболевания, и составляет от 0,5 до 2% всех первичных опухолей головного мозга. За последние 20 лет заболеваемость ПЛЦНС значительно увеличилась. Средний возраст на момент установления диагноза у иммунокомпетентных пациентов составляет 55 лет; у больных с нарушенным иммунитетом заболевание диагностируется в более молодом возрасте (например, у больных СПИДом — в среднем в 31 год). Настоящее руководство NCCN содержит рекомендации по ведению иммунокомпетентных пациентов с ПЛЦНС.

#### Патология

Патологически ПЛЦНС представляет собой вазоцентрическую опухоль, состоящую из плотной моноклональной пролиферации лимфоцитов, которые обычно классифицируются как крупноклеточные или иммунобластные и иммунотипичные чаще всего происходят из В-клеток. Опухоль является инфильтративной и, как правило, распространяется за пределы первичного очага, обнаруженного с помощью КТ или МРТ, в регионы головного мозга с интактным ГЭБ. Паренхима головного мозга вовлечена в патологический процесс у более чем 90% пациентов; заболевание является мультифокальным в более чем 50% случаев.

Опухоль часто располагается перивентрикулярно и может включать эпендимальные выстилающие клетки, а при периферическом расположении — распространяться на мягкую и паутинную оболочки. Лептоменингеальное поражение может быть локальным или диффузным с положительной цитологией ЦСЖ (30% пациентов). Поражение глаз развивается у 10–20% больных с первичным очагом в головном мозге; реже опухоль может начинать свое развитие с глаза. В очень редких случаях первичным или вторичным очагом лимфомы ЦНС может быть спинной мозг.

#### Клиническая картина

Пациенты с ПЛЦНС могут иметь разнообразные симптомы вследствие мультифокальной природы заболевания. Наиболее частой жалобой на момент установления диагноза является фокальные неврологические расстройства (например, гемипарез, дисфазия), которые развиваются у более чем 50% пациентов. Нарушения психического состояния (например, потеря памяти, спутанность сознания) и симптомы повышенного внутричерепного давления (например, головная боль, тошнота) встречаются у 33% больных. При поражении органа зрения симптомы

Продолжение на стр. 18.

# Опухоли центральной нервной системы

Практическое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США, 2010 г.

Продолжение. Начало на стр. 15.

(затуманенное зрение; «плавающие перед глазами» артефакты) появляются у 50% пациентов. В случае вовлечения спинного мозга пациенты предъявляют жалобы на боль в шее или спине, может развиваться миелопатия.

## Алгоритм терапии

После установления диагноза ПЛЦНС необходимо определить стадию заболевания. Для этого проводится полное обследование ЦНС, включающее биомикроскопию глазного дна, люмбальную пункцию и МРТ спинного мозга (последняя особенно показана при положительной цитологии ЦСЖ и/или если у пациента присутствуют симптомы поражения спинного мозга). Следует провести тестирование на ВИЧ-инфекцию, так как прогноз и ведение пациентов с ПЛЦНС, ассоциированной с ВИЧ, могут значительно отличаться от таковых иммунокомпетентных больных ПЛЦНС. Для исключения системного поражения выполняют КТ грудной клетки, живота и таза; физикальное обследование; общий анализ крови с формулой и биохимический анализ крови (включая печеночные функциональные пробы). Специфические исследования (биопсия костного мозга, радиоизотопное сканирование) проводятся только по клиническим показаниям. У пожилых мужчин рекомендуется ультразвуковое исследование яичек.

После верификации диагноза ПЛЦНС и определения стадии заболевания лечение должно быть назначено как можно раньше. Существует ряд теоретических предпосылок для проведения ХТ перед ЛТ. Во-первых, по данным исследований (хотя и проведенных в детской популяции), метотрексат и цисплатин, назначаемые в виде предрадиационной ХТ, проявляют меньшую токсичность, чем при пострадиационной ХТ. Во-вторых, доставка препарата в первичную лимфому ЦНС лучше происходит до проведения ЛТ, когда ГЭБ максимально разрушен опухолью, чем после лучевой терапии, которая приводит к регрессированию опухоли и частичному восстановлению ГЭБ. В-третьих, предрадиационная ХТ позволяет оценить эффективность химиопрепаратов независимо от облучения.

Метотрексат в высоких дозах ( $\geq 3,5$  г/м<sup>2</sup>) является наиболее эффективным препаратом при ПЛЦНС и должен включаться во все схемы ХТ, назначаемые пациентам с этим заболеванием. ХТ с последующей ЛТ может увеличивать время до прогрессирования и выживаемость больных по сравнению с только ЛТ. Тем не менее пожилые пациенты и больные с низкой оценкой по шкале Карновского, как правило, плохо переносят ХТ.

Пациентам с удовлетворительным общим состоянием (оценка по шкале Карновского  $\geq 40$  и клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин) рекомендуется предрадиационная ХТ; чаще всего используется метотрексат в высоких дозах. Целесообразность назначения ЛТ на область всего головного мозга зависит от ответа опухоли на ХТ (т. е. получен полный ответ или нет), а также от клинической оценки медицинского онколога и лучевого терапевта. ЛТ на область всего головного мозга может повышать токсичность, особенно у больных старше 60 лет.

У пациентов со злокачественным увеитом стандартной рекомендацией является облучение глазного яблока, так как

системная ХТ плохо проникает в увеальную жидкость. Тем не менее в медицинской литературе описаны случаи полного разрешения лимфомы глаза у больных, получавших метотрексат в высоких дозах. Следовательно, у пациентов с ПЛЦНС, имеющих бессимптомное поражение глаз, рациональной стратегией может быть отсрочивание ЛТ для оценки эффективности системной ХТ метотрексатом. Альтернативой является внутриглазное введение химиопрепаратов. При злокачественном плеоцитозе в ЦСЖ рекомендуется прямая интратекальная ХТ.

У больных с плохим общим состоянием (оценка по шкале Карновского  $< 40$ ) или умеренно тяжелой почечной дисфункцией (клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин) рекомендуемое лечение состоит из ЛТ на область всего головного мозга с целью быстрого достижения ответа, уменьшения неврологической дисфункции и улучшения качества жизни. Также возможна ХТ. Если результаты люмбальной пункции и/или МРТ спинного мозга положительные, рекомендуется интратекальная ХТ + фокальная спинальная ЛТ. Пациентам, ответившим на ЛТ на область всего головного мозга улучшением качества жизни и функционального статуса, в случае рецидива может быть назначена системная или интратекальная ХТ либо повторная ЛТ. Больные, не получившие значительной пользы от ХТ, при прогрессировании заболевания должны получать паллиативную терапию.

У пациентов, которые в качестве 1-й линии терапии получили ХТ на основе метотрексата в высоких дозах, но не подвергались облучению, выбор метода лечения при рецидиве зависит от длительности ответа на первичную ХТ. В случае относительно продолжительного ответа ( $> 1$  года) можно использовать ту же или другую схему ХТ на основе метотрексата в высоких дозах. Если ответ на первичную системную ХТ был непродолжительным либо отсутствовал вовсе, рекомендуется ЛТ на область всего головного мозга  $\pm$  ХТ. У пациентов с противопоказаниями к ЛТ следует применять альтернативные схемы ХТ. Ритуксимаб (моноклональное антитело к CD20) и темозоломид эффективны при рецидиве ПЛЦНС, особенно у пожилых больных. У пациентов, не ответивших на ХТ на основе метотрексата, можно использовать топотекан. Также эффективна комбинированная схема, включающая цисплатин, цитарабин и дексаметазон.

## Метастатические опухоли спинного мозга

Метастатическая компрессия спинного мозга (СМ) развивается у 5-14% всех больных раком (в США ежегодно диагностируется  $> 20$  тыс. случаев). Метастазы в СМ чаще всего происходят из рака легких, молочной и предстательной желез, при этом, как правило, поражается грудной отдел позвоночника. К метастатическим опухолям СМ также относятся карциномы неизвестного происхождения, которые метастазировали в позвоночник, за исключением опухолей Панкоста (верхней борозды) и первичных карцином позвоночника.

Метастатические опухоли СМ разделяют на три группы в зависимости от типа симптомов, которые они вызывают. Первая группа включает инцидентальные (обнаруженные случайно) бессимптомные метастатические очаги, определяемые на МРТ. Вторую группу формируют опухоли, которые вызывают интенсивную быстро прогрессирующую боль в спине (в т. ч. боль в шейном,

грудном, поясничном отделе позвоночника и крестце). К третьей группе относятся опухоли с неврологическими симптомами, такими как слабость, парестезии, недержание мочи или кишечного содержимого.

Нормальные результаты неврологического обследования подразумевают отсутствие спинальной радикуло- и миелопатии, коррелирующих с симптомами пациента. Результаты неврологического обследования считаются патологическими, если выявлены двигательные расстройства, нарушения функции сфинктеров и/или сенсорные нарушения, связанные с дисфункцией нервных корешков и/или СМ (радикуло-, миелопатия, синдром конского хвоста). Тем не менее асимметрия рефлексов и/или наличие патологических рефлексов (Бабинского, ХOFFмана), равно как и сенсорные нарушения по типу «перчаток и чулок», не являются признаками патологических результатов. Пациентам с патологическими результатами неврологического обследования должны быть назначены ГКС. Доза последних может варьировать в пределах 10-100 мг; минимальная рекомендованная доза — 4 мг дексаметазона каждые 6 ч. Данные рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют в пользу назначения высоких доз ГКС. Больным, состояние которых быстро ухудшается, а также пациентам с выраженной миелопатией рекомендуется в urgentном порядке выполнить МРТ позвоночника без контрастирования (при обнаружении локальных отклонений можно провести МРТ с контрастированием). МРТ можно использовать для визуализации всего позвоночника или локальной зоны интереса. В случае невозможности выполнения МРТ рекомендуется КТ-миелография.

О радиографической компрессии СМ можно говорить при его деформации эпидуральной опухолью, ретропульсии костного отломка или наличии обоих признаков. Следует отметить, что эпидуральная опухоль может занимать часть спинномозгового канала с частичной облитерацией тока ЦСЖ вокруг СМ или без нее. Такие случаи не следует квалифицировать как радиографическую компрессию СМ, так как деформация последней отсутствует. Для опухолей, находящихся ниже L1, компрессия канала  $\geq 50\%$  имеет такое же клиническое значение, как и компрессия СМ. К метастазам в СМ без его компрессии относятся опухоли, находящиеся в теле, ножках, дужке, поперечном или остистом отростках позвонка, а также эпидуральные опухоли, не деформирующие СМ.

При наличии множественных метастатических опухолей СМ первоочередное внимание должно быть уделено той из них, которая вызывает наиболее значимые симптомы у пациента. В ситуации, когда опухоль не выявляется на МРТ, следует провести дополнительные исследования (например, люмбальную пункцию при подозрении на неопластический менингит; электромиелографию/определение скорости проведения нервного импульса при паранеопластическом синдроме; визуализацию для исключения опухоли хорoidalного сплетения).

Единые критерии нестабильности позвоночника, вызванной опухолью, на сегодня отсутствуют, вследствие чего в сомнительных случаях рекомендуется консультация хирурга. В целом нестабильность позвоночника определяется как наличие значимого кифоза или подвывиха либо значимой ретропульсии костного отломка. Не каждый

патологический перелом подразумевает нестабильность позвоночника. Степень кифоза или подвывиха, приводящих к нестабильности, зависит от локализации опухоли в позвоночнике и не может быть определена в абсолютных выражениях. На стабильность позвоночника оказывают влияние дополнительные факторы, в частности площадь поперечного сечения тела позвонка, не поврежденная опухолью, и минеральная плотность кости пациента. Кроме того, для стабильности большее значение имеет вовлечение в патологический процесс тела позвонка и меньшее — его дорсальных элементов.

О быстром неврологическом ухудшении говорят в случае, когда результаты неврологического обследования пациента ухудшаются с каждым днем и существует угроза потери способности к самостоятельному передвижению. Это ухудшение особенно важно, если оно происходит у больного, уже получающего ГКС.

Пациентам с компрессией СМ операция показана при нестабильности позвоночника, радиорезистентных опухолях (например, почечноклеточном раке, меланоме, саркоме), быстром неврологическом ухудшении, ранее проведенной ЛТ, локализации опухоли в верхнешейном отделе и/или компрессии только в одном месте при условии, что опухоль не является лимфомой или миеломой. Операция может включать резекцию опухоли со стабилизацией позвоночника или без нее; может быть выполнена через передний, задний или циркулярный доступ. Спинальная инструментация рекомендуется при наличии предоперационной нестабильности или в случае высокой вероятности ее развития после резекции опухоли. Во время хирургического вмешательства выполняется вертебропластика/кифопластика (особенно у пациентов с непрекращающейся болью) или имплантация субарахноидальной помпы с морфином (у больных с непрекращающейся болью, которым не проводится резекция опухоли/стабилизация позвоночника и противопоказана вертебропластика/кифопластика). Непрекращающаяся боль означает, что боль не контролируется пероральными анальгетиками или пациент не переносит обезболивающие препараты вследствие их побочных эффектов.

Пациентам с компрессией СМ, но без признаков нестабильности, которые имеют радиочувствительную опухоль и стабильный неврологический статус, рекомендуются короткие курсы ЛТ длительностью до 2-3 нед или стереотаксическая радиохирugia. Как правило, общая доза составляет 30 Гр (по 3 Гр/сут в течение 10 дней). Необходимо отметить, что обездвиженные пациенты с компрессией СМ, получившие ЛТ в качестве единственного метода лечения, имели меньше шансов на восстановление способности к ходьбе, чем больные, подвергшиеся операции и ЛТ. У пациентов с лимфомой или множественной миеломой вместо ЛТ можно использовать ХТ. У больных с медленно растущими симптоматическими новообразованиями (например, раком молочной железы, почечноклеточным раком) или единичными метастазами в СМ (особенно если первичная опухоль была удалена) операция может быть выполнена до ЛТ.

Руководство печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

