

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Под редакцией М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Опухоли головного и спинного мозга — гетерогенная группа новообразований, которые локализуются в структурах головного и спинного мозга и различаются по гистологическому строению и степени злокачественности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины развития опухолей головного и спинного мозга до настоящего времени остаются неизвестными.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) занимают второе место в структуре злокачественных новообразований в педиатрии, составляя 16–20%, и являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей; на 95% они представлены опухолями головного мозга. Опухоли спинного мозга у детей составляют 5% среди всех опухолей ЦНС. Заболеваемость опухолями ЦНС составляет 4 на 100 тыс. детского населения (0–17 лет). Показатель заболеваемости опухолями ЦНС выше у мальчиков (4,2 на 100 тыс.) по сравнению с девочками (3,8 на 100 тыс.).

Наблюдаются два пика заболеваемости опухолями головного мозга. Первый пик с небольшим преобладанием мальчиков отмечается в первое десятилетие жизни, второй наблюдается с 3–4-го десятилетия и достигает пика к 60 годам. В структуре первого пика преобладают эмбриональные новообразования головного мозга и пилоидная астроцитома. С третьего десятилетия резко повышается заболеваемость

опухолями головного мозга, типичными для взрослых, — супратенториальными глиомами.

Эмбриональные опухоли ЦНС — наиболее часто встречающаяся группа злокачественных опухолей детского возраста, которая составляет 25% всех новообразований ЦНС у детей. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) эмбриональные опухоли ЦНС относят к группе высокозлокачественных опухолей (Grade IV).

К эмбриональным опухолям ЦНС относятся:

- медуллобластома;
- пинеобластома;
- эмбриональная опухоль с многоядными розетками;
- эмбриональная опухоль ЦНС без уточнения (NOS — Not Otherwise Specified);
- эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными признаками;
- нейробластома ЦНС;
- ганглионейробластома ЦНС;
- атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль;
- медуллоэпителиома.

Медуллобластома — наиболее частая злокачественная опухоль у детей. Около 45–50% пациентов при первичной диагностике имеют метастазирование в пределах ЦНС и крайне редко — за пределами ЦНС, определяемое соответственно классификации по Чангу (M-стадия). В соответствии с классификацией ВОЗ (2016), выделяют четыре гистологических варианта медуллобластомы:

- классическую;
- анапластическую/крупноклеточную;
- десмопластическую/нодулярную;
- медуллобластому с повышенной нодулярностью.

Определение варианта медуллобластомы связано с прогнозом: нодулярный и десмопластический варианты являются прогностически благоприятными; крупноклеточная/анапластическая медуллобластома ассоциируется с высоким риском метастазирования.

В настоящее время на основании молекулярных исследований выделены несколько молекулярных вариантов медуллобластомы: медуллобластома с активацией WNT-сигнального пути диагностируется на основании выявления мутации гена *CTNBI*; медуллобластома с активацией SHH-сигнального пути и мутацией гена *TP53* диагностируется на основании выявления мутации генов *PTCH1/SMO/SUFU* и мутации в гене *TP53*; медуллобластома с активацией *SHH* без мутации в гене

TP53; медуллобластома не-WNT/не-SHH; медуллобластома группы 3 характеризуется экспрессией гена *Photoreceptor/GALAergic*; медуллобластома группы 4 устанавливается на основании цитогенетических aberrаций (амплификации CDK6, количественных изменений на хромосоме 17 и делеции хромосомы 10q).

Молекулярное выделение группы медуллобластомы обуславливает прогноз заболевания: WNT — очень хороший; SHH у младшего возраста — хороший, у взрослых — промежуточный; группа 3 — плохой; группа 4 — промежуточный.

Эпендимома — третья по частоте опухоль ЦНС у детей. Локализация в задней черепной ямке вызывает гидроцефалию, супратенториально с распространением в паренхиму мозга — может быть причиной судорог, двигательных и сенсорных нарушений.

Соответственно классификации ВОЗ (2016), выделяют четыре типа эпендимарных опухолей:

- субэпендимому (I степень злокачественности);
- миксопапиллярную эпендимому (I степень злокачественности);
- эпендимому (II степень злокачественности);
- анапластическую эпендимому (III степень злокачественности).

Независимо от степени злокачественности все эпендимомы имеют риск метастазирования и рецидива.

Астроцитомы — гетерогенная группа опухолей, происходящих из глиальных клеток, которые составляют 40–50% среди всех опухолей ЦНС.

Пилоцитарная астроцитома является наиболее распространенным вариантом у детей и составляет около 80% всех астроцитом.

Диффузная астроцитома составляет около 15%, гистологически относится к опухоли II степени злокачественности, характеризуется медленным ростом, может локализоваться в любом отделе ЦНС, но большинство располагается супратенториально и часто подвергается трансформации в злокачественную глиому.

Диффузная злокачественная глиома локализуется в области ствола мозга, в таламусе и спинном мозге, имеет астроцитарную дифференцировку и мутацию гена *K27M*, относится по классификации ВОЗ к опухолям IV степени злокачественности. Астроцитомы редко метастазируют в головной и спинной мозг.

Астроцитомы низкой степени злокачественности в 15% случаев встречаются у детей с нейрофиброматозом I типа, глиомы в области хиазмы — у 50% детей с нейрофиброматозом I типа.

Основным прогностическим фактором у больных с астроцитомой является гистологический диагноз, который определяет тактику

лечения. Другими важными прогностическими критериями являются объем операции, молекулярно-генетические особенности опухоли, возраст пациента, общий статус (шкала Карновского).

КОДИРОВАНИЕ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-го ПЕРЕСМОТРА

Коды по МКБ-10

- C70.0. Злокачественное новообразование (ЗНО) оболочек головного мозга.
- C70.1. ЗНО оболочек спинного мозга.
- C70.9. ЗНО мозговых оболочек неуточненных.
- C71.0. ЗНО большого мозга, кроме долей и желудочков, мозолистого тела, над мозговым наметом без дополнительных уточнений.
- C71.1. ЗНО лобной доли.
- C71.2. ЗНО височной доли.
- C71.3. ЗНО теменной доли.
- C71.4. ЗНО затылочной доли.
- C72.0. ЗНО спинного мозга.
- C72.1. ЗНО конского хвоста.
- C72.2. ЗНО обонятельного нерва, обонятельной луковицы.
- C72.3. ЗНО зрительного нерва.
- C72.4. ЗНО слухового нерва.
- C72.5. ЗНО других и неуточненных черепных нервов.
- C72.8. Поражение спинного мозга и других отделов ЦНС, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
- C72.9. ЗНО центральной нервной системы неуточненного отдела.
- C75.1. ЗНО гипофиза.
- C75.2. ЗНО краниофарингеального протока.
- C75.3. ЗНО шишковидной железы.
- C75.4. ЗНО каротидного гломуса.
- C75.5. ЗНО аортального гломуса и других параганглиев.
- C75.8. ЗНО более чем одной эндокринной железы неуточненное.
- C75.9. ЗНО эндокринной железы неуточненной.
- D32.0. Доброкачественное новообразование оболочек головного мозга.
- D32.1. Доброкачественное новообразование оболочек спинного мозга.

- D32.9. Доброкачественное новообразование оболочек мозга неуточненных, менигиома без дополнительных уточнений.
- D33.0. Доброкачественное новообразование головного мозга над мозговым наметом.
- D33.1. Доброкачественное новообразование головного мозга под мозговым наметом, ствола мозга, мозжечка, IV желудочка.
- D33.2. Доброкачественное новообразование головного мозга неуточненное.
- D33.3. Доброкачественное новообразование черепных нервов, обонятельной луковицы.
- D33.4. Доброкачественное новообразование спинного мозга.
- D33.7. Доброкачественное новообразование других уточненных частей центральной нервной системы.
- D33.9. Доброкачественное новообразование ЦНС неуточненной локализации.
- D35.2. Доброкачественное новообразование гипофиза.
- D35.3. Доброкачественное новообразование краниофарингеального протока.
- D35.4. Доброкачественное новообразование шишковидной железы.
- D35.7. Доброкачественное новообразование других уточненных эндокринных желез.
- D35.8. Доброкачественное новообразование более чем одной эндокринной железы.
- D35.9. Доброкачественное новообразование эндокринной железы неуточненной.
- D42.0. Новообразование неопределенного или неизвестного характера оболочек головного мозга.
- D42.1. Новообразование неопределенного или неизвестного характера оболочек спинного мозга.
- D42.9. Новообразование неопределенного или неизвестного характера мозговых оболочек неуточненных.
- D43.0. Новообразование неопределенного или неизвестного характера головного мозга над мозговым наметом.
- D43.1. Новообразование неопределенного или неизвестного характера головного мозга под мозговым наметом, ствола мозга, мозжечка, IV желудочка.
- D43.2. Новообразование неопределенного или неизвестного характера головного мозга неуточненное.
- D43.3. Новообразование неопределенного или неизвестного характера черепных нервов.

- D43.4. Новообразование неопределенного или неизвестного характера спинного мозга.
- D43.7. Новообразование неопределенного или неизвестного характера других частей ЦНС.
- D43.9. Новообразование неопределенного или неизвестного характера ЦНС неуточненного отдела.
- D44.3. Новообразование неопределенного или неизвестного характера гипофиза.
- D44.4. Новообразование неопределенного или неизвестного характера краниофарингеального протока.
- D44.5. Новообразование неопределенного или неизвестного характера шишковидной железы.
- D44.6. Новообразование неопределенного или неизвестного характера каротидного гломуса.
- D44.7. Новообразование неопределенного или неизвестного характера аортального гломуса и других параганглиев.
- D44.9. Новообразование неопределенного или неизвестного характера эндокринной железы неуточненной.

КЛАССИФИКАЦИЯ

До 2016 г. классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2000, 2008) была основана на концепции гистогенеза — определении гистологического варианта опухоли с помощью иммуногистохимической экспрессии протеинов и электронной микроскопии. Классификация 2016 г. основана на комбинации фенотипических и генетических параметров, которые определяют с помощью иммуногистохимического исследования или флюоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization).

Классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016).

- Диффузные астроцитомы и олигодендроглиальные опухоли.
 - Диффузная астроцитома IDH-мутантная (гемистоцитарная).
 - Диффузная астроцитома IDH-дикий тип.
 - Диффузная астроцитома NOS.
 - Анапластическая астроцитома IDH-мутантная.
 - Анапластическая астроцитома IDH-дикий тип.
 - Анапластическая астроцитома NOS.
 - Глиобластома IDH-дикий тип.
 - ✧ Гигантоклеточная.
 - ✧ Глиосаркома.
 - ✧ Эпителиоидная глиобластома.

- Глиобластома IDH-мутантная.
- Глиобластома NOS.
- Диффузная астроцитома среднего мозга *H3K27M*-мутантная.
- Олигодендроглиома IDH-мутантная и с 1p19q-делецией.
- Олигодендроглиома NOS.
- Анапластическая олигодендроглиома IDH-мутантная и с 1p19q-делецией.
- Анапластическая олигодендроглиома NOS.
- Олигоастроцитома NOS.
- Анапластическая олигоастроцитома NOS.
- Другие астроцитарные опухоли.
 - Пилоцитарная астроцитома (пиломиксоидная астроцитома).
 - Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома.
 - Плеоморфная ксантоастроцитома.
 - Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома.
- Эпендимарные опухоли.
 - Субэпендимома.
 - Миксопапиллярная эпендимома.
 - Эпендимома папиллярная, светлоклеточная, таноцитарная, *RELA fusion*-позитивная.
 - Анапластическая эпендимома.
- Другие глиомы.
 - Хордоидная глиома III желудочка.
 - Ангиоцентрическая глиома.
 - Астробластома.
- Опухоли сосудистого сплетения.
 - Папиллома сосудистого сплетения.
 - Атипичная папиллома сосудистого сплетения.
 - Карцинома сосудистого сплетения.
- Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли.
 - Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль.
 - Ганглиоцитома.
 - Ганглиоглиома.
 - Анапластическая ганглиоглиома.
 - Диспластическая ганглиоцитома мозжечка.
 - Десмопластическая инфантильная астроцитома и ганглиоглиома.
 - Папиллярная глионейрональная опухоль.
 - Розеткообразующая глионейрональная опухоль IV желудочка.
 - Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль.

- Центральная нейроцитома.
- Экстравентрикулярная нейроцитома.
- Мозжечковая липонейроцитома.
- Параганглиогиома.
- Опухоли пинеальной области.
 - Пинеоцитома.
 - Опухоль паренхимы пинеальной железы промежуточной дифференцировки.
 - Пинеобластома.
 - Папиллярная опухоль пинеальной области.
- Эмбриональные опухоли.
 - Медуллобластома, генетически установленная.
 - ✧ Медуллобластома *WNT* активация.
 - ✧ Медуллобластома *SHH* активация и мутация гена *TP53*.
 - ✧ Медуллобластома *SHH* активация и мутация гена *TP53* «дикий» тип.
 - ✧ Медуллобластома группа 3.
 - ✧ Медуллобластома группа 4.
 - Медуллобластома, гистологически установленная.
 - ✧ Классическая.
 - ✧ Десмопластическая/нодулярная.
 - ✧ С выраженной нодулярностью.
 - ✧ Крупноклеточная/анапластическая.
 - Эмбриональная опухоль с многоядными розетками *C19MC* альтерация.
 - Эмбриональная опухоль с многоядными розетками NOS.
 - Медуллоэпителиома.
 - Нейробластома ЦНС.
 - Ганглионейробластома ЦНС.
 - Эмбриональная опухоль ЦНС NOS.
 - Атипичская тератоидно-рабдоидная опухоль.
 - Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными признаками.
- Опухоли черепных и параспинальных нервов.
 - Шваннома.
 - ✧ Клеточная.
 - ✧ Плексиформная.
 - Меланотическая шваннома.
 - Нейрофиброма.
 - ✧ Атипичская.
 - ✧ Плексиформная.

- Периневрома.
- Гибридная опухоль оболочек периферических нервов.
- Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов.
 - ✧ Эпителиоидная.
 - ✧ С перинейрональной дифференцировкой.
- Менингиомы.
 - Менингиома.
 - Менинготелиальная менингиома.
 - Фиброзная менингиома.
 - Переходная менингиома.
 - Псаммоматозная менингиома.
 - Ангиоматозная менингиома.
 - Микрокистозная менингиома.
 - Секреторная менингиома.
 - Лимфоплазмочитарная менингиома.
 - Метастатическая менингиома.
 - Атипическая менингиома.
 - Папиллярная менингиома.
 - Рабдоидная менингиома.
 - Анапластическая менингиома.
- Мезенхимальные неменинготелиальные опухоли.
 - Солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперцитомы (I–III степени злокачественности).
 - Гемангиобластома.
 - Гемангиома.
 - Эпителиоидная гемангиоэндотелиома.
 - Ангиосаркома.
 - Саркома Капоши.
 - Саркома Юинга/примитивная нейроэктодермальная опухоль.
 - Липома.
 - Ангиолипома.
 - Гибернома.
 - Липосаркома.
 - Десмоидный тип фиброматоза.
 - Миофибробластома.
 - Инфантильная миофибробластическая опухоль.
 - Доброкачественная фиброзная гистиоцитома.
 - Фибросаркома.
 - Недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома.

- Лейомиома.
- Лейомиосаркома.
- Рабдомиома.
- Рабдомиосаркома.
- Хондрома.
- Хондросаркома.
- Остеома.
- Остеохондрома.
- Остеосаркома.
- Меланотические опухоли.
 - Менингеальный меланоцитоз.
 - Менингеальная меланоцитома.
 - Менингеальная меланома.
 - Менингеальный меланоматоз.
- Лимфомы.
 - Диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС.
 - Иммунодефицит-ассоциированные лимфомы ЦНС.
 - ✧ Ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита человека диффузная В-крупноклеточная лимфома.
 - ✧ Эпштейна–Барр вирус-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома.
 - ✧ Лимфоидный гранулематоз.
 - Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома.
 - Low grade В-клеточная лимфома ЦНС.
 - Т-клеточная и НК/Т-клеточная лимфома ЦНС.
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома (anaplastic lymphoma kinase) позитивная.
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома негативная.
 - MALT-лимфома оболочек головного мозга.
- Гистиоцитарные опухоли.
 - Гистиоцитоз из клеток Лангерганса.
 - Болезнь Эрджейма–Честера.
 - Болезнь Розай–Дорфмана.
 - Гистиоцитарная саркома.
 - Ювенильная ксантогранулема.
- Герминативно-клеточные опухоли.
 - Герминома.
 - Эмбриональная карцинома.
 - Опухоль желточного мешка.
 - Хориокарцинома.

- Тератома.
 - ✧ Зрелая.
 - ✧ Незрелая.
- Тератома со злокачественной трансформацией.
- Смешанная герминативно-клеточная опухоль.
- Опухоли sellarной области.
 - Краниофарингиома.
 - ✧ Адамантинозная краниофарингиома.
 - ✧ Папиллярная краниофарингиома.
 - Гранулярно-клеточная опухоль sellarной области.
 - Питуицитома.
 - Веретенноклеточная онкоцитома.

Опухоли ЦНС различаются по степени злокачественности, соответственно классификации ВОЗ, выделяют четыре степени:

- I — отсутствуют критерии злокачественности;
- II — определяется один критерий злокачественности (атипия ядер);
- III — определяются два критерия злокачественности (атипия ядер и митозы);
- IV — определяются три или четыре критерия злокачественности (атипия ядер, митозы, пролиферация эндотелия, некрозы).

В зависимости от локализации в ЦНС выделяют следующие опухоли.

- Инфратенториальные опухоли.
 - Мозжечок, IV желудочек (медуллобластома, астроцитома, эпендимома, опухоли сосудистого сплетения, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль).
 - Ствол мозга, варолиев мост (астроцитома, глиобластома, эмбриональная опухоль).
- Супратенториальные опухоли.
 - Опухоли хиазмы и зрительного бугра (астроцитома, краниофарингиома).
 - Средний мозг, III желудочек, пинеальная область (опухоли шишковидной железы, герминативно-клеточные опухоли, астроцитома, эпендимома, пинеобластома).
 - Полушарные опухоли (астроцитома, глиобластома, эпендимома, эмбриональная опухоль, эпендимома, олигодендроглиома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, нейробластома, ганглионейробластома).
- Опухоли спинного мозга.
 - Интрамедуллярные (астроцитома, эпендимома, эмбриональная опухоль).

- Экстрамедуллярные: интрадуральные и экстрадуральные (нейробластома, саркома Юинга).

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Диагноз опухоли ЦНС устанавливается на основании:

- клинических симптомов (зависят от локализации опухоли);
- инструментальных методов исследования.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ведущими в клинической картине опухолей мозга являются симптомы повышенного внутричерепного давления, которые проявляются утренними головными болями, рвотой, косоглазием или другими расстройствами зрения. Головная боль возникает утром, при вставании с постели, облегчается рвотой и снижается в течение дня. Рвота наблюдается у 80% больных с опухолью головного мозга. При осмотре глазного дна выявляются признаки отека диска зрительного нерва.

У детей раннего возраста симптомы внутричерепной гипертензии приводят к макроцефалии.

При опухолях задней черепной ямки в клинической картине доминируют симптомы повышенного внутричерепного давления. При опухолях в мозжечке отмечаются также нарушение походки и равновесия.

Опухоли полушарий мозга характеризуются очаговыми симптомами, такими как судороги, выпадение полей зрения, невротатия или дисфункция кортико-спинального пути.

Срединно расположенные супратенториальные опухоли могут вызывать эндокринные нарушения — диэнцефальный синдром (отставание в развитии и кахексию).

Около 15–45% первичных опухолей головного мозга (эмбриональные, эпендимарные и герминативно-клеточные опухоли) метастазируют в другие отделы ЦНС. Неврологические нарушения при метастазах иногда нивелируют симптомы первичной опухоли.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ СПИННОГО МОЗГА

Клинические симптомы опухолей спинного мозга: боли в спине (в 50% случаев), резистентность при сгибании туловища, спазм паравертебральных мышц, деформация спины (прогрессирующий сколиоз), нарушение походки, снижение рефлексов в верхних конечностях

и увеличение в нижних, нарушение чувствительности в зависимости от уровня поражения, положительный симптом Бабинского, нарушение работы сфинктеров мочевого пузыря и/или анального. Симптомы компрессии спинного мозга усиливаются в лежачем положении и уменьшаются в положении сидя.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика опухолей ЦНС включает выявление первичной опухоли, а также метастазов. Наличие клинических симптомов является показанием к проведению инструментальных методов исследования.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется осмотр пациента врачом — детским онкологом и врачом-нейрохирургом.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуются консультации врача-невролога и врача-офтальмолога.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется консультация врача — детского эндокринолога.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *при опухолях пинеальной области, и/или хиазмально-селлярной области, и/или подкорковых структур.*

Рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) без контрастирования и с контрастированием [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *стандартом инструментального исследования является МРТ с контрастным усилением и без него в трех проекциях и в трех режимах (T_1 , T_2 и Flair) с толщиной срезов 1–1,5 мм.*

Техника проведения компьютерной томографии (КТ) и МРТ:

- аксиальные срезы по обычному методу, параллельно линии *orbita media* для предотвращения нагрузки на хрусталик;
- толщина срезов: инфратенториально — 1–1,5 мм при КТ и МРТ, супратенториально — 1–1,5 мм при КТ и 1–1,5 мм — при МРТ;
- обязательное нанесение масштабной линейки на снимки;

- введение контрастного вещества;
- оценка исходного и остаточного объема опухоли.

В динамике МРТ головного и/или спинного мозга с контрастом и без него выполняют перед облучением и после него, перед началом полихимиотерапии (ПХТ), далее в течение ПХТ — каждые 2–2,5 мес.

Рекомендуется КТ без контрастирования и с контрастированием [2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *КТ с толщиной срезов 1–1,5 мм информативна при диагностике кровоизлияния/гематомы в структуре опухоли.*

Нейросонография рекомендуется для скрининговой диагностики у детей в возрасте до 6 мес [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография рекомендуется в целях дифференциальной диагностики опухоли головного мозга и неопухолевых заболеваний [16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *информативным для диагностики опухоли головного мозга является исследование с введением метионина. Позитронно-эмиссионная КТ также актуальна для дифференциальной диагностики остаточной опухоли и лучевого некроза.*

Рекомендуется определение уровня α -фетопротеина (АФП) и человеческого хорионического гонадотропина в спинномозговой жидкости и сыворотке крови в диагностике герминативно-клеточных опухолей ЦНС [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *диагностические уровни онкомаркеров в крови и ликворе составляют: АФП — ≥ 25 нг/мл и/или человеческий хорионический гонадотропин — ≥ 50 МЕ/л.*

Рекомендовано проводить исследование онкомаркеров в крови и ликворе у пациентов до удаления опухоли с ее локализацией в пинеальной области и/или в области гипофиза, подкорковых структурах [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Рекомендована МРТ головного мозга без контрастирования и с контрастированием для диагностики интракраниальной герминативно-клеточной опухоли [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: исследование онкомаркеров АФП и человеческого хорионического гонадотропина в ликворе до операции при внутричерепной гипертензии невозможно, поэтому рекомендовано исследование только в крови. Выявление диагностического уровня онкомаркеров является показанием к проведению лечения.

Рекомендована поясничная пункция с забором ликвора для цитологического исследования спинномозговой жидкости у пациентов с эмбриональными опухолями, герминативно-клеточной опухолью и эпендимомой [3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: цитологическое исследование спинномозговой жидкости проводят для оценки распространения опухолевого процесса и рекомендовано у всех пациентов после удаления опухоли и внутричерепной декомпрессии с 10-го по 21-й день, включает подсчет клеток и выявление опухолевых клеток.

Рекомендованы МРТ спинного мозга без контрастирования и с контрастированием и цитологическое исследование спинномозговой жидкости не более чем за 14 дней до начала лечения [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: в целях раннего выявления генерализации опухолевого процесса.

Для определения стадии метастазирования используют классификацию по Чангу (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Классификация по Чангу

Стадия	Описание
M ₀	Признаков субарахноидальных и гематогенных метастазов нет
M ₁	Опухолевые клетки обнаруживаются в ликворе при его исследовании более 10–14 дней после операции
M ₂	Интракраниальное лептоменингеальное распространение опухоли (узел в мозжечке, или в субарахноидальном пространстве, или в III и боковых желудочках)
M ₃	Опухолевые узлы в спинальном субарахноидальном пространстве
M ₄	Экстраневральные метастазы

Рекомендованы исследование костного мозга, радиоизотопная диагностика скелета с технецием, КТ брюшной полости [3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: у небольшого процента пациентов с эмбриональными опухолями при прогрессировании болезни после комплексного/комбинированного лечения могут выявляться метастазы в костный мозг, кости, лимфатические узлы, печень, легкие. Частота экстракраниального метастазирования при прогрессировании болезни составляет около 3–5%. Именно поэтому эти исследования рекомендованы у больных с рецидивом/метастазами после предшествующего лечения.

Рекомендуется выполнить просмотр/пересмотр гистологических препаратов врачом-патологоанатомом в профильной (референсной) медицинской организации.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

ЛЕЧЕНИЕ

Принципы лечения злокачественных опухолей ЦНС у детей.

- Мультидисциплинарный подход.
- Комплексное лечение:
 - операция;
 - лучевая терапия (ЛТ);
 - химиотерапия (ХТ).
- Программная терапия — унифицированные режимы лечения в зависимости от гистологического варианта опухоли, возраста пациента, М-стадии, молекулярных маркеров и ответа на лечение.

Лечение всех пациентов с опухолями головного мозга осуществляется мультидисциплинарной командой с момента установления диагноза. Опухоли ЦНС оперируют в специализированных нейрохирургических отделениях. Высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией периферических стволовых клеток/костного мозга выполняют только в специализированных отделениях, владеющих технологией ВХТ с трансплантацией костного мозга.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуется планировать хирургическое лечение пациентов с установленным диагнозом опухоли ЦНС с учетом результатов МРТ или КТ [2, 17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *цель хирургического лечения — максимальное удаление опухоли, определение гистологического варианта опухоли, уменьшение симптомов повышенного внутричерепного давления, а также очаговых неврологических симптомов.*

При неоперабельных опухолях выполняют биопсию опухоли (стереотаксическую или открытую) в целях установления гистологического диагноза.

Вопрос о шунтирующей операции решается индивидуально в соответствии с клинической ситуацией. В случае гидроцефалии при выявлении опухоли предоперационно могут использоваться вентрикулостомия III желудочка или наружный вентрикулярный дренаж в целях нормализации оттока спинномозговой жидкости и создания возможности для дальнейшего удаления опухоли при нормальном давлении ликвора.

Следует избегать имплантации постоянного вентрикулоперитонеального шунта до удаления опухоли.

При сохранении симптомов повышенного внутричерепного давления после удаления опухоли вопрос о шунтирующей операции в целях восстановления ликворооттока решается индивидуально в соответствии с клинической ситуацией.

Биопсия при диффузных глиомах ствола мозга может выполняться в целях молекулярного исследования опухоли.

В случае послеоперационной остаточной опухоли или узловых метастазов необходимо в ходе лечения оценивать возможность повторного хирургического удаления опухоли. Следует рассматривать повторную операцию, если есть реальная возможность достичь значительного уменьшения опухолевой массы при адекватном риске. Следует стремиться к макроскопически полному удалению, но при больших опухолях может быть приемлемым субтотальное удаление.

Вторая операция, запланированная до начала послеоперационной адъювантной терапии (ЛТ или ПХТ), должна быть проведена вскоре после первой. В ходе лечения при наличии остаточной опухоли следует рассматривать возможность повторных операций. Операция возможна на любом этапе комплексного лечения.

Повторная операция является очень эффективным методом лечения для пациентов с эпендимомой и остаточной опухолью. Поскольку прогноз для пациентов с остаточной опухолью ухудшается, при эпендимоме рекомендована повторная операция.

Пациентам, которым показано интравентрикулярное введение химиопрепарата (ХП), необходимо установить резервуар Оммая. Резервуар

должен быть имплантирован после операции, как только позволит состояние пациента (иногда перед ПХТ).

При наличии клинических или нейрорадиологических признаков ограничения тока ликвора (клинических признаков гидроцефалии) имплантацию резервуара производить не следует.

Наличие постоянного шунта не исключает интравентрикулярное введение метотрексата**¹. Однако интравентрикулярное введение ХП в присутствии постоянного шунта рекомендуется только пациентам с метастазами, у которых не нарушен ток ликвора. Пациенты без метастазов, у которых установлен постоянный шунт, не должны получать интравентрикулярно метотрексат.

Оценка объема операции осуществляется с помощью нейрохирургического протокола операции (S) и послеоперационного радиологического исследования (R), выполненного в первые 24–48 ч после операции.

Объем операции оценивают по протоколу операции с помощью S-критерия.

- S_1 — полное удаление.
- S_2 — резидуальная опухоль менее 1,5 см, возможна локальная инвазия.
- S_3 — резидуальная опухоль более 1,5 см.
- S_4 — большая остаточная опухоль (объем операции — биопсия).

Объем операции оценивают с помощью КТ/МРТ, выполненных в первые 24–48 ч после операции.

- R_1 — нет признаков опухоли.
- R_2 — краевой захват контраста (только в месте операции).
- R_3 — видимая остаточная опухоль.
- R_4 — нет значительных изменений по сравнению с дооперационными КТ/МРТ.

Оценка объема операции осуществляется как по протоколу операции, так и КТ/МРТ.

- Тотальное удаление опухоли — S_1 и R_1 .
- Субтотальное удаление — S_2 и R_1 – R_2 .
- Частичная резекция — S_3 – S_4 и R_3 .
- Биопсия опухоли — S_4 и R_4 .

Заключение о наличии или отсутствии резидуальной опухоли основывается в первую очередь на данных КТ/МРТ головного мозга в течение 24–72 ч после хирургического вмешательства, при этом учитывается заключение нейрохирурга, сделанное во время операции на основании визуальной оценки

¹ Здесь и далее символом ** отмечены препараты из списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

ложка опухоли. При заключении нейрохирурга о наличии остаточной опухоли, которая может не визуализироваться по данным послеоперационной КТ/МРТ, делается вывод в пользу наличия остаточной опухоли.

Первое послеоперационное КТ/МРТ проводят без контрастирования. Если в ложе опухоли не выявлена гематома, вводят контрастное вещество и исследование повторяют на идентичных срезах. Участки в ложе опухоли, накапливающие контрастное вещество, считаются остатками опухоли. Проведение исследования без контрастирования необходимо только при первой послеоперационной КТ/МРТ.

Объем опухоли определяется на основании КТ/МРТ с контрастированием. Измерения проводят в слое, выявляющем максимальный диаметр опухоли. В той же плоскости определяют перпендикулярный диаметр. Оба значения перемножают, результат выражают в квадратных сантиметрах.

В послеоперационном периоде рекомендовано КТ или МРТ головного мозга без контрастирования и с контрастированием [2, 17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: исследование рекомендуется выполнять в первые 24–72 ч после операции на идентичных срезах. При этом идентифицируются остатки опухоли и измеряется их объем. Если ЛТ начинается спустя 14 дней и более после операции, то в течение 5–7 дней до начала облучения проводят повторное исследование — МРТ головного мозга без контраста и с контрастированием.

Рекомендуют выполнять цитологическое исследование люмбального ликвора (3–5 мл) не ранее чем через 10–14 сут после операции (до начала ЛТ) [3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Рекомендуется 3D-конформная ЛТ (с использованием Intensity-modulated radiation therapy) [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

Комментарии: все пациенты должны получать лечение на линейных ускорителях с минимальным расстоянием «источник—ось» 80 см. Следует использовать мегавольтные фотоны с номинальной энергией ≥ 4 МВ. Лечение с использованием ^{60}Co не рекомендовано.

Планирование ЛТ с помощью КТ- и/или МРТ-топометрии, выполнение физико-дозиметрических расчетов на специализированной планирующей системе является стандартом. Рекомендована также плоскостная или объемная визуализация мишени. Облучение проводят с применением индивидуальных фиксирующих устройств.

При локальной ЛТ пациент должен находиться в положении лежа на спине. В особых случаях пациент может получать локальное облучение, находясь в положении лежа на животе, если возможна адекватная фиксация головы.

Объем и дозы облучения зависят от гистологического варианта опухоли, возраста пациента и распространения опухолевого процесса.

У пациентов в возрасте до 3 лет и по показаниям до 5 лет ЛТ проводят под наркозом в целях безопасности и контроля за качеством выполнения облучения. Для анестезии используют следующие анестетики: вводный наркоз — пропофол, поддержание анестезии — севофлуран (Севоран[▲]) или изофлуран.

Краниоспинальное облучение выполняют у пациентов старше 3 лет:

- при эмбриональных опухолях;
- при других гистологических вариантах с метастазированием в головной и/или спинной мозг (герминативно-клеточная опухоль, эпендимома, злокачественная глиома).

Локальное облучение ложа опухоли выполняют при глиомах как низкой, так и высокой степени злокачественности, эпендимоме, герминативно-клеточной опухоли.

Облучение головного мозга (whole-brain) выполняют при интракраниальной лимфоме ЦНС.

Дозы облучения зависят от локализации опухоли, гистологического варианта, возраста:

- опухоли спинного мозга облучают локально в дозе не более 50 Гр;
- при облучении всего длинника спинного мозга, при размере поля облучения 15 см и более суммарная очаговая доза (СОД) не должна превышать 35–40 Гр;
- при локальном облучении опухолей головного мозга — СОД 55–60 Гр, при облучении всего головного мозга СОД не должна превышать 40 Гр.

Объем и дозы облучения обсуждены при конкретных гистологических вариантах (см. ниже).

Время проведения ЛТ.

- У всех пациентов с медуллобластомой старше 3 лет без метастазов ЛТ должна быть начата менее чем через 4 нед после операции.

В случае прогрессирования болезни на фоне ПХТ необходимо незамедлительное начало ЛТ.

- *У всех пациентов с другими вариантами опухоли ЦНС старше 4 лет без метастазов ЛТ следует начинать менее чем через 42 дня после операции.*

Объем мишени.

- *Объемы мишеней должны быть определены в соответствии с инструкциями International Commission on Radiation Units and Measurements 50/62. Определение границ всех объемов мишеней основано на КТ-планировании с внутривенным контрастированием и/или на совмещении данных КТ/МРТ и отмечается на каждом срезе при планировочном сканировании.*
- *Краниоспинальная ось: клинический объем мишени (КОМ) для краниоспинального облучения включает головной мозг целиком, а также спинной мозг и дуральный мешок.*

Полный объем головного мозга.

- *КОМ, включающий весь головной мозг, в переднем направлении должен распространяться так, чтобы полностью включать лобные доли и область решетчатой пластинки. Поскольку нужно включить в КОМ решетчатую ямку и предусмотреть дополнительный подходящий отступ для планируемого объема мишени, край поля (т.е. геометрический край экранирующего блока) во многих случаях включает хрусталики. Геометрический край экранировки должен распространяться по меньшей мере на 0,5 см вниз от решетчатой пластинки и по меньшей мере на 1 см ниже основания черепа во всех остальных местах. Интервал между экранировкой и передним краем верхних шейных позвонков должен составлять 0,5 см. Нижняя граница краниальных полей должна точно соответствовать верхней границе спинального поля. В случае любого выпячивания мозговых оболочек через дефект от краниотомии оно должно включаться в КОМ.*
- *Шейный спинальный объем. Спинальное поле должно распространяться вверх так, чтобы точно соответствовать границе с нижними краями краниальных полей.*
- *Поясничный спинальный объем. Нижний край спинального КОМ должен определяться по результатам визуализации нижнего края текального мешка на МРТ позвоночника, проведенной в ходе стадирования. Край облучаемого поля должен быть установлен на 1 см ниже самой нижней точки текального мешка по данным МРТ-визуализации.*

- *Ширина спинального объема.* В объем необходимо включить все подпаутинное пространство, а также участки его распространения вдоль нервных корешков до межпозвонковых отверстий. Таким образом, спинальный КОМ должен распространяться в стороны так, чтобы включать межпозвонковые отверстия. Для формирования планируемого объема мишени следует добавить дополнительный отступ, как правило, 1 см с каждой стороны, с учетом этого выбраной нужную ширину поля. Использование поля лопатообразной формы для облучения пояснично-крестцовой области позвоночника не рекомендуется.
 - Пациенты с медуллобластомой получают облучение задней черепной ямки. Пациенты с другими вариантами получают локальное облучение ложа опухоли.
 - Макроскопический объем опухоли включает всю макроскопическую остаточную опухоль и/или стенки полости резекции на месте первичной локализации опухоли. Любые анатомические сдвиги или изменения после операции должны учитываться при определении макроскопического объема опухоли.
 - КОМ включает макроскопический объем опухоли плюс дополнительный отступ, который необходим для учета возможного субклинического микроскопического поражения, и является анатомически ограниченным (т.е. там, где это применимо, КОМ ограничен пределами костного свода черепа и наметом мозжечка). КОМ определяется как макроскопический объем опухоли плюс отступ 1 см, за исключением тех мест, где он ограничен костью или поверхностью намета мозжечка, где он остается в пределах задней черепной ямки.
 - Планируемый объем мишени определяется как КОМ плюс дополнительный отступ размером 0,3–0,5 см. Величина требуемого отступа будет зависеть от качества выбранных иммобилизационных приспособлений и от клинических показателей воспроизводимости для рассматриваемого положения пациента и приспособления.
- ЛТ на метастазы (медуллобластома, пинеобластома, эпендимома).*
- Для интракраниальных метастазов рекомендуется КОМ определять с использованием планировочной КТ, включая МР-визуализацию/совмещение изображений. Страховочный отступ вокруг участков КОМ равен 0,5 см с учетом анатомических границ. Определение КОМ основано на визуализации после ПХТ или после операции. Для планируемого объема мишени необходимо предусмотреть дополнительный отступ в зависимости от геометрической точности. Расположение

полей выбирают так, чтобы обеспечить высокий индекс конформности и по возможности избежать облучения органов, подверженных риску.

- Для метастазов в спинном мозге страховочный отступ от видимой опухоли в краниокаудальном направлении должен быть равным длине тела одного позвонка. В случае хирургического удаления должна использоваться послеоперационная визуализация.

Определение дозы. Все дозы рассчитываются согласно International Commission on Radiation Units and Measurements (report 50/62).

Верификация терапии. Ежедневная портальная визуализация с регистрацией изменений.

Перерывы. Запланированных перерывов не должно быть. По возможности следует избегать задержек, связанных с обслуживанием аппаратуры и выходными.

Техника облучения.

- Краниальная ЛТ. Краниальные поля следует облучать с противоположных боковых полей.
- Облучение позвоночника. По возможности спинальный объем следует облучать с единственного заднего поля. При необходимости спинальное поле можно облучать с увеличенным расстоянием «фокус—кожа».
- Стыки между соседними полями следует регулярно сдвигать либо в ходе фракции, либо ежедневно, либо в другие заранее заданные моменты времени (техника подвижных стыков).
- Объем, соответствующий ложу первичной опухоли. Расположение полей выбирают так, чтобы обеспечить высокий индекс конформности и минимизировать дозу облучения органов, подвергающихся риску.

ЛТ с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiation therapy) используется для снижения дозы облучения, попадающей на улитку, а также для повышения однородности облучения позвоночника. При использовании лучевой терапии с модуляцией интенсивности важно соблюдать строгие критерии иммобилизации и обеспечения качества.

Модификация лечения ввиду гематологической токсичности.

- Лечение пациента не должно прерываться при анемии, лейкопении или тромбоцитопении, кроме жизнеугрожающих ситуаций.
- Всегда должны использоваться облученные компоненты крови.
- Трансфузии рекомендуются при снижении уровня гемоглобина менее 10 г/л.
- Тромбоциты следует переливать согласно клиническим показаниям при уровне $\leq 25 \times 10^9/\text{л}$.

- В случае низкого абсолютного числа нейтрофилов ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) вводить колониестимулирующие факторы предпочтительно в выходные.
- При любых перерывах в лечении необходима их компенсация согласно принятым правилам.

Непосредственные побочные эффекты ЛТ представлены эпидермитом (различной степени выраженности), в некоторых случаях лучевым эпителиитом, эзофагитом при краниоспинальном облучении. Неврологические осложнения как результат общей лучевой реакции наиболее часто представлены токсичностью I–II степени и требуют назначения стероидов.

Профилактика отека мозга:

- дексаметазон** по 0,15 мг/кг в сутки внутримышечно или 0,075 мг/кг в сутки перорально в два приема в течение облучения с последующим постепенным снижением до полной отмены;
- ацетазолamid** по схеме «3+1» однократно в сутки в зависимости от возраста: до 1 года — 50 мг (1/4 таблетки), 3–5 лет — 125 мг (1/2 таблетки), 4–18 лет — 250 мг с параллельным приемом препаратов калия в течение всего периода облучения с последующей отменой.

Профилактика тошноты и рвоты — противорвотные препараты ежедневно утром.

Общими условиями выполнения ЛТ являются:

- медикаментозная профилактика пневмоцистной инфекции;
- система организационных и медикаментозных мер по профилактике инфекционных осложнений;
- уход за ротовой полостью — 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (0,05% водным раствором хлоргексидина);
- тщательный щадящий уход за зубами и деснами (использование мягких зубных щеток, ротового душа, обработка полости рта раствором хлоргексидина и вяжущими средствами);
- гигиена кожи — ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка повреждений раствором бриллиантового зеленого.

Рекомендована МРТ спинного мозга с контрастированием не более чем за 14 дней до начала ЛТ [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

После удаления опухоли и обследования с уточнением стадии заболевания и объема операции у пациентов с десмопластической меделло-

бластомой старше 5 лет, классической медуллобластомой старше 3 лет рекомендована 3D-конформная ЛТ [18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *краниоспинальное облучение (КСО) в СОД 23,4 Гр, на заднюю черепную ямку — 30,6 Гр с параллельной ХТ — винкристин^{**1} по 1,5 мг/м² еженедельно. У пациентов с остаточной опухолью, M₁-стадией и выявленной амплификацией тус и туср, у пациентов старше 5 лет с диссеминированной медуллобластомой, старше 4 лет с M₁-стадией с классической медуллобластомой, анапластической медуллобластомой, крупноклеточной медуллобластомой и старше 3 лет с классической медуллобластомой, с остаточной опухолью рекомендована 3D-конформная ЛТ с повышенной дозой КСО 35,2 Гр, на заднюю черепную ямку — 19,8 Гр с параллельной ХТ — винкристин по 1,5 мг/м² еженедельно. Буст на метастазы: супратенториальные — 50 Гр, спинальные — 49,6 Гр.*

При лечении пациентов с эпендимомой рекомендовано выполнять локальную ЛТ после удаления опухоли [18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *СОД — 54 Гр. У пациентов старше 4 лет рекомендовано проводить гиперфракционированную локальную ЛТ в дозе 68 Гр с параллельной ХТ — винкристин по 1,5 мг/м² еженедельно.*

Рекомендовано проводить ЛТ пациентам со злокачественными глиомами.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

Комментарии: *ЛТ является основным методом лечения пациентов старше 3 лет со злокачественными глиомами. Стандартным режимом ЛТ является облучение ложа удаленной опухоли в СОД 55–60 Гр за 25–30 фракций в течение 5–6 нед. ЛТ выполняют параллельно с ХТ у больных с анапластической астроцитомой и глиобластомой, используют темозоломид в дозе 75 мг/м² ежедневно утром натощак в дни облучения.*

ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

Рекомендуется ПХТ при злокачественных опухолях ЦНС [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

¹ Здесь и далее — разовая доза винкристина не должна превышать 2 мг.

Комментарии: при опухолях ЦНС ПХТ выполняют после операции, на фоне облучения и после ЛТ.

Используют химиопрепараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер:

- алкилирующие химиопрепараты (циклофосфамид**, ифосфамид**, тиотепа**, темозоломид**);
- производные нитрозомочевины (кармустин**, ломустин**, гидроксимочевина**⁶);
- препараты платины (цисплатин**, карбоплатин**);
- антиметаболиты (метотрексат**, цитарабин**);
- винкалкалоиды (винкристин**, винбластин**);
- эпиподфилотоксины (этопозид**);
- ингибиторы топоизомеразы I (топотекан**, иринотекан**);
- гормоны (дексаметазон**, преднизолон**, гидрокортизон**).

Схемы и режимы ПХТ зависят от гистологического варианта опухоли.

Инtrateкальное/интравентрикулярное введение ХП рекомендовано у пациентов младше 3 лет с эмбриональными опухолями, а также при лептоменингеальном распространении опухоли. Инtrateкальное введение осуществляют с помощью поясничной пункции, интравентрикулярное введение проводят с помощью резервуара Оммайя. Такое введение ХП позволяет добиться их высокой концентрации в ликворе при введении низких доз.

Инtrateкально и интравентрикулярно вводят метотрексат, тиотепа, цитарабин. Дозы препаратов зависят от возраста пациентов. Интравентрикулярное введение химиопрепаратов возможно при имплантированном программированном вентрикулоперитонеальном шунте с возможностью его «виртуального выключения» — верхний уровень открытия клапана 400 мм H₂O. При других видах шунтов эта опция исключена. В такой ситуации рекомендовано intrateкальное введение химиопрепаратов с редуkcией дозы до 50% стандартной.

Высокодозная ПХТ с поддержкой периферических стволовых клеток или костного мозга демонстрирует противоопухолевый эффект и рекомендована у пациентов младше 4 лет с первичными диссеминированными эмбриональными опухолями, а также с рецидивом эмбриональной опухоли, которые чувствительны к ПХТ.

Сопроводительная терапия при ПХТ:

- гипергидратация — инфузионная терапия по 3000 мл/м² в сутки;
- маннитол (Маннит[®]) в ходе терапии карбоплатином и цисплатином для регуляции диуреза;

- противорвотные препараты;
- профилактика инфекций.

При возникновении судорог, пареза кишечника после введения винкристина в проводимом курсе винкристин следует отменить, при последующих — сократить дозу на 50%.

При возникновении парестезии, мышечной слабости или сильных болей в животе дозу винкристина в следующее введение необходимо сократить до 50%, после купирования симптомов — вводить в полном объеме.

Режимы высокодозной ПХТ.

- СТЕ:
 - карбоплатин по 500 мг/м² внутривенно 1–3-й день;
 - тиоптепа по 300 мг/м² внутривенно 4–6-й день;
 - этопозид по 250 мг/м² внутривенно 4–6-й день.
- ТЕ:
 - тиоптепа по 300 мг/м² внутривенно 1–3-й день;
 - этопозид по 250 мг/м² внутривенно 1–3-й день.
- ТТ:
 - тиоптепа по 200 мг/м² внутривенно 3 дня, через 4 нед;
 - тиоптепа по 200 мг/м² внутривенно 3 дня.
- СТ:
 - карбоплатин по 500 мг/м² внутривенно 1–3-й день;
 - тиоптепа по 300 мг/м² внутривенно 4–6-й день.

Рекомендованы установка центрального катетера, вводимого через периферическую вену, или имплантация венозной порт-системы перед началом ПХТ [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

Рекомендуется осмотр врачом — детским онкологом перед началом каждого курса ПХТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Рекомендуется поддерживающая ХТ при лечении пациентов старше 3 лет с медуллобластомой [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).

Комментарии: ХТ начинают не позднее 4–6 нед после окончания ЛТ. Режим ПХТ при лечении пациентов стандартной и высокой группы риска: ломустин по 75 мг/м² внутрь в 1-й день курса, винкристин по 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 7-й и 14-й день курса, цисплатин в дозе 70 мг/м² вводят в 1-й день курса на фоне инфузионной терапии. Такие циклы повто-

ряют каждые 6 нед, пациенты получают восемь курсов ПХТ при условии восстановления кроветворения и удовлетворительном общем состоянии больного. Первый день каждого последующего цикла равен 42-му дню каждого предыдущего.

Рекомендована ПХТ при лечении пациентов с эпендимомами и анапластическими эпендимомами при наличии остаточной опухоли [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a).

Комментарии: винкристин по 1,5 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день курса, циклофосфамид по 800 мг/м² внутривенно в 1–3-й день курса, карбоплатин по 200 мг/м² внутривенно в 1–3-й день цикла на фоне инфузионной терапии, этопозид по 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й день. Такие циклы повторяют каждые 3 нед. Пациенты получают 10 циклов ПХТ при условии восстановления кроветворения и удовлетворительном общем состоянии больного.

Рекомендована ПХТ при лечении пациентов с астроцитомами низкой степени злокачественности [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a).

Комментарии: карбоплатин по 550 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед в течение 10 нед и винкристин по 1,5 мг/м² 1 раз в неделю. После трехнедельного перерыва введение карбоплатина повторяют каждые 4 нед, суммарно — 3 введения. Винкристин вводят параллельно с карбоплатином. У пациентов с положительным ответом или стабилизацией болезни ПХТ продолжают до 79 нед каждые 6 нед, винкристин вводят в 1-й, 8-й и 15-й день, карбоплатин — в 1-й день.

Антибактериальная, противогрибковая и противовирусная профилактика не рекомендуются [3, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a).

Рекомендована профилактика пневмоцистной пневмонии [3].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a).

Комментарии: триметоприм** по 20 мг/кг 3 дня подряд в неделю в течение всего периода ЛТ и ПХТ, прием прекращают спустя 1 мес после окончания лечения.

Рекомендовано определение уровня креатинина в сыворотке крови [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a).

Комментарии: при уровне креатинина в сыворотке крови выше нормы или клиренсе по эндогенному креатинину менее 70 мл/мин рекомендуется отложить начало курса ПХТ на 1 нед. При отсутствии восстановления в последующем и клиренсе по эндогенному креатинину 50–69 мл/мин цисплатин заменить карбоплатином. При клиренсе по эндогенному креатинину менее 50 мл/мин препараты платины исключить.

Рекомендовано назначение антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a).

Комментарии: при неосложненной лихорадке неясной этиологии возможна монотерапия цефепимом**. При наличии ознобов, выраженной тахикардии, органной дисфункции или гипотензии назначают комбинированную антибактериальную терапию двумя (+ амикацин**) или тремя препаратами (+амикацин+ванкомицин). Пиперациллин по 250–300 мг/кг в сутки в 3–4 приема, цефалоспорины III поколения + амикацин по 15–20 мг/кг, ванкомицин по 30–40 мг/кг.

При развитии распространенного грибкового стоматита показаны системная терапия амфотерицином В** в дозе 1 мг/кг в течение 5–7 дней и полоскание обезболивающими растворами.

При наличии респираторной симптоматики и очаговых изменений в легких рекомендуется назначить вориконазол в сочетании с антимикотиком другого ряда. При идентификации возбудителя — коррекция антимикробной терапии в зависимости от чувствительности. При сохранении лихорадки в течение 72–96 ч назначают эмпирическую терапию каспифунгином**.

При наличии клинических проявлений *Herpes simplex* необходимо назначить ацикловир** внутрь по 200 мг 4 раза в сутки (с восьмичасовым ночным промежутком) в течение 5 дней либо ацикловир по 30 мг/кг в сутки внутривенно в три введения внутривенно капельно в течение 5–7 дней.

Рекомендовано назначение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ГКСФ), например, ленограстим или филграстим, при уровне гранулоцитов менее 500 клеток и при наличии клинически или лабораторно доказанных инфекционных осложнениях.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a) [6, 18].

Комментарии: разовая доза ГКСФ составляет 3–5 мкг/кг. Препарат вводят подкожно ежедневно до достижения уровня гранулоцитов $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$, отменяют одномоментно.

КОНТРОЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ

Методы исследования	Сроки после окончания лечения, мес									
	3	6	9	12	16	18	20	24	30	36 ¹
МРТ головного мозга без контрастирования и с контрастированием	×	×	×	×	×	-	×	×	×	×
МРТ спинного мозга без контрастирования и с контрастированием	-	×	-	×	-	×	-	×	×	× ²
АФП и человеческий хорионический гонадотропин в сыворотке крови	×	×	×	×	×	-	×	×	×	×
Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы	-	×	-	×	-	×	-	×	×	×
Тиреотропный гормон, тироксин, инсулиноподобный фактор роста-1, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, тестостерон	-	×	-	×	-	×	-	×	×	×
Денситометрия	-	-	-	×	-	-	-	×	-	×
Аудиометрия	-	-	-	×	-	-	-	×	-	×
Общий (клинический) анализ крови	×	×	×	×	×	-	×	×	×	×
Биохимический анализ крови	×	×	×	×	×	-	×	×	×	×
Общий анализ мочи	×	×	×	×	×	-	×	×	×	×
Консультация врача — детского онколога, врача-невролога, врача-офтальмолога	×	×	×	×	×	-	×	×	×	×
Консультация врача-эндокринолога	-	×	-	×	-	×	-	×	×	×

Примечание. ¹ Далее — каждые 6 мес до 5 лет после завершения лечения (за исключением МРТ спинного мозга). ² Далее — каждые 12 мес после завершения лечения. × — здесь и далее — выполнение исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO classification of tumors of the central nervous system. Edited by David Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Weistler, Webster K. Cavenee. — Revised 4th edition. 2016. 408 pp.
2. Gilsbach J.M. Immediate postoperative CT contrast enhancement following surgery of cerebral tumoral lesions // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998. Vol. 22. P. 120–125.
3. Zeltzer P.M., Boyett J.M., Finlay J.L., Albright A.L. et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children’s Cancer Group 921 randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, N. 3. P. 832–845.
4. Massimino M., Antonelli M., Gandola L., Miceli R. et al. Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators. 2013. Vol. 60, N. 3. P. 210–216.
5. Byrd T., Grossman R.G., Ahmed N. Medulloblastoma-biology and microenvironment: a review // *Pediatr Hematol Oncol.* 2012. Vol. 29, N. 6. P. 495–506.
6. Lefkowitz I.B., Packer R.J., Siegel K.R. et al. Results of treatment of children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors with lomustine, cisplatin, and vincristine // *Cancer.* 1990. Vol. 65. P. 412–417.
7. Kaplan A.M., Albright A.L., Zimmerman R.A. et al. Brainstem gliomas in children. A Children’s Cancer Group review of 119 cases // *Pediatr Neurosurg.* 1996. Vol. 24. P. 185–192.
8. Jakacki R.I. Pineal and nonpineal supratentorial primitive neuroectodermal tumors // *Childs Nerv. Syst.* 1999. Vol. 15. P. 586–591.
9. Chiu J.K., Woo S.Y., Ater J. et al. Intracranial ependymoma in children: analysis of prognostic factors. *Neuro-Oncol.* 1992.
10. Paulus W., Kleihues P. Genetic profiling of CNS tumors extends histological classification // *Acta Neuropathol.* 2010. Vol. 120, N. 2. P. 269–270.
11. Korshunov H., Sturm D., Ryzhova M., Hovestadt V. et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETNTR), ependymoblastoma and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity // *Acta Neuropathol.* 2013.
12. World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. Edited by David Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Revised 4th edition. 2016. 408 p.
13. Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review. M. Echevaria, J. Fancusaro, S. Goldman.
14. Thiesse P., Jaspan T., Couanet D., Bracard S. et al. Un protocole d’imagerie des tumeurs cérébrales de l’enfant // *J. Radiol.* 2001. Vol. 82. P. 11–16.
15. Gerard N., Wang Z., Erbetta A. et al. Prognostic value of proton MR spectroscopy of cerebral hemisphere tumors in children // *Neuroradiology.* 1998. Vol. 40. P. 121–125.
16. Griffiths P.D. A protocol for imaging paediatric brain tumors // *Clin. Radiol.* 1999. Vol. 54. P. 558–562.
17. Brain and spinal tumors in childhood. Edited by David A. Walker, G. Perilongo, Jonathan A.G. Punt, Roger E. Taylor. 2004. 531 p.