

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневич

«14» августа 2015 г.

Республиканский № 095-1015



**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ**

Инструкция по применению

Учреждения разработчики

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» (1)

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (2)

Авторы:

Короткевич Е.А., д.м.н., профессор (1), Ашуров Р.Г., к.м.н. (1), Талабаев М.В., к.м.н. (1), Конопля Н.Е., д.м.н. (2), Киселева А.Е., к.м.н. (2), Пархач Л.П., к.б.н., доцент (1)

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

04.11.2015

Регистрационный № 095-1015

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Е.А. Короткевич, канд. мед. наук Р.Г. Ашуров, канд. мед. наук М.В. Талабаев, д-р мед. наук Н.Е. Конопля, канд. мед. наук А.Е. Киселева, канд. биол. наук, доц. Л.П. Пархач

Минск 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗГ — высокозлокачественная глиома

ВБП — выживаемость без прогрессии

ЛТ — лучевая терапия

МРТ — магнитно-резонансная томография

НЗГ — низкозлокачественная глиома

НФК — нейрофизиологическое картирование мозга

ОВ — общая выживаемость

ОГМ — опухоль головного мозга

РОД — разовая очаговая доза

СОД — суммарная очаговая доза

ТГ — диффузионно-тензорная трактография

ХТ — химиотерапия

ЦНС — центральная нервная система

Grade 1–4 — степень злокачественности опухоли

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод хирургического и послеоперационного лечения глиальных опухолей головного мозга у детей, который может быть использован в комплексе медицинских услуг у пациентов, страдающих опухолями головного мозга.

Метод, изложенный в инструкции, предназначен для врачей-нейрохирургов, врачей-онкологов-хирурги, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям с глиальными опухолями головного мозга.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Операционная навигационная система.
2. Нейрофизиологический комплекс.
3. Операционный микроскоп.
4. Ультразвуковой дезинтегратор.
5. Микрохирургический инструментарий.
6. Линейный ускоритель для лучевой терапии.
7. Винкристин.
8. Вепезид.
9. Цисплатин.
10. Циклофосфан.
11. Карбоплатин.
12. Этопозид.
13. Ифосфамид.
14. Темодал.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Глиальные опухоли головного мозга у детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Таковые, соответствующие противопоказаниям к лучевой терапии и назначению химиотерапевтических средств, необходимых для реализации метода, изложенного в инструкции.

2. Снижение индекса общего состояния онкологического пациента ниже 40% по шкале Карновского.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Определение объема хирургического вмешательства

1.1. В лучевой диагностике ОГМ обычно используются МРТ, которая в целом позволяет определять локализацию, положение, форму и размеры новообразований. Все большее значение приобретает информация о функциональной активности патологических образований ЦНС с помощью МРС. На МРТ-томографах с напряженностью магнитного поля до 3 Тл производится протонная одно- и мультивоксельная МРС с целью дифференцировки гистологических типов, а также определения степени злокачественности ОГМ. Выполняется анализ спектрограмм, построение

параметрических карт и цветное картирование распределения метаболитов (Н-ацетил аспартата, холина, креатинина и лактата), а также их соотношений. Наиболее достоверным признаком степени злокачественности глиом является увеличение соотношения холина/креатинина с 1,2 у пациентов с низкой степенью анаплазии ОГМ до 1,7 у пациентов с высокой степенью анаплазии. МРС используется и в определении наиболее жизнеспособных участков опухоли, подходящих для хирургической биопсии. МРС применяется в процессе лечения и раннего выявления рецидива (продолженного роста) ОГМ.

1.2. Диагностический метод ТГ основан на диффузионно-тензорных изображениях, позволяющих идентифицировать траекторию проводящих путей белого вещества головного мозга. Эти данные используются при планировании адекватного хирургического доступа и определении оптимального объема удаления ОГМ при вовлечении в патологический процесс функционально значимых трактов. Для глиальных мозговых опухолей характерна инфильтрация и разрушение части волокон проводящих путей в зоне локализации новообразования, деструкция волокон в зоне ОГМ и смещение траектории их хода из-за воздействия глиомы. В зоне опухолевого процесса отмечается деструкция волокон и уменьшение их количества. При смещении функционально значимых проводящих путей без нарушения целостности проводящих нервных волокон осуществляется максимально возможное удаление ткани опухоли в пределах, ограниченных пирамидными трактами.

2. Хирургическое удаление мозговых новообразований

Хирургическое вмешательство является первоочередным методом лечения детей с глиальными мозговыми опухолями. Оно проводится с целью максимальной резекции новообразований, гистологической верификации диагноза ОГМ, восстановления адекватной циркуляции ликвора, создания оптимальных условий для последующей лучевой терапии и химиотерапии.

2.1. При планировании хирургического доступа и поиска внутримозгового новообразования применяется навигационная система. Для этого перед операцией проводится МРТ-исследование головного мозга с контрастным усилением, затем данные МРТ транслируются в навигационную систему с последующим созданием трехмерной модели головы пациента. Определяются виртуальные точки для предполагаемого доступа к ОГМ с построением оптимальной траектории в сторону патологического очага. Траектория доступа рассчитывается таким образом, чтобы избежать повреждения функционально значимых зон головного мозга. В операционной производится жесткая фиксация головы пациента с «регистрацией» в навигационной установке. Под контролем навигации производится планирование кожного разреза и трепанации. После этого выполняется краниотомия с последующим удалением ОГМ. Контроль радикальности удаления глиом в процессе нейрохирургического вмешательства проводится как с использованием навигационной системы, так и с применением интраоперационного ультразвукового исследования.

2.2. Для дифференцировки двигательных центров головного мозга во время операции удаления ОГМ используется НФК моторной коры с помощью нейрофизиологического комплекса. При этом в мышцах конечностей, шеи, лица

и языка регистрируются вызванные ответы. В процессе удаления ОГМ ствола мозга с помощью стимулятора локализуются двигательные ядра черепных нервов, осуществляется контроль сохранности пирамидных и сенсорных проводниковых структур. НФК совместно с операционной навигацией оптимизирует объем удаления глиальных опухолей, расположенных вблизи функционально значимых зон головного мозга. Эти методы позволяют врачу-нейрохирургу избежать при удалении новообразований повреждений двигательных зон мозга и минимизировать послеоперационный неврологический дефицит.

2.3. Использование хирургического микроскопа и микрохирургической техники является стандартом оперативного лечения ОГМ, позволяет уменьшить операционную травму и улучшить качество жизни пациентов. В связи с тем, что глиальные ОГМ не имеют четких границ со здоровым мозгом, нередко располагаются в функционально значимых зонах, возможность их радикального удаления ограничена. С целью унификации оценки результатов операции и планирования послеоперационного онкологического лечения определены следующие варианты оценки радикальности хирургических вмешательств:

- тотальное удаление опухоли — резекция глиомы в пределах неизменной мозговой ткани при отсутствии признаков остаточного новообразования по данным МРТ до и после контрастирования, проведенной в течение первых 48 ч после операции;
- субтотальное удаление опухоли — хирургическая резекция по перифокальной зоне, максимально приближенной к неизменной мозговой ткани;
- частичное удаление новообразования — резекция основной массы опухоли;
- биопсия опухоли — удаление мелких фрагментов новообразования для морфологического исследования.

3. Послеоперационное специальное онкологическое лечение

Все пациенты детского возраста с ОГМ подлежат наблюдению и специальному лечению в условиях онкологических учреждений (в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии).

3.1. При НЗГ послеоперационная ЛТ и ХТ обычно проводится для уменьшения размеров не полностью удаленного новообразования и уменьшения неврологических нарушений. СОД облучения составляет 60 Грей (Гр), при РОД 1,8 Гр 5 раз в неделю. Для детей младше 5 лет СОД не должна превышать 45 Гр. В процессе индукционной ХТ Винкристин ($1,5 \text{ мг/м}^2$) вводится 1 раз в неделю (нед.) в течение 1–10 нед., 13; 17 и 21 нед. Карбоплатин ($550 \text{ мг/м}^2/\text{день}$) — в 1; 4; 7; 10; 13; 17 и 21 нед. Этопозид ($100 \text{ мг/м}^2/\text{день}$) — в 1–3 дни 1; 4; 7; 10; 13; 17 и 21 нед. При консолидирующей ХТ Винкристин ($1,5 \text{ мг/м}^2$) назначается в 1 день с 25 по 27, с 31 по 33, с 37 по 39, с 43 по 45, с 49 по 51, с 55 по 57, с 61 по 63, с 67 по 69, с 73 по 75 и с 79 по 81 нед. Карбоплатин (550 мг/м^2) — в 1 день 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73 и 79 нед.

3.2. У всех пациентов с ВЗГ осуществляется послеоперационная ЛТ и ХТ. Индукционная фаза ХТ состоит из 4 блоков ХТ: 1 и 3 блоки включают Винкристин, Вепезид, Цисплатин, Циклофосфан; 2 и 4 блоки — Винкристин,

Вепезид, Карбоплатин, Циклофосфан. Индукционная ХТ проводится в пределах 14–28 дней после оперативного вмешательства. Каждый последующий блок ХТ начинается через 21 день от начала предыдущего курса ХТ при условии восстановления гематологических показателей (абсолютное число лейкоцитов >2000 , гранулоцитов >1000 , тромбоцитов >100 тыс. клеток/мкл.). В случаях отсутствия их улучшения к 20-му дню пациенты получают колониестимулирующие факторы ежедневно до восстановления уровня лейкоцитов и гранулоцитов. Также до начала очередного блока ХТ определяется клиренс по эндогенному креатинину. ЛТ проводится после 4 блоков индукционной ХТ при условии восстановления гематологических показателей и общем статусе пациента по шкале Карновского не менее 70%. Объем облучения сочетает размеры визуализируемой опухоли по данным послеоперационной МРТ и дополнительно + 2 см неизменной мозговой ткани.

Новый метод лечения пациентов с ВЗГ включает сочетанное применение локальной ЛТ на область остаточной опухоли в СОД 55–60 Гр с двумя блоками ХТ:

- 1 блок ХТ (PEV) — 1–5 дни: Цисплатин ($20 \text{ мг/м}^2/\text{день}$), 1-часовая инфузия — 1–5 дни, Этопозид ($100 \text{ мг /м}^2/\text{день}$) 2-часовая инфузия — 1–3 дни, Винкристин ($1,5 \text{ мг/м}^2$) — 5 день, 12,19, 26 дни;
- 2 блок ХТ (PEIV) — на 33-й день: Ифосфамид ($1,5 \text{ г/м}^2/\text{день}$) 1-часовая инфузия — 1–5 дни, Цисплатин ($20 \text{ мг/м}^2/\text{день}$) 1-часовая инфузия — 1–5 дни, Этопозид ($100 \text{ мг /м}^2/\text{день}$) 2-часовая инфузия — 1–3 дни, Винкристин ($1,5 \text{ мг/м}^2$) — день.

Поддерживающая ХТ начинается спустя 6 нед. после окончания ЛТ и состоит из 8 блоков: Ломустин (100 мг/м^2) в 1 день, Винкристин ($1,5 \text{ мг/м}^2$), 1; 8; 15 дни. Каждый блок должен быть начат на 42-й день от начала предыдущего курса при следующих показателях анализа крови: лейкоциты >2000 , гранулоциты >1000 , тромбоциты >100 тыс. клеток/мкл.

Также в послеоперационном ведении пациентов с ВЗГ используется сочетанное применение Темодала и локальной ЛТ. Темодал принимается по следующим схемам:

1) Темодал (75 мг/м^2) в капсулах 1 раз в день в течение 42 дней. После окончания ЛТ, через 1 мес. доза Темодала увеличивается до 150 мг/м^2 внутрь на протяжении 5 дней подряд, каждые 28 дней. Всего пациенты получают 10–12 курсов Темодала.

2) Темодал дается в дозе 200 мг/м^2 в капсулах один раз в день на протяжении 5 дней, каждые 28 дней. Всего пациенты получают 8–10 курсов.

Оценка результатов лечения предусматривает определение исходных и посттерапевтических размеров опухоли, а также показателей выживаемости пациентов. Размер ОГМ обычно определяют на РКТ и/или МРТ по двум взаимно перпендикулярным диаметрам наибольшей площади среза новообразования:

- полный ответ на лечение — это отсутствие ОГМ;
- частичный ответ — уменьшение размеров опухоли на 50% и более;
- прогрессирование болезни — увеличение ее размеров на 25% и более.

Эффективность лечения определяется с помощью уровня ВБП (период от начала терапии до констатации наличия или отсутствия прогрессии заболевания) и ОВ (период от начала терапии до констатации наличия или отсутствия смертельного исхода).