

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОНКОЛОГИИ (NCCN GUIDELINES™)

## Злокачественные опухоли центральной нервной системы

Раздел: Анапластические глиомы / глиобластома  
Принципы лечения опухолей головного мозга

Версия 1.2013

2 0 1 3



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network



Общество  
специалистов  
по опухолям  
ГОЛОВЫ  
и ШЕИ

**Анапластические глиомы / Глиобластома<sup>a</sup>**

**Признаки при лучевых  
методах обследования<sup>b</sup>**

Предположительные  
признаки глиомы  
высокой степени  
злокачественности  
по данным магнитно-  
резонансной  
томографии (МРТ)<sup>c,d</sup>

При возможности  
междисциплинарный  
подход к планированию  
лечения

**Клиническая  
оценка**

Имеется возмож-  
ность выполнить  
максимально без-  
опасную резекцию  
с целью верифика-  
ции образования  
и выполнения  
полной резекции

**Хирургическое  
лечение<sup>e</sup>**

Максимально без-  
опасная резекция  
± кармустиновые  
пластины интраопе-  
рационно (BCNU)<sup>f,g</sup>  
(уровень доказатель-  
ности 2B)

**Результаты гистологического  
исследования**

- Анапластическая олигодендроглиома
- Анапластическая олигоастроцитома
- Анапластическая астроцитома
- Анапластические глиомы

См. «Адьювантные методы лечения» (GLIO-2)

Выполнить макси-  
мально безопас-  
ную резекцию не  
представляется  
возможным

Стереотаксическая  
биопсия  
или  
Открытая биопсия  
или  
Субтотальная резек-  
ция  
(МРТ после резек-  
ции)<sup>h</sup>

Глиобластома<sup>i</sup>

См. «Адьювантные методы лечения» (GLIO-3)

<sup>a</sup> В данный алгоритм включены смешанные анапластические олигоастроцитомы, анапластические астроцитомы, анапластические олигодендроглиомы и другие редко встречающиеся анапластические глиомы.

<sup>b</sup> См. «Принципы визуализации опухолей головного мозга» (BRAIN-A).

<sup>c</sup> Если при проведении МРТ имеются признаки лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), вначале рекомендуется выполнить биопсию.

<sup>d</sup> Следует рассмотреть необходимость междисциплинарного подхода к планированию лечения, особенно в том случае, если патология диагностирована (см. «Принципы лечения опухолей головного мозга» (BRAIN-E)).

<sup>e</sup> См. «Принципы хирургического лечения опухолей головного мозга» (BRAIN-B).

<sup>f</sup> Если результаты исследования биоптата методом замороженных срезов подтверждают наличие высокозлокачественной глиомы.

<sup>g</sup> Лечение с помощью кармустины может оказаться фактором, влияющим на возможность отбора пациентов для некоторых клинических исследований по оценке эффективности адьювантного лечения.

<sup>h</sup> В течение 72 ч после операции необходимо выполнить МРТ.

<sup>i</sup> Сюда также относится глиосаркома.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

**Анапластические глиомы / Глиобластома<sup>a</sup>**

**Результаты  
гистологического  
исследования**

Анапластическая  
олигодендроглиома  
Анапластическая  
олигоастроцитома  
Сочетанная делеция 1p19q

**Адьювантные  
методы лечения**

Фракционная дистанционная лучевая терапия (ЛТ<sup>1</sup>) и химиотерапия по схеме PCV (уровень доказательности 1)<sup>k,l</sup>  
или  
Фракционная дистанционная ЛТ<sup>1</sup> и химиотерапия темозоломидом<sup>k,m</sup>  
или  
Химиотерапия по схеме PCV или темозоломидом<sup>k</sup> (уровень доказательности 2B)

Анапластическая  
олигодендроглиома  
Анапластическая  
олигоастроцитома  
Одноочная делеция 1p19q или  
отсутствие делеций  
Анапластическая астроцитома

Фракционная дистанционная ЛТ<sup>1</sup> (уровень доказательности 1)  
или  
Фракционная дистанционная ЛТ<sup>1</sup> и химиотерапия темозоломидом<sup>k</sup>  
или  
Химиотерапия по схеме PCV или темозоломидом<sup>k</sup>

Анапластические глиомы  
Неудовлетворительное  
состояние (индекс общего  
состояния по шкале  
Карновского (KPS) < 70)

Фракционная дистанционная ЛТ<sup>1</sup> (стандартная или гипофракционная (предпочтительно))  
или  
Химиотерапия по схеме PCV или темозоломидом (уровень доказательности 2B)<sup>k</sup>  
или  
Паллиативное/симптоматическое лечение

**Последующее наблюдение<sup>b</sup>**

МРТ через 2–6 нед после курса ЛТ, затем повторять исследование каждые 2–4 мес в течение 2–3 лет, затем менее часто

См. «Рецидивы»  
(GLIO-4)

<sup>a</sup> В данный алгоритм включены смешанные анапластические олигоастроцитомы, анапластические астроцитомы, анапластические олигодендроглиомы и другие редко встречающиеся анапластические глиомы.

<sup>b</sup> См. «Принципы визуализации опухолей головного мозга» (BRAIN-A).

<sup>c</sup> См. «Принципы лучевой терапии опухолей головного мозга» (BRAIN-C).

<sup>k</sup> См. «Принципы системной терапии при опухолях головного мозга» (BRAIN-D).

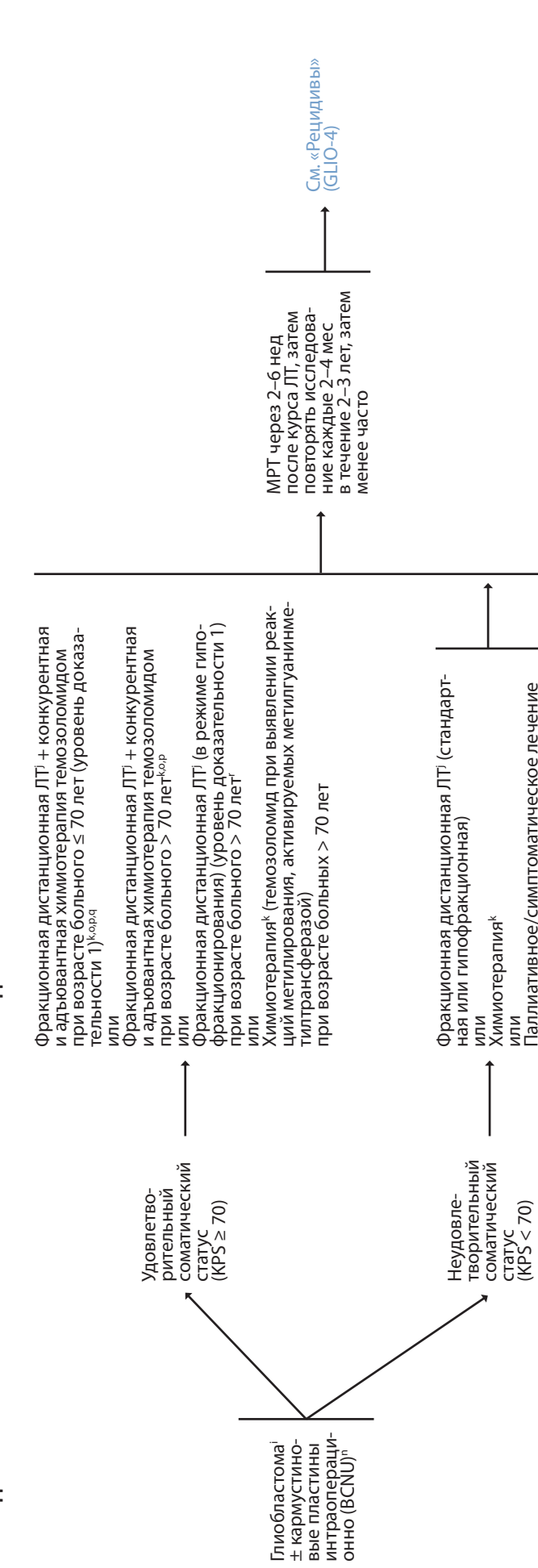
<sup>l</sup> van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. J Clin Oncol 2012; Epub ahead of print.

<sup>m</sup> Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 2009;27:5874-5880.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

**Результаты гистологического исследования**



<sup>a</sup> В данный алгоритм включены смешанные анапластические олигоастроцитомы, анапластические астроцитомы, анапластические олигодендроглиомы и другие редко встречающиеся анапластические глиомы.

<sup>b</sup> См. «Принципы визуализации опухолей головного мозга» (BRAIN-A).

<sup>c</sup> Данный алгоритм также содержит информацию о глиосаркомах.

<sup>d</sup> См. «Принципы лучевой терапии опухолей головного мозга» (BRAIN-C).

<sup>e</sup> См. «Принципы системной терапии при опухолях головного мозга» (BRAIN-D).

<sup>f</sup> Лечение с применением кармустина, повторной ЛТ или многократных курсов предшествующих системных терапий может быть фактором, влияющим на возможность отбора пациентов для некоторых клинических исследований по оценке эффективности адъювантного лечения.

<sup>g</sup> Использование нескольких препаратов может сопровождаться усилением токсического эффекта или появлением радиотерапевтических изменений.

<sup>h</sup> Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:987-996.

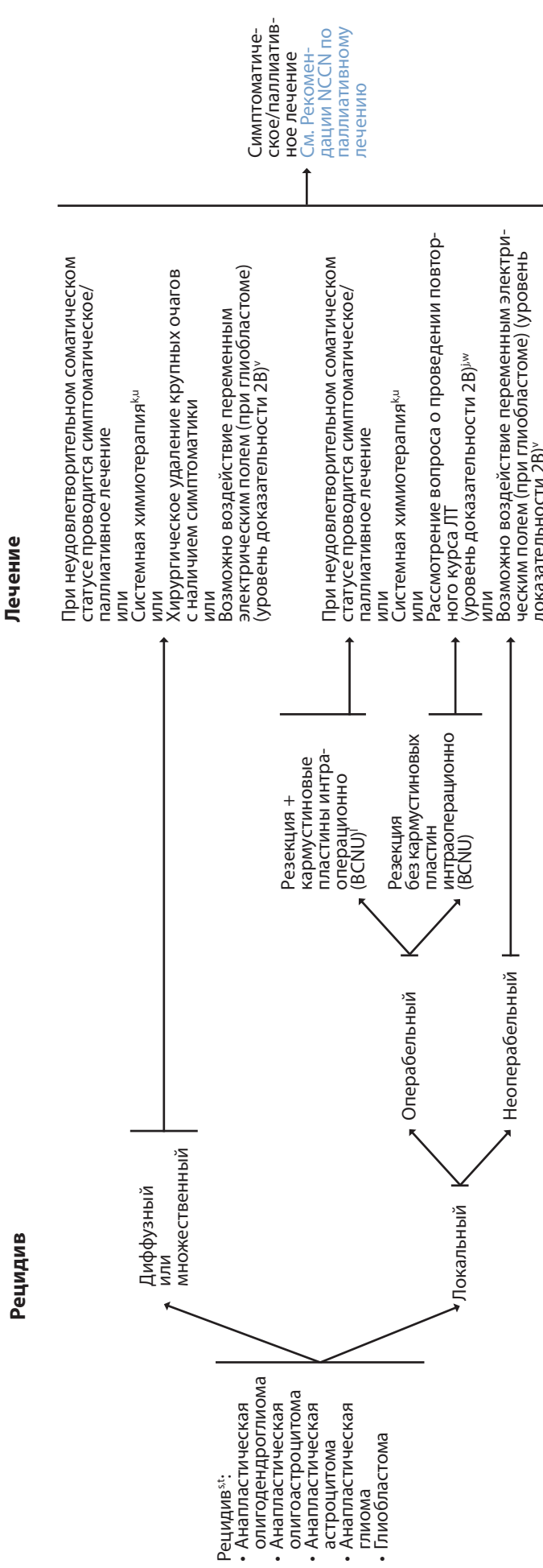
<sup>i</sup> Более 6 мес лечение глиобластом не проводилось. Оптимальная продолжительность лечения анапластических астроцитом не установлена.

<sup>j</sup> Keime-Guibert F, Chinot O, Tailandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. New Eng J Med 2007;356:1527-1535.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

**Анапластические глиомы / Глиобластома<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> В данный алгоритм включены смешанные анапластические олигоастроцитомы, анапластические астроцитомы, анапластические олигодендрogliомы и другие редко встречающиеся анапластические глиомы.

<sup>j</sup> См. «Принципы лучевой терапии опухолей головного мозга» (BRAIN-C).

<sup>k</sup> См. «Принципы системной терапии при опухолях головного мозга» (BRAIN-D).

<sup>n</sup> Лечение с помощью кармустина, повторной ЛТ или множественных сеансов предшествующих системных терапий может быть фактором, влияющим на возможность отбора пациентов для некоторых клинических исследований по оценке эффективности адьювантного лечения.

<sup>s</sup> Для исключения лучевого некроза следует рассмотреть вопрос о проведении МР-спектроскопии, МР-перфузионной оценки или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга.

<sup>t</sup> Через 3 мес после завершения курса лечения с помощью ЛТ и параллельно проводимой химиотерапии темозоломидом с помощью методов нейровизуализации отличить рецидив заболевания от псевдопрогрессии не представляется возможным. При псевдопрогрессии в течение 3 мес после окончания ЛТ следует ожидать стабилизации или улучшения состояния пациента.

<sup>u</sup> Установлено, что анапластические олигодендрogliомы особенно чувствительны к химиотерапии. При данных опухолях целесообразным может оказаться назначение химиотерапии темозоломидом или нитрозомочевинной.

<sup>v</sup> Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. European Journal of Cancer 2012;48:2192-2202.

<sup>w</sup> Особенно при длительном промежутке времени, прошедшем с момента предыдущего курса ЛТ, и/или при хорошем ответе на предшествующую ЛТ.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень Доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Принципы визуализации опухолей головного мозга<sup>1</sup>

- **МРТ<sup>2</sup> головного и спинного мозга (с контрастированием или без)**
  - «Золотой стандарт»
  - Позволяет получать «статические» изображения опухолей
  - Преимущества: позволяет достаточно четко визуализировать границы и очертания опухоли. Опухоли высокой степени злокачественности обычно хорошо накапливают контраст и четко визуализируются, аналогичная ситуация отмечается при лептоменингеальных метастазах. Опухоли низкой степени злокачественности обычно не накапливают контраст
  - Недостатки: невозможность получения изображений при движении, металлические объекты приводят к появлению артефактов на снимках, наличие имплантатов является противопоказанием к проведению МРТ, проведение манипуляции может быть затруднено из-за наличия у больного клаустрофобии
- **Компьютерная томография (КТ) головного и спинного мозга (с контрастированием или без)**
  - Следует применять для диагностики патологий у пациентов, которым противопоказано проведение МРТ
  - Преимущества: наличие имплантатов не является противопоказанием к проведению процедуры, клаустрофобия также не является противопоказанием, процедура выполняется быстрее, чем МРТ
- **МР-спектроскопия: позволяет провести оценку активности метаболитических процессов в опухолях и в неизмененных тканях**
  - Оптимальное применение – дифференциальная диагностика опухолей от лучевых некрозов; методика может быть полезна для установления степени гистологической анаплазии опухоли или для оценки выраженности ответа на лечение
  - Наиболее патологически измененная зона является мишенью для проведения биопсии
  - Недостатки: невозможность оценки состояния опухоли, расположенных в непосредственной близости к сосудам, воздушным полостям и костной ткани. Более длительная процедура по сравнению с МРТ или другими лучевыми методами диагностики
- **МР-перфузионная оценка: позволяет измерить интенсивность кровоснабжения опухоли головного мозга**
  - Метод может быть использован для определения степени гистологической анаплазии опухоли и дифференциальной диагностики опухолей от лучевых некрозов. Область с наибольшей перфузией является наилучшим участком для проведения биопсии
  - Недостатки: невозможность оценки состояния небольших опухолей, опухолей с локализацией в спинном мозге, а также опухолей, расположенных в непосредственной близости к сосудам, воздушным полостям, костной ткани. Более длительная процедура по сравнению с МРТ или другими лучевыми методами диагностики
- **ФДГ-ПЭТ головного мозга: позволяет с помощью радионуклидных препаратов оценить активность метаболитических процессов в опухолях и в неизмененных тканях**
  - Оптимальное применение – дифференциальная диагностика опухоли от лучевых некрозов (имеет некоторые ограничения); методика также может быть полезна для установления степени гистологической анаплазии опухоли или для определения области, где лучше всего проводить биопсию
  - Недостатки: точность при интерпретации снимков, доступность оборудования и изотопов

В данном списке представлены методы визуализации, которые обычно доступны в нейроонкологических лечебных учреждениях и в основном используются для определения тактики лечения. МР-перфузионная оценка и ПЭТ всего тела наиболее часто применяются для дифференциальной диагностики активных опухолей от лучевых некрозов. Установленный патологический процесс кардинальным образом влияет на тактику лечения (например, выносятся решение об отсутствии необходимости в проведении операции или в продолжении эффективного курса терапевтического лечения).

<sup>1</sup> В различных лечебно-исследовательских центрах некоторые из представленных методов визуализации могут отсутствовать.

<sup>2</sup> Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment for high-grade gliomas: Response Assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010;28:1963-1972.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Принципы хирургического лечения опухолей головного мозга

### Основополагающие принципы

- Максимально возможное удаление опухоли
  - Минимальные постоперационные осложнения
  - Точная диагностика
- ### Факторы
- Возраст
  - Общее состояние
  - Возможность снижения выраженности масс-эффекта при проведении оперативного лечения
  - Резектабельность (число новообразований, их локализация; время, прошедшее с момента выполнения последней операции (при рецидиве))
  - Наличие новых опухолей или рецидив ранее леченной опухоли
  - Предполагаемый характер патологии – доброкачественность/злокачественность, вероятность наличия сопутствующих неопухолевых заболеваний, оказывающих влияние на течение основного заболевания

### Методы лечения

- Обширная тотальная резекция (при возможности выполнения)
- Стереотаксическая биопсия
- Открытая биопсия / циторедуктивная операция с последующим наблюдением или адьювантной терапией
- Установка катетера для проведения химиотерапии при наличии показаний (см. примечание **g** в разделе **GLIO-1**)

### Гистологический анализ

- Достаточный объем ткани для патоморфологического и молекулярного исследований
- При возможности следует проводить исследование тканей методом замороженных срезов, что помогает принять интраоперационное решение относительно тактики лечения
- Анализ должен проводиться опытным патоморфологом

- При глиомах и паренхиматозных опухолях головного мозга с целью оценки объема выполненной резекции МРТ следует проводить в течение 24–72 ч после операции.
- Объем резекции следует определять с помощью методов исследования, проводимых в послеоперационном периоде. В дальнейшем он должен использоваться для оценки эффективности послеоперационного терапевтического лечения или степени прогрессии опухолевого процесса.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.  
**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Принципы лучевой терапии опухолей головного мозга

### Глиомы низкой степени злокачественности (стадии I/II)

- Объемы опухоли лучше всего определяются с помощью до- и послеоперационных методов визуализации, обычно с помощью МРТ-оценки макроскопического объема опухоли (GTV) в режимах FLAIR (инверсия-восстановление с подавлением сигнала от воды) и/или T2-измененного сигнала. Суммарная доза облучения на клинический объем мишени (макроскопический объем опухоли плюс отступ от краев опухоли, равный 1–2 см) должна составлять 45–54 Гр (1,8–2,0 Гр за сеанс).
- Эффективность стереотаксической радиохирургии в лечении глиом низкой степени злокачественности не доказана. В ходе I фазы исследований результатов, свидетельствующих о необходимости применения стереотаксической радиохирургии в целях первичного лечения, получено не было.

### Глиомы высокой степени злокачественности (стадии III/IV)

- Объемы опухоли лучше всего определяются с помощью до- и послеоперационных методов визуализации, обычно с помощью режимов усиления T1 или FLAIR/T2. Макроскопический объем опухоли следует увеличить на 2–3 см. Клинический объем мишени равен макроскопическому объему опухоли и 2–3-сантиметровому отступу от краев опухоли (отступ позволяет учесть опухолевый инфильтрат, который зачастую гиподиагностируется). Поля облучения обычно следует суживать по мере приближения к окончанию сеансов лечения.
- Рекомендуемая доза облучения составляет 60 Гр (1,8–2,0 Гр за сеанс). При очень крупных опухолях (глиоматоз) или при астроцитоме III стадии допускается незначительное снижение дозы до 55–57 Гр.
- При ведении пациентов, у которых отмечается плохой соматический статус, и пожилых больных эффективным методом лечения является гипофракционный ускоренный курс ЛТ, цель которого – завершение лечения в течение 3–4 нед. Общая доза облучения колеблется от 40 до 50 Гр.

### Эпендимы

- Ограниченные поля: объемы опухоли лучше всего определяются с помощью до- и послеоперационных методов визуализации, обычно с помощью режимов усиления T1 и/или FLAIR/T2. Анатомические зоны, пораженные опухолью до проведения операции, и послеоперационное изменение сигнала на МРТ, выполненного для определения макроскопического объема опухоли. Суммарная доза облучения на клинический объем мишени (макроскопический объем опухоли плюс отступ от краев опухоли, равный 1–2 см) должна составлять 54–59,4 Гр (1,8–2,0 Гр за сеанс).
- Краниоспинальная зона: при тотальном облучении головного и спинного мозга (до основания дурального мешка) доза облучения должна составлять 36 Гр, по 1,8 Гр за фракцию. После тотального облучения проводится облучение опухолевых очагов спинного мозга с ограниченными полями и дозой, равной 45 Гр. Суммарная доза облучения на первичный опухолевый очаг головного мозга должна составлять 54–59,4 Гр, по 1,8–2,0 Гр за фракцию.

### Медуллобластома взрослых и супратенториальная примитивная нейрэндокринная опухоль

- Стандартный риск рецидива:
  - Стандартная доза: 30–36 Гр – краниоспинальное облучение и повышение дозы облучения на область первичной опухоли до 55,8 Гр с назначением адьювантной химиотерапии
  - Сниженная доза: 23,4 Гр – краниоспинальное облучение и повышение дозы облучения на область первичной опухоли до 55,8 Гр с назначением адьювантной химиотерапии<sup>1</sup>
  - Высокий риск рецидива: 36 Гр с повышением дозы облучения на область первичной опухоли до 55,8 Гр<sup>1</sup>
- **Первичная лимфома ЦНС**
  - В том случае, если пациент проходит курс химиотерапии, тотальное облучение головного мозга (основной метод лечения) может быть временно отложено. У пациентов, у которых был отмечен полный ответ на химиотерапию, общая доза облучения при тотальной ЛТ головного мозга должна составлять не более 24–36 Гр (1,8–2,0 Гр за сеанс). При неполном ответе на химиотерапевтическое лечение доза облучения при тотальной ЛТ головного мозга также должна не превышать вышеуказанные значения, однако в последующем дополнительно проводится облучение ограниченного участка, который имеет явные признаки опухолевого очага, в дозировке 45 Гр.
  - Облучение в более низких дозах сопровождается менее выраженным токсическим действием и может оказаться таким же эффективным, как и вышеуказанные схемы ЛТ.

<sup>1</sup>Схемы лечения базируются только на результатах педиатрических исследований.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.



**Принципы системной терапии опухолей головного и спинного мозга**

- **Инфильтративная супратенториальная астроцитома взрослых низкой степени злокачественности / Инфильтративная супратенториальная олигодендроглиома взрослых низкой степени злокачественности (за исключением пилоидной астроцитомы)**
  - Адьювантное лечение
  - Темозоломид<sup>1-4</sup>
- Рецидив или прогрессирование заболевания, опухоль низкой степени злокачественности:
  - Темозоломид<sup>1-3,5</sup>
  - Нитрозомочевина
  - Комбинированная терапия PCV (ломустин + прокарбазин + винкристин)<sup>6</sup>
  - Схемы лечения на основе препаратов, содержащих платину<sup>7-9</sup>

**Анапластические глиомы**

- Адьювантное лечение
  - Темозоломид или терапия PCV с отсроченной ЛТ<sup>10-12</sup>
  - Конкурентная химиолучевая терапия с использованием темозоломида<sup>1</sup> в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в сутки
- Терапия при рецидиве / терапия отчаяния
  - Темозоломид<sup>4,5,13,14</sup>
  - Нитрозомочевина<sup>15</sup>
  - Комбинированная терапия PCV
  - Бевацизумаб<sup>11,16-18</sup>
  - Бевацизумаб + химиотерапия (иринотекан<sup>19,20</sup>, кармустин/ломустин<sup>21</sup>, темозоломид)<sup>22,23</sup>
  - Иринотекан<sup>22,23</sup>
  - Циклофосфамид (уровень доказательности 2B)<sup>24,25</sup>
  - Схемы лечения на основе препаратов, содержащих платину<sup>с</sup>
  - Этопозид<sup>26</sup>

- **Анапластическая олигоастроцитома / Анапластическая олигодендроглиома**
  - Адьювантное лечение
  - ЛТ и химиотерапия PCV при наличии сочетанной делеции 1p19q (уровень доказательности 1)<sup>27</sup>

**Глиобластома**

- Адьювантное лечение:
  - Конкурентное химиолучевое лечение с использованием темозоломида<sup>1</sup> в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно
  - Темозоломид<sup>1</sup> в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> по 5-дневной схеме каждые 28 дней (после курса ЛТ)
  - Темозоломид<sup>1</sup> в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> по 5-дневной схеме каждые 28 дней
- Терапия при рецидиве / терапия отчаяния
  - Бевацизумаб<sup>11,16,28-30</sup>
  - Бевацизумаб + химиотерапия (иринотекан<sup>29,31</sup>, кармустин/ломустин<sup>21</sup>, темозоломид)
  - Темозоломид<sup>1,5,32</sup>
  - Нитрозомочевина<sup>15</sup>
  - Комбинированная терапия PCV
  - Циклофосфамид (уровень доказательности 2B)<sup>24</sup>
  - Схемы лечения на основе препаратов, содержащих платину<sup>с</sup>

**Внутричерепная эпендимома взрослых (за исключением субэпендимальной и миксопапиллярной эпендимомы)**

- Рецидив
  - Схемы лечения на основе препаратов, содержащих платину<sup>с</sup>: в монорежиме или в комбинации<sup>33</sup>
  - Этопозид
  - Нитрозомочевина<sup>33</sup>
  - Бевацизумаб<sup>11</sup>

\* Для пациентов, которые ранее не получали лечение.

<sup>а</sup> Схемы лечения на основе препаратов, содержащих платину, включают в себя такие препараты, как цисплатин или карбоплатин.

<sup>††</sup> Прекращение терапии бевацизумабом после прогрессирования заболевания может сопровождаться быстрым появлением неврологических нарушений; в таких случаях терапия может быть продолжена.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Литература

- 1 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-996.
- 2 Pouratian N, Gasco J, Sherman JH, Shaffrey ME, Schiff D. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *J Neurooncol* 2007;82:281-288.
- 3 Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res*. 2009;15:330-337.
- 4 Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2007;110:1542-1550.
- 5 Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the "rescue" approach. *Cancer*. 2008;113:2152-2157.
- 6 Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;63:904-906.
- 7 Massimino M, Spreafico F, Riva D, et al. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J Neurooncol*. 2010.
- 8 Moghrabi A, Friedman HS, Ashley DM, et al. Phase II study of carboplatin (CBDCA) in progressive low-grade gliomas. *Neurosurg Focus*. 1998;4:e3.
- 9 Brandes AA, Basso U, Vastola F, et al. Carboplatin and teniposide as third-line chemotherapy in patients with recurrent oligodendroglioma or oligoastrocytoma: a phase II study. *Ann Oncol* 2003;14:1727-1731.
- 10 Mikkelsen T, Doyle T, Anderson J, et al. Temozolomide single-agent chemotherapy for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma. *J Neurooncol* 2009;92:57-63.
- 11 Taliensky-Aronov A, Bokstein F, Lavon I, Siegal T. Temozolomide treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas: a clinical efficacy trial. *J Neurooncol* 2006;79:153-157.
- 12 Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-5880.
- 13 Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group*. *J Clin Oncol* 1999;17:2762-2771.
- 14 Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28:2051-2057.
- 15 Wick W, Puduvail V, Chamberlain C, et al. Phase III Study of Enzastaurin Compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Onc* 2010;29:1168-1174.
- 16 Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008;70:779-787.
- 17 Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. *Cancer* 2009;115:1734-1743.
- 18 Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol* 2009;91:359-367.
- 19 Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology* 2009;72:1601-1606.
- 20 Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-1259.
- 21 Soffietti R, Ruda R, Trevisan E, et al. Phase II study of bevacizumab and nitrosourea in patients with recurrent malignant glioma: A multicenter Italian study [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 155):2012.
- 22 Chamberlain MC, Wei-Tsao DD, Blumenthal DT, Glantz MJ. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent temozolomide-refractory anaplastic astrocytoma. *Cancer* 2008;112:2038-2045.
- 23 Chamberlain MC. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent oligodendrogliomas. *J Neurooncol* 2002;59:157-163.
- 24 Chamberlain MC, Tsao-Wei D. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. *Cancer* 2004;100:1213-1220.
- 25 Chamberlain MC, Tsao-Wei D, Groshen S. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent temozolomide-refractory anaplastic astrocytoma. *Cancer* 2006;106:172-179.
- 26 Fulton D, Urtauson R, Forsyth P. Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 1996;27:149-155.
- 27 van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2012; Epub ahead of print.
- 28 Cloughesy T, Prados MD, Mikkelsen T. A phase 2 randomized non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab alone or in combination with irinotecan on 6-month progression free survival in recurrent refractory glioblastoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):2010b.
- 29 Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740.
- 30 Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745.
- 31 Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722-4729.
- 32 Yung WK, Albricht RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588-593.
- 33 Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, et al. Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J Neurooncol* 1999;45:61-67.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Принципы лечения опухолей головного мозга

### Общая информация

- Если у пациента диагностирована опухоль головного, спинного мозга или вспомогательных структур ЦНС, то такого больного следует направить к врачам, специализирующимся на диагностике и лечении данных патологий<sup>1</sup>. Пациенту возможно (и следует) оказывать медицинские услуги, к которым могут относиться процедуры или лечебные манипуляции, наилучшим образом выполняющиеся специалистами различных профилей. Решение об оказании медицинской помощи следует принимать совместно с пациентом и лицами, осуществляющими уход за больным, при этом следует в доступной, культурной, педагогической форме излагать смысл предлагаемой манипуляции.

### Многопрофильный уход

- За период лечения большинство пациентов осматривается врачами разных специальностей. Если возможно, больной осматривается бригадой специалистов по опухолям головного мозга или специалистами многопрофильных клинических центров, нейроонкологами и, при возможности, специалистами смежных профилей (физioterapeвтами, специалистами по профессиональной переподготовке, социальными работниками, психологами), которые составляют единый план лечения и реабилитации больного. Если лечение больного проводится на базе однопрофильной клиники или института, возникает необходимость в тесном и регулярном сотрудничестве с другими специалистами.
- Важно, чтобы во время лечения пациент и члены его семьи знали функции каждого специалиста из бригады, которая осуществляет уход за пациентом. На раннем этапе лечения следует представить больному специалиста, с которым он будет постоянно контактировать и у которого он сможет консультироваться в период послепольничного лечения и наблюдения. При необходимости этот врач будет направлять больного на консультацию к подходящему специалисту.
- Одобряется предложение пациентам участвовать в клинических исследованиях. Врачи должны проинформировать пациента о клинических исследованиях, проходящих на локальном, региональном и федеральном уровне, преимуществах и недостатках участия в них. Поощряется участие центров, занимающихся лечением пациентов с нейроонкологическими состояниями, в крупных совместных исследованиях, так как это расширяет возможности участия больных в локальных исследованиях.
- При лечении пациента следует помнить, что качество его жизни является приоритетным и именно оно должно определять все принимаемые клинические решения. Хотя эффективность терапии оценивается на основании изменений при анализе изображений, полученных с помощью методов визуализации, другие показатели успешности лечения, такие как общее состояние больного, его способность выполнять повседневные действия, степень его взаимодействия с обществом и семьей, аппетит и режим питания, выраженность болевого синдрома, отдаленные последствия лечения и психологическое состояние, также следует учитывать.
- Пациенты должны быть проинформированы о вероятности проявления псевдопрогрессии, частоте ее развития и исследованиях, необходимых при ее обнаружении. При наличии клинических показаний может потребоваться тщательное динамическое наблюдение с использованием визуализационных методов, таких как МР-спектроскопия, ПЭТ/КТ, также может потребоваться повторное хирургическое лечение.

<sup>1</sup> В зависимости от местных особенностей и доступности специалистов в качестве указанного эксперта может выступать нейрохирург, невролог, химиотерапевт или лучевой терапевт.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Принципы лечения опухолей головного мозга

### Терапевтическое лечение

#### 1. Кортикостероиды

- При лечении пациента с помощью кортикостероидов следует тщательно следить за его состоянием. Если у больного наблюдается бессимптомное течение заболевания, стероиды можно не назначать. В том случае, если на снимках, полученных с помощью методов визуализации, у больного отмечается выраженный отек, необходимо провести тщательный детальный опрос пациента с целью выявления характерной симптоматики, которая может быть слабовыраженной. В целом, рекомендуется использовать минимальные дозы кортикостероидов в кратчайшие сроки<sup>2</sup>. Во всех возможных случаях рекомендуется постепенно снижать дозу используемых стероидных препаратов. Пациенты с выраженным масс-эффектом должны получать кортикостероиды в течение как минимум 24 ч до проведения ЛТ. Пациенты с высоким риском развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (пациенты в периоперационном периоде, больные с язвами / желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты или антикоагулянты) должны получать блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы. Следует следить за состоянием пациентов, для того чтобы не пропустить возможные побочные эффекты терапии кортикостероидами<sup>3</sup>.

#### 2. Противозлеплетические препараты

- Эпилептические припадки достаточно часто отмечаются у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга. Несмотря на это, исследования показали, что старые, «традиционные» противозлеплетические препараты, включая фенитоин, фенобарбитал и вальпроевую кислоту, применяемые для профилактики припадков у пациентов, у которых они ранее не отмечались, или у больных, которым планируется выполнение нейрохирургических манипуляций, являются неэффективными и не рекомендуются к использованию. Систематические исследования нового поколения (леветирацетам, топирамат, ламотриджин, прегабалин) на сегодняшний день не проводились. Профилактика эпилептических припадков не рекомендуется в качестве компонента стандартной схемы лечения пациентов, у которых отсутствует симптоматика; однако вопрос назначения противозлеплетических препаратов должен решаться в мультидисциплинарном периоде.
- Многие противозлеплетические препараты оказывают выраженное воздействие на цитохром P450 и могут влиять на метаболизм различных препаратов (ирригацион, гевитиниб, эрлотиниб, темсиролимус и др.). При возможности следует избегать назначения данных цитохромстимулирующих противозлеплетических препаратов (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и назначать противозлеплетические средства, которые не стимулируют цитохром P450 (леветирацетам, топирамат, вальпроевая кислота). Поскольку возможны побочные эффекты, следует осуществлять постоянный мониторинг состояния пациентов, получающих противозлеплетические препараты и химиотерапевтические средства.

#### 3. Эндокринные нарушения

- Эндокринопатии часто встречаются у пациентов с опухолями головного мозга. Они могут возникать вследствие применения стероидных препаратов, проведения оперативных вмешательств и назначения некоторых терапевтических схем. Пациенты, у которых отмечается неудовлетворительное общее состояние или имеется ощущение ухудшения качества жизни, должны быть обследованы не только на предмет патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников, но и на предмет нарушения функции щитовидной железы и гонад.

#### 4. Утомляемость (также см. Рекомендации NCCN по поводу лечения утомляемости, вызванной наличием злокачественных новообразований)

- Пациенты с опухолями головного мозга часто предъявляют жалобы на повышенную утомляемость. Слабость может быть выраженной, персистирующей, может приводить к смене настроения. При этом ее выраженность может не зависеть от степени или длительности физической активности. Для выявления причин развития слабости следует провести скрининговые исследования, после чего пациента можно будет обучить навыкам рационального использования своей энергии и планирования личного времени. Эффективным методом лечения пациентов с хорошим общим состоянием могут оказаться физические упражнения с умеренной нагрузкой, выполняемые пациентом под контролем специалиста. Вследствие недостаточного количества данных оценить эффективность стимуляторов ЦНС не представляется возможным. Эти препараты не рекомендуются для рутинного применения.

<sup>2</sup> Подозрение на лимфому ЦНС является исключением из правил. При возможности не следует назначать стероидные препараты до проведения биопсии (см. PCNS-1) (терапия стероидами снижает вероятность постановки диагноза).

<sup>3</sup> Рефрактерная гипергликемия, кожные изменения, зрительные нарушения, задержка жидкости и миопатия. При появлении какой-либо из вышеуказанных патологий следует рассмотреть возможность паллиативного лечения данной патологии и оценить дозировку назначенных стероидных препаратов (возможно, она может быть снижена в целях уменьшения выраженности этих побочных эффектов).

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Рекомендации NCCN

### Основное и адъювантное лечение

При возможности рекомендуется проводить максимально безопасную резекцию инфильтративных астроцитом и олигодендроглиом; радикальность резекции следует оценивать через 72 ч после операции с помощью МРТ в T2-взвешенном режиме и в режиме FLAIR. Если опухоль имеет пулы клеток, соответствующих олигодендроглиоме, необходимо провести исследование на предмет выявления 1p19q делеции. Наличие делеции является прогностически благоприятным фактором. Некоторым группам больных показано лишь динамическое наблюдение. На сегодняшний день специалисты NCCN также обсуждают роль генов, кодирующих изоцитратдегидрогеназу 1-го или 2-го типа (IDH1, IDH2), в развитии глиом низкой степени злокачественности. Мутации этих генов часто выявляются у пациентов и рассматриваются в качестве маркеров благоприятного прогноза<sup>1</sup>. Тем не менее определение мутаций IDH-генов не рекомендуется выполнять в качестве рутинного метода обследования, так как результаты исследования на сегодняшний день не влияют на тактику лечения.

Критериями низкого риска при глиомах низкой степени злокачественности являются: возраст ≤ 40 лет, индекс соматического статуса по шкале Карновского ≥ 70, отсутствие неврологического дефицита или слабо выраженный неврологический дефицит, олигодендроглиома или смешанная олигоастроцитома, размеры опухолевого очага < 6 см, наличие сочетанной делеции 1p19q, наличие мутации гена IDH1 или IDH2. Пациенты относятся к группе высокого риска при наличии не менее 3 из перечисленных критериев: возраст > 40 лет, индекс соматического статуса по шкале Карновского < 70, размеры опухолевого очага > 6 см, опухоль прорастает на противоположную половину мозга, наличие неврологического дефицита средней и высокой степени выраженности в предоперационном периоде, наличие только одной делеции 1p или 19q или отсутствие делеций, немутантный тип гена IDH1 или IDH2. Если удалось полностью удалить опухолевый очаг, то за пациентами из группы низкого риска можно установить наблюдение без проведения адъювантной терапии. Тем не менее наблюдение должно быть тщательным и динамическим, так как в последующем более чем у половины этих пациентов отмечается прогрессирование заболевания<sup>2</sup>. У пациентов из группы высокого риска с глиомами низкой степени злокачественности заболевание может характеризоваться агрессивным течением, поэтому данная группа больных нуждается в адъювантной ТТ или химиотерапии (уровень доказательности 2В для химиотерапии).

Пациенты, которым была выполнена только стереотаксическая биопсия, открытая биопсия или субтотальная резекция опухоли, должны незамедлительно получить фракционную дистанционную ТТ или химиотерапию (уровень доказательности 2В); это особенно важно при некупируемых или прогрессирующих симптомах. ТТ может сопровождаться нейротоксическим эффектом<sup>3</sup>, поэтому при наличии бессимптомных резидуальных опухолей или стабилизации симптомов возможно динамическое наблюдение до момента прогрессирования заболевания. Каждые 3–6 мес в течение первых 5 лет, а затем 1 раз в год пациентам должна выполняться МРТ.

### Рецидив

При рецидиве рекомендуется хирургическое лечение с последующей химиотерапией, если ранее уже выполнялась дистанционная ТТ в режиме фракционирования. При прогрессировании заболевания после химиотерапии возможны следующие варианты: 1) назначение другой химиотерапевтической схемы, 2) назначение повторного курса ТТ и 3) оказание паллиативного / наиболее целесообразного поддерживающего лечения. Повторный курс ТТ возможен, если с момента первого курса лечения до момента возникновения рецидива прошло более 2 лет, опухоль локализуется за пределами зоны первичного облучения или рецидивный очаг имеет небольшие размеры и удобно расположен. Если пациент ранее не получал ТТ, вначале рекомендуется выполнить хирургическое лечение при наличии операбельного процесса. В дальнейшем при прогрессировании заболевания можно назначить ТТ или химиотерапию (уровень доказательности 2В для химиотерапии).

## Анапластические глиомы и глиобластомы

Анапластические астроцитомы (стадия III) и глиобластомы (астроцитомы стадии IV) являются наиболее часто встречаемыми первичными опухолями головного мозга у взрослых; они составляют 7% и 54% от всех глиом соответственно<sup>4</sup>. Из всех опухолей головного мозга глиобластома характеризуется наиболее низким показателем выживаемости; лишь треть пациентов проживает 1 год после постановки диагноза, а 5-летняя выживаемость составляет менее 5%. Пятилетняя выживаемость при анапластической астроцитоме равняется 27%. Исследование, в котором участвовали 1578 пациентов, показало, что наиболее значимыми прогностическими факторами являются гистологический диагноз, возраст и соматический статус больного<sup>5</sup>.

Астроцитомы высокой степени злокачественности диффузно прорастают в окружающие ткани и зачастую проникают через мозолистое тело в контралатеральную половину мозга. У пациентов с этими новообразованиями часто отмечаются симптомы повышенного внутричерепного давления, эпилептические припадки или локальные неврологические изменения, выраженность которых зависит от размеров и локализации опухоли, а также от степени перитуморального отека. При данных опухолях обычно не возникает кровотечения или кальцификатов, однако при использовании методов визуализации отмечается существенный отек и масс-эффект, а также усиление тени опухоли после внутривенного контрастирования. В перитуморальном отеке могут присутствовать опухолевые клетки, которые обуславливают наличие изменений в T2-взвешенном режиме при выполнении МРТ. В результате этого опухоль с перитуморальным отеком является мишенью для ЛТ.

Так как степень усиления при контрастировании и распространенность контраста, выраженность отека и масс-эффект в большей степени определяются целостностью гематоэнцефалического барьера, чем изменениями размеров опухоли, то оценить результаты терапии с помощью КТ или МРТ достаточно сложно. При этом другие факторы, усиливающие степень дисфункции гематоэнцефалического барьера (оперативное вмешательство, ЛТ, снижение дозы кортикостероидов), за счет увеличения степени контрастирования, появления изменений в T2-взвешенном режиме и увеличения выраженности масс-эффекта могут симулировать прогрессирование опухолевого процесса.

Анапластические олигодендроглиомы являются относительно редкими опухолями; они характеризуются высокой насыщенностью клетками, ядерным плеоморфизмом, частыми митозами, эндотелиальной пролиферацией и наличием некрозов. При патоморфологическом исследовании эти опухоли напоминают мультиформную глиобластому, однако в анапластических олигодендроглиомах имеются делеции 1p и 19q аллелей<sup>6</sup>. Прогноз при анапластических олигодендроглиомах намного лучше, чем при анапластических астроцитомах и глиобластомах, что объясняется высокой чувствительностью анапластических олигодендроглиом к химиотерапии<sup>7</sup>. Пятилетняя выживаемость составляет 50 %<sup>4</sup>.

## Обзор лечения

### Хирургическое лечение

Целями оперативного вмешательства являются постановка окончательного диагноза, снижение выраженности симптомов, возникающих на фоне повышенного внутричерепного давления или компрессии тканей, повышение выживаемости и снижение потребности в использовании кортикостероидов. В ходе проспективного исследования, в котором участвовали пациенты со злокачественной глиомой (n = 565), было установлено, что расширенное оперативное вмешательство по отношению к стандартной операции приводит к значительному улучшению выживаемости (p < 0,0001)<sup>8</sup>. Результаты ретроспективных исследований также указывают на то, что объем резекции влияет на выживаемость пациентов (чем радикальнее резекция, тем выше выживаемость), при этом обширная резекция особенно эффективна при лечении пациентов с хорошим соматическим статусом<sup>9-11</sup>. К сожалению, астроцитомы высокой степени злокачественности обладают инфильтративным ростом, из-за чего полное удаление опухоли зачастую бывает затруднительным. С другой стороны, радикальная резекция часто выполняется при олигодендроглиомах, так как большинство из них развиваются в лобных долях и зачастую имеют четкие границы.

К сожалению, глиобластомы рецидивируют практически в 100 % случаев. В определенной группе больных повторная операция может улучшить исход заболевания<sup>12</sup>. Согласно исследованию, проведенному Park et al.<sup>13</sup>, неудовлетворительные результаты повторной резекции ассоциированы с прорастанием опухоли в важные анатомические зоны головного мозга, низким индексом соматического статуса по шкале Карновского и большим объемом опухолевой ткани.

### Лучевая терапия

Фракционная дистанционная ЛТ является стандартным терапевтическим методом лечения пациентов с астроцитомами высокой степени злокачественности, перенесших оперативное вмешательство. Рекомендации о необходимости применения ЛТ основаны на результатах 2 рандомизированных исследований, проведенных в 1970-х годах и свидетельствовавших об увеличении выживаемости на фоне ЛТ. Walker et al.<sup>14</sup> сравнили эффективность послеоперационной поддерживающей терапии, кармустина (BCNU), ЛТ и ЛТ в сочетании с кармусти-

ном при лечении 303 пациентов. Средние показатели выживаемости составили 14 нед, 18,5 нед, 35 нед и 34,5 нед соответственно. В другом исследовании, в котором участвовали 118 пациентов, также было выявлено положительное влияние адъювантной ЛТ на средние показатели выживаемости (при проведении ЛТ выживаемость составила 10,8 мес, а без ЛТ – 5,2 мес)<sup>15</sup>. Стандартная суммарная доза составляет 60 Гр, а разовые дозы – 1,8–2,0 Гр. При лечении пожилых пациентов эффективно использование ЛТ в сниженной дозе (суммарная доза облучения – 40–50 Гр)<sup>16,17</sup>.

Радиологическая онкологическая группа (RTOG) провела рандомизированное исследование, в ходе которого изучалась эффективность традиционной ЛТ с суммарной дозой облучения 60 Гр в сочетании с кармустином и эффективность кармустина, применяемого после радиохиргического лечения (15–24 Гр). В исследовании участвовали пациенты с мультиформной глиобластомой, размер которой был не более 4 см<sup>18</sup>. Однако результаты оказались неутешительными: использование стереотаксических радиохиргических методик не привело к снижению частоты локального рецидивирования опухоли и не увеличивало показатель выживаемости. В аналогичном исследовании пациенты, проходившие курс наружной дистанционной ЛТ с суммарной дозой облучения 50 Гр, были рандомизированы на 2 группы. Одной из групп была произведена имплантация радиоактивных зерен I-125 (доза облучения 60 Гр), а второй нет. В результате каких-либо различий в показателях выживаемости между группами выявлено не было<sup>19</sup>.

#### **Химиотерапия / системная терапия**

Химиотерапия считалась крайне необходимым методом лечения пациентов с впервые диагностированными глиомами высокой степени злокачественности, однако в последнее время данная концепция начала меняться. Ранее в большинстве случаев изучались химиотерапевтические схемы с использованием нитрозомочевины. Медицинский исследовательский совет опубликовал результаты крупнейшего рандомизированного исследования, в ходе которого изучалась эффективность адъювантной химиотерапии глиом высокой степени злокачественности<sup>20</sup>. В ходе этого исследования 674 пациента были рандомизированы на группы: одной из групп была назначена только ЛТ, а другой группе – ЛТ в сочетании с химиотерапевтической схемой PCV. Различий в показателях вы-

живаемости между группами выявлено не было (даже в случае анапластических астроцитом).

Противоположные результаты были получены в ходе проведения 2 метаанализов, в которые были включены данные из исследований, проводимых с участием пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. В ходе них было установлено, что при назначении химиотерапии в сочетании с послеоперационной ЛТ показатель выживаемости немного превышает таковой при использовании только ЛТ<sup>21,22</sup>. В частности, при метаанализе результатов, полученных в ходе 12 исследований, в которых участвовали около 3000 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (исследование проводилось специалистами организации Glioma Meta-Analysis Trialists Group), было установлено, что при сочетании химиотерапии с послеоперационной ЛТ показатель выживаемости увеличивается с 40 до 46 %, а средняя продолжительность жизни возрастает на 2 мес (относительный риск (HR) = 0,85; 95 % доверительный интервал (CI) 0,78–0,91;  $p < 0,0001$ )<sup>21</sup>. До этого команда ученых под руководством Fine проанализировала результаты 16 рандомизированных контролируемых исследований, и также выявила увеличение однолетней и 2-летней выживаемости на 10 % и 9 % соответственно<sup>22</sup>.

Wick et al.<sup>23</sup> провели III фазу исследования, в ходе которой у 318 пациентов с анапластическими глиомами изучалась эффективность последовательной радиохимиотерапии. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1) ЛТ; 2) химиотерапия по схеме PCV; 3) темозоломид. При прогрессировании заболевания пациентам 1-й группы дополнительно назначали химиотерапию по схеме PCV или темозоломидом; а большим 2-й и 3-й группы проводили ЛТ. Во всех 3 группах наблюдалась примерно одинаковая продолжительность периода до прогрессирования заболевания и одинаковая выживаемость. Некоторые специалисты, проводившие исследование, считают, что пациенты с анапластическими глиомами должны получать комбинированную химиолучевую терапию (уровень доказательности 3). На сегодняшний день отсутствуют какие-либо публикации по сравнению эффективности темозоломида и нитрозомочевины при проведении послеоперационной терапии пациентам с впервые диагностированной анапластической астроцитомой. Данное исследование сейчас проводится в рамках программы RTOG 9813. В другом текущем исследовании RTOG 9402 сравнивается эффективность ЛТ в монорежиме и эффективность

химиотерапии по схеме PCV, проводимой после ЛТ, у пациентов с анапластическими олигодендроглиомами, характеризующимися наличием сочетанной делеции 1p19q.

Ученые также провели оценку эффективности препаратов при других способах введения. При местном использовании кармустина (BCNU), который в форме биологически рассасывающегося полимера (в виде пластины) был интраоперационно размещен на дне раны, отмечалось статистически значимое улучшение показателя выживаемости у пациентов с рецидивирующими глиомами высокой степени злокачественности (31 нед по сравнению с 23 нед; HR = 0,67;  $p = 0,006$ )<sup>24</sup>. На основании результатов данного исследования кармустин был одобрен FDA в качестве местнодействующего средства для лечения злокачественных глиом. В ходе III фазы плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие 32 пациента со злокачественными глиомами, было установлено статистически значимое удлинение продолжительности жизни пациентов, если назначаемый в качестве начальной терапии полимер BCNU для местного применения использовался в сочетании с ЛТ<sup>25</sup>. В ходе III фазы более крупного исследования, в котором принимали участие пациенты ( $n = 240$ ) с первыми диагностическими злокачественными глиомами, было также установлено статистически значимое увеличение показателя медианы выживаемости с 11,6 мес в группе, где использовалось плацебо, до 13,9 мес в группе, где использовался кармустин (BCNU)<sup>26</sup>. Положительный эффект от кармустина сохранялся также через 2 и 3 года после имплантации пластины<sup>27</sup>. На основании результатов данных исследований FDA расширило показания к применению полимерных пластин, содержащих кармустин: было разрешено назначать их в качестве первичной терапии злокачественных глиом. Врачи и пациенты должны быть осведомлены о том, что кармустин может взаимодействовать с другими препаратами, в результате чего может усиливаться его токсический эффект (см. ниже). Из-за имплантации пластин кармустина пациентам может быть отказано в участии в других клинических исследованиях, изучающих другую адьювантную терапию.

На сегодняшний день рассматривается вопрос включения темозоломида (алкилирующий препарат) в стандарты лечения глиобластом у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом, получающих курс адьювантной ЛТ без местного введения кармустина. Stupp et al.<sup>28</sup> провели III фазу рандомизированного исследования,

в ходе которой была произведена оценка эффективности темозоломида при лечении пациентов с глиобластомой. В исследовании принимали участие 573 пациента, возраст которых не превышал 70 лет, а общее состояние по критериям ВОЗ равнялось 2 и менее баллов. Пациентам было назначено лечение в виде: 1) темозоломида (ежедневно) в сочетании с послеоперационной ЛТ (после ЛТ назначалось 6 циклов адьювантного темозоломида или 2) только ЛТ. К побочным эффектам использования темозоломида относятся облысение, тошнота, рвота, головные боли, утомляемость и анорексия. При применении темозоломида в сочетании с ЛТ из-за риска развития лимфоцитопении и оппортунистических инфекций необходимо проводить профилактику возникновения пневмонии, вызываемой *Pneumocystis carinii*. В группе, где ЛТ сочеталась с применением темозоломида, отмечалось статистически значимое увеличение средней выживаемости (14,6 против 12,1 мес) и 2-летней выживаемости (26,5 против 10,4 %) по сравнению с группой, где была назначена только ЛТ. Окончательный анализ 5-летней выживаемости также свидетельствовал о целесообразности назначения темозоломида (5-летняя выживаемость равнялась 10 % по сравнению с 2 %)<sup>29</sup>. Однако дизайн исследования не позволил определить, что именно повлияло на изменения показателя выживаемости: темозоломид, назначаемый во время проведения ЛТ, темозоломид, назначаемый после проведения ЛТ, или эффект был обусловлен использованием препарата как до, так и после ЛТ. В данном исследовании темозоломид применялся следующим образом: ежедневно в дозировке 75 мг/м<sup>2</sup> одновременно с послеоперационной ЛТ, затем после ЛТ в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> в сутки в течение 5 дней через каждые 28 дней. Альтернативные схемы (использование препарата ежедневно в течение 21 дня через каждые 28 дней с момента начала проведения химиотерапевтической схемы; или ежедневное применение препарата в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>) изучались в ходе II фазы исследования у пациентов с первыми диагностированной глиобластомой<sup>30</sup>. Сравнение эффективности схем (ежедневное использование препарата в течение 21 дня через каждые 28 дней с момента начала проведения химиотерапевтической схемы против ежедневного использования препарата в течение 5 дней через каждые 28 дней с момента начала проведения химиотерапевтической схемы) было выполнено в исследовании RTOG 0525. Полученные результаты еще не были опубликованы.

Учеными поднимались вопросы безопасности применения темозоломида в качестве адьювантного лечения пациентов с имплантированными пластинами кармустина. Тем не менее результаты последних исследований свидетельствуют



ют о безопасности использования темозоломида в сочетании с ЛТ в данной группе пациентов<sup>31,33</sup>. В ходе небольших исследований также была выявлена целесообразность применения темозоломида в сочетании с адьювантной ЛТ при лечении пациентов > 70 лет с хорошим соматическим статусом, несмотря на их пожилую возраст<sup>34,35</sup>. При лечении ослабленных больных возможно использование темозоломида в качестве монотерапии. Ретроспективный анализ больных в возрасте 70 лет и старше со средним значением по шкале Карновского 70 не выявил различий в выживаемости между теми, кто получал лучевую терапию и темозоломид<sup>36</sup>. Учитывая высокую склонность пожилых пациентов к развитию нейротоксического эффекта на фоне ЛТ, особенно при неудовлетворительном соматическом статусе, химиотерапия в качестве единственного метода лечения является целесообразной.

Результаты исследований свидетельствуют в пользу того, что определение уровня MGMT (O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) можно использовать с целью прогноза эффективности применения адьювантного темозоломида в качестве адьювантного лечения<sup>37</sup>. MGMT (фермент, устраняющий повреждения ДНК) может вызывать резистентность опухолей к ДНК-алкилирующим препаратам. В олигодендроглиомах часто отмечается гиперметилирование и низкий уровень экспрессии MGMT, что может объяснять их высокую чувствительность к химиотерапии<sup>38</sup>.

К сожалению, существующие на данный момент химиотерапевтические препараты не приводят к 100 % излечению. У пациентов со злокачественными глиомами в конце концов возникают рецидивы или отмечается прогрессирование заболевания. Помимо темозоломида<sup>39,40,41</sup> и нитрозомочевин<sup>2,4,42</sup>, также можно использовать резервные препараты или препараты 2-й линии, к которым относятся циклофосфамид<sup>44</sup>, платиносодержащие препараты<sup>45</sup> или схема РСУ<sup>43</sup>. Для лечения анапластических глиом также рекомендованы такие препараты, как иринотекан<sup>46</sup> и этопозид<sup>47</sup>.

В 2009 г. на основании результатов II фазы исследований был одобрен к применению антиангиогенный препарат бевацизумаб у больных с рецидивом глиобластомы. В исследовании AVF 3708g 167 пациентов были рандомизированы на группы, которые получали бевацизумаб в монорежиме или в сочетании с иринотеканом. Согласно результатам МРТ объективный ответ на лечение бевацизумабом в монорежиме был отмечен в 28 % случаев, а при сочетании препаратов – в 38 %

случаев<sup>48</sup>. Медиана выживаемости равнялась 9 мес; аналогичный показатель был получен во II фазе ранее проведенного исследования<sup>49</sup>. Согласно результатам другого исследования (NCI 06-C-0064E), в котором участвовали 48 пациентов, ранее получавших лечение, медиана выживаемости составляла 31 нед<sup>50</sup>. Бевацизумаб в монорежиме или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами также эффективен при анапластических глиомах<sup>51,56</sup>. Однако несмотря на свою эффективность, препарат может быть причиной развития ряда серьезных побочных эффектов, включая артериальную гипертензию, снижение эффективности репаративных процессов, перфорацию толстой кишки и тромбоемболию.

## Рекомендации NCCN

### Основное лечение

При поступлении пациента с клинической картиной и радиологическими признаками глиомы высокой степени злокачественности рекомендуется нейрохирургическое лечение с выполнением максимально возможной и безопасной резекции опухолевой ткани. При возможности рекомендуется произвести обширное полное удаление опухоли. Исключением является наличие признаков, свидетельствующих в пользу лимфомы ЦНС; в данном случае вначале следует провести биопсию, от результатов которой будет зависеть тактика лечения. При гистологическом (в ходе исследования биоптата методом замороженных срезов) подтверждении наличия глиомы высокой степени злокачественности рекомендуется лечение с помощью кармустиновых пластин (BCNU) (уровень доказательности 2B). Объем выполненной циторедукции следует уточнять с помощью МРТ с контрастированием и без контрастирования не позднее чем через 72 ч после оперативного вмешательства. Если полное удаление опухоли сопряжено с повышенным риском, для установления точного диагноза следует провести стереотаксическую или открытую биопсию или субтотальную резекцию образования. После установления диагноза необходим консилиум с участием различных специалистов.

### Адьювантная терапия

После хирургического лечения выбор адьювантной терапии зависит от гистологии опухоли и соматического статуса пациента. При анапластических глиомах стандартом лечения пациентов с удовлетворительным соматическим статусом, определенным по шкале Карновского ( $\geq 70$  баллов), является дистанционная ЛТ

в режиме фракционирования; однако при наличии сочетанных делеций 1p19q аллелей возможно проведение химиотерапии. Мнения относительно химиолучевой терапии, применяемой вне исследовательской программы, противоречивы (уровень доказательности 3). При неудовлетворительном соматическом статусе (индекс Карновского < 70) может быть назначена ЛТ, химиотерапия (уровень доказательности 2В) или может проводиться паллиативное/симптоматическое лечение.

При выявлении глиобластомы выбор адьювантного лечения зависит от соматического статуса пациента. При индексе Карновского ниже 70 баллов показаны следующие методы лечения: 1) дистанционная ЛТ, 2) химиотерапия, 3) комбинированное лечение, 4) паллиативное/симптоматическое лечение. Пациенты в возрасте до 70 лет с индексом Карновского  $\geq$  70 баллов должны получать ЛТ одновременно с адьювантной терапией темозоломидом (уровень доказательности 1). Пожилым пациентам (старше 70 лет) с индексом Карновского  $\geq$  70 рекомендуется дистанционная ЛТ в стандартном режиме или режиме гипофракционирования с использованием темозоломида или без него.

### **Наблюдение за больными и лечение рецидивов**

После завершения курса ЛТ пациентам следует периодически выполнять МРТ (на 2–6-й неделе после курса ЛТ, затем каждые 2–4 мес в течение 2–3 лет, затем реже). ЛТ может приводить к усилению степени дисфункции гематоэнцефалического барьера, что может являться показанием к назначению кортикостероидов. Таким образом, в течение первых 3 мес после завершения курса ЛТ на изображениях, полученных с помощью методов визуализации, могут отмечаться ложные признаки, характерные для ухудшения течения заболевания, однако они не будут свидетельствовать о прогрессировании опухолевого процесса. Ранние МРТ-исследования позволяют подобрать необходимую дозу кортикостероидов, при этом доза зависит от выраженности признаков отека головного мозга и тяжести масс-эффекта. Более позднее МРТ-исследование позволяет выявить рецидив. Предпочтительно раннее выявление рецидива заболевания, так как это позволяет назначить больным необходимую локальную и системную терапию. Тем не менее для проведения дифференциального диагноза между рецидивом заболевания и постлучевым некрозом может понадобиться МР-спектроскопия, МР-перфузионная оценка или ПЭТ<sup>57,58</sup>.

Тактика лечения рецидива зависит от распространенности заболевания и соматического статуса пациента. В случае локального рецидива возможно выполнение повторной резекции опухолевого очага с имплантацией пластин химиотерапевтического препарата (или без нее) в область дна раны. После повторной резекции или при наличии неоперабельного рецидива пациентам с неудовлетворительным соматическим статусом должно проводиться паллиативное/симптоматическое лечение. При удовлетворительном соматическом статусе больных возможно назначение системной химиотерапии (особенно при анапластических олигодендроглиомах); повторная ЛТ (относится к уровню 2В), если изначально ЛТ достигла хорошего/длительного ответа. Если рецидив характеризуется наличием диффузных или множественных опухолевых очагов, рекомендуется следующая тактика лечения: паллиативная/симптоматическая терапия пациентам с неудовлетворительным соматическим статусом, 2) системная химиотерапия или 3) хирургическая циторедуктивная манипуляция. Всем пациентам должно проводиться необходимое симптоматическое лечение.

### **Внутричерепные эпендимомы**

Эпендимомы составляют 4 % от всех опухолей ЦНС у взрослых и 10 % от всех опухолей ЦНС у детей<sup>59</sup>. У взрослых эпендимомы чаще развиваются в спинномозговом канале, чем внутри черепной коробки (две трети случаев внутричерепных эпендимом приходится на субтенториальные опухоли). Эпендимомы могут быть причиной развития гидроцефалии и повышенного внутричерепного давления, имитировать повреждение ствола головного мозга, способствовать развитию симптомов, характерных для поражения различных черепно-мозговых нервов, вызывать симптомастику локального мозжечкового дефицита. При прорастании верхней части шейного отдела спинного мозга они могут вызывать ригидность затылочных мышц и вынужденное положение головы<sup>60,61</sup>. В данном разделе представлена информация о внутричерепных эпендимомах взрослых II степени гистологической дифференцировки (дифференцированные опухоли, или эпендимомы) и III степени гистологической дифференцировки (анпластические эпендимомы). Эпендимомы I степени гистологической дифференцировки (субэпендимомы и миксопапиллярные эпендимомы) не обладают инфильтративным ростом и требуют только хирургического удаления.

### **Обзор лечения**

#### **Хирургическое лечение**

На сегодняшний день проведено недостаточное количество исследований, касающихся такой редкой патологии, как внутримозговые эпендимомы. Однако описано множество случаев, когда радикальная резекция эпендимом высокой и низкой степени злокачественности сопровождалась хорошими показателями выживаемости пациентов<sup>62-66</sup>. При супратенториальных эпендимомах прогноз обычно хуже, чем при субтенториальных опухолях, что объясняется большей частотой развития эпендимом высокой степени злокачественности и сложностью выполнения полной их резекции при супратенториальной локализации.

#### **Лучевая терапия**

Установлено, что адьювантная ЛТ после хирургического лечения и нерадикальной резекции анапластических эпендимом увеличивает выживаемость больных. Тем не менее большинство этих результатов были получены в педатрических исследованиях. Rodriguez et al.<sup>67</sup> проанализировали более 2400 случаев эпендимом, представленных в базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results); оказалось, что при нерадикальной резекции отсутствие ЛТ было неблагоприятным прогностическим фактором (HR = 1,75, p = 0,024). Краткосрочная и 10-летняя

выживаемость после ЛТ составила 70 % и 50 % соответственно<sup>68-70</sup>. Целесообразность проведения ЛТ при высокодифференцированных эпендимомах сомнительна<sup>63,71</sup>. При данных опухолях ЛТ оказывает положительный эффект на выживаемость только при субтотально выполненной резекции<sup>64,67</sup>.

В прошлом стандартным методом лечения считалось краниоспинальное облучение или тотальное облучение головного мозга. Тем не менее результаты исследований показали, что 1) основной причиной неблагоприятных исходов является локальный рецидив; 2) при отсутствии локального рецидива редко возникает метастазирование в спинной мозг; 3) характер рецидива при опухолях высокой степени злокачественности одинаков как при локальной ЛТ, так и при краниоспинальной ЛТ; 4) профилактическое лечение не позволяет полностью исключить вероятность развития метастатических очагов в спинном мозге<sup>72-74</sup>. Согласно результатам недавних исследований при отсутствии диссеминированного поражения головного мозга не повышают выживаемость по сравнению с конформной локальной ЛТ<sup>65,71,75</sup>. Для повышения выживаемости после дистанционной ЛТ применялись стереотаксические радиохирургические методики, однако отдаленные результаты данного лечения все еще неизвестны<sup>76-78</sup>.

**Литература**

- 1 Houillier C, Wang X, Kaloshi G, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 2010;75:1560-1566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975057>.
- 2 Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109:835-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976072>.
- 3 Lo SS, Hall WA, Cho KH, et al. Radiation dose response for supratentorial low-grade glioma—institutional experience and literature review. *J Neurol Sci* 2003;214:43-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972387>.
- 4 Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2006. 2010. Available at: <http://www.cbtrus.org/reports/reports.html>. Accessed September 29, 2010.
- 5 Curran WJ, Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:704-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478956>.
- 6 Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473-1479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9776413>.
- 7 Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707-2714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782910>.
- 8 Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99:467-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959431>.
- 9 Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:239-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387988>.
- 10 Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1988;6:338-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3339397>.
- 11 Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780887>.
- 12 Barker FG, 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998;42:709-720; discussion 720-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574634>.
- 13 Park JK, Hodges T, Arko L, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2010;28:3838-3843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644085>.
- 14 Walker MD, Alexander E, Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49:333-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/355604>.
- 15 Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1981;47:649-652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6164465>.
- 16 Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-1535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429084>.
- 17 Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755>.
- 18 Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:853-860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465203>.
- 19 Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1005-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719109>.
- 20 Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001;19:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208845>.
- 21 Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-1018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937180>.
- 22 Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-2597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453582>.
- 23 Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-5880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901110>.
- 24 Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345:1008-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723496>.
- 25 Valtanen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997;41:44-48; discussion 48-49.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях влечет за собой определенные риски, которые должны быть тщательно оценены. Все исследования NCCN® и иллюстрации без письменного разрешения NCCN® защищены.

**Литература**

- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218294>.
- <sup>26</sup> Westphal M, Hitt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003;5:79-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672279>.
- <sup>27</sup> Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269-275; discussion 275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482400>.
- <sup>28</sup> Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- <sup>29</sup> Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269895>.
- <sup>30</sup> Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3861-3867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506159>.
- <sup>31</sup> Dixit S, Hingorani M, Achawal S, Scott I. The sequential use of carmustine wafers (Gliadel(R)) and post-operative radiotherapy with concomitant temozolomide followed by adjuvant temozolomide: a clinical review. *Br J Neurosurg* 2011;25:459-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344976>.
- <sup>32</sup> McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009;110:583-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046047>.
- <sup>33</sup> Salvati M, D'Elia A, Frati A, et al. Safety and feasibility of the adjunct of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers to the standard multimodal approach to high grade gliomas at first diagnosis. *J Neurosurg Sci* 2011;55:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464805>.
- <sup>34</sup> Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97:657-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548608>.
- <sup>35</sup> Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 2008;88:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250965>.
- <sup>36</sup> Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;97:2262-2266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712481>.
- <sup>37</sup> Hegi ME, Diserens AC, Gorila T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758010>.
- <sup>38</sup> Mollmann M, Wolter M, Felsberg J, et al. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 2005;113:379-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453530>.
- <sup>39</sup> Perry JR, Rizek P, Cashman R, et al. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: the "rescue" approach. *Cancer* 2008;113:2152-2157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756530>.
- <sup>40</sup> Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28:2051-2057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308655>.
- <sup>41</sup> Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol* 1999;17:2762-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561351>.
- <sup>42</sup> Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1168-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124186>.
- <sup>43</sup> Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;63:904-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365146>.
- <sup>44</sup> Chamberlain MC, Tsao-Wei DD. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. *Cancer* 2004;100:1213-1220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022289>.
- <sup>45</sup> Brandes AA, Basso U, Vastola F, et al. Carboplatin and teniposide as third-line chemotherapy in patients with recurrent oligodendrogloma or oligoastrocytoma: a phase II study. *Ann Oncol* 2003;14:1727-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630676>.
- <sup>46</sup> Chamberlain MC, Wei-Tsao DD, Blumenthal DT, Glantz MJ. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent glioblastoma multiforme. *Cancer* 2008;112:2038-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361434>.
- <sup>47</sup> Fulton D, Urtaus R, Forsyth P. Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 1996;27:149-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8699237>.
- <sup>48</sup> Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720927>.
- <sup>49</sup> Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722-4729. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947719>.
- <sup>50</sup> Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114704>.
- <sup>51</sup> Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylatorrefractory anaplastic

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях всячески поощряется.

## Литература

- oligodendroglioma. *Cancer* 2009;115:1734-1743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197992>.
- <sup>52</sup> Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol* 2009;91:359-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953491>.
- <sup>53</sup> Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008;70:779-787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316689>.
- <sup>54</sup> Soffietti R, Ruda R, Trevisan E, et al. Phase II study of bevacizumab and nitrosourea in patients with recurrent malignant glioma: A multicenter Italian study [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15S):2012. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/2012>.
- <sup>55</sup> Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology* 2009;72:1601-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414728>.
- <sup>56</sup> Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317837>.
- <sup>57</sup> Tsien C, Galban CJ, Chenevert TL, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28:2293-2299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368564>.
- <sup>58</sup> Fink J, Born D, Chamberlain MC. Pseudoprogression: relevance with respect to treatment of high-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:240-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21594589>.
- <sup>59</sup> Chamberlain MC. Ependymomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691623>.
- <sup>60</sup> DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (ed 8). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- <sup>61</sup> Packer RJ, Hoffman HJ, Friedman HS. Tumors of the fourth ventricle. In: Levin VA, ed. *Cancer in the Nervous System*. New York: Churchill Livingstone; 1996:153-156.
- <sup>62</sup> Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *J Neurosurg* 2005;103:31-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16121970>.
- <sup>63</sup> Metellus P, Figarella-Branger D, Guyotat J, et al. Supratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a retrospective series of 46 adult patients. *Cancer* 2008;113:175-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470910>.
- <sup>64</sup> Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 2007;130:1338-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449478>.
- <sup>65</sup> Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, et al. Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 2002;25:117-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943886>.
- <sup>66</sup> Schwartz TH, Kim S, Glick RS, et al. Supratentorial ependymomas in adult patients. *Neurosurgery* 1999;44:721-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10201296>.
- <sup>67</sup> Rodriguez D, Cheung MC, Housri N, et al. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005). *J Surg Res* 2009;156:340-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577759>.
- <sup>68</sup> Mansur DB, Perry A, Rajaram V, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:387-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667957>.
- <sup>69</sup> Merchant TE, Fouladi M. Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;75:287-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195801>.
- <sup>70</sup> Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:457-460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049020>.
- <sup>71</sup> Reni M, Brandes AA, Vavassori V, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer* 2004;100:1221-1229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022290>.
- <sup>72</sup> Goldwein JW, Corn BW, Finlay JL, et al. Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas? *Cancer* 1991;67:2766-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025840>.
- <sup>73</sup> Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:825-830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1831193>.
- <sup>74</sup> Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, et al. Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:313-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1587752>.
- <sup>75</sup> Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009;10:258-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19274783>.
- <sup>76</sup> Kano H, Niranjan A, Kondziolka D, et al. Outcome predictors for intracranial ependymoma radiosurgery. *Neurosurgery* 2009;64:279-287; discussion 287-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19190457>.
- <sup>77</sup> Lo SS, Abdulrahman R, Desrosiers PM, et al. The role of Gamma Knife Radiosurgery in the management of unresectable gross disease or gross residual disease after surgery in ependymoma. *J Neurooncol* 2006;79:51-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557349>.
- <sup>78</sup> Mansur DB, Drzymala RE, Rich KM, et al. The efficacy of stereotactic radiosurgery in the management of intracranial ependymoma. *J Neurooncol* 2004;66:187-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15015785>.

**Примечание.** Все рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2A.

**Клинические исследования.** Специалисты NCCN считают, что наилучший способ лечения пациентов – это привлечение их к участию в клинических исследованиях. Участие в клинических исследованиях в обязательном порядке.