Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «27» ноября 2015 года
Протокол №17

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Доброкачественные и злокачественные новообразования центральной нервной системы.

2. Код протокола:

3. Код(ы) по МКБ – 10:
C70 Злокачественное новообразование мозговых оболочек
C71 Злокачественное новообразование головного мозга
C72 Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы
C75 Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур
C75.1 Гипофиза
C75.2 Краниофарингеального протока
C75.3 Шишковидной железы
C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций
C79.3 Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
C79.4 Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы
D32 Доброкачественное новообразование мозговых оболочек
D33 Доброкачественное новообразование головного мозга и других отделов центральной нервной системы
D35 Доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез
D35.2 Гипофиза
D35.3 Краниофарингеального протока
D35.4 Шишковидной железы

D42 Новообразование неопределенного или неизвестного характера мозговых оболочек
D43 Новообразование неопределенного или неизвестного характера головного мозга и центральной нервной системы
D44 Новообразование неопределенного или неизвестного характера эндокринных желез
D44.3 Гипофиза
D44.4 Краниофарингеального протока
D44.5 Шишковидной железы

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АФП	альфафетопротеин
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
в/м	внутримышечно
Гр	грей
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерно-томографическое исследование
ЛУЭ	линейный ускоритель электронов
МДГ	мультидисциплинарная группа
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПЭТ	позитронно – эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарная очаговая доза
ТМО	твердая мозговая оболочка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система;
2D RTC (2D Radiotherapy Convetnional)	2-х мерная конвенциальная (обычная, стандартная) лучевая терапия
3D CRT (3D Conformal Radiotherapy)	3-х мерная конформная лучевая терапия
Aria	информационно-управляющая система Ариа
CBCT (Cone Beam Computed Tomography)	компьютернаятомографияширокимпучкомCTV (ClinicalTargetVolume) – клиническийобъеммишени
DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)	отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов
ECLIPSE	система дозиметрического планирования Эклипс
EORTC (European Organisation	Европейская организация по исследованию и

for Research and Treatment of Cancer)	лечению рака
EPID (Electronic Portal Imaging Device)	электронное устройство портальных изображений (система мегавольтажной визуализации)
GTV (GrossTumorVolume)	клинически определяемая первичная опухоль по данным осмотра и рентгенографии
IGRT (ImageGuidedRadiotherapy)	лучевая терапия управляемая по изображениям
IMRT (IntensityModulatedRadiotherapy)	интенсивно-модулированная лучевая терапия
IORT (IntraoperativeRadiotherapy)	интраоперационная лучевая терапия
MLC (Multileaf Collimator)	многолепестковый коллиматор
MU (MonitorUnits)	мониторные единицы
OBI (On-BoardImager)	система киловольтной визуализации
PTV (PlanningTargetVolume)	планируемыйобъеммишени
peros	перорально
RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)	критерииоткликавсолидныхопухолях
RTC (RadiotherapyConventional)	2-х мерная конвенциальная лучевая терапия
SRS (StereotacticRadiosurgery)	стереотаксическаярадиохирургия
SRT (StereotacticRadiotherapy)	стереотаксическаярадиотерапия
OR (organrisk)	органы риска

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола:врачи нейрохирурги, врачи лучевые терапевты (радиологи), врачи онкологи, врачи лучевой диагностики, врачи общейпрактики, врачи терапевты [10].

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть

	распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

К опухолям центральной нервной системы относят доброкачественные и злокачественные новообразования, развивающиеся из клеточных элементов нервной системы и других тканей (оболочек мозга, сосудов, соединительной ткани), находящихся в полости черепа и внутри позвоночного канала [8] (УД-А).

Злокачественные опухоли ЦНС - патологическое новообразование в головном и спинном мозге, а также в других отделах ЦНС, которое способно очень быстро прорастать и уничтожать соседние ткани. Она развивается из незрелых клеток мозга или клеток, попавших в головной мозг из других органов с кровью [8] (УД-А). Характеризуются появлением бесконтрольно делящихся клеток, способных к инвазии в прилежащие ткани и метастазированию в отдаленные органы.

Доброкачественная опухоль ЦНС - патологическое новообразование в головном и спинном мозге, а также в других отделах ЦНС, из зрелых клеток разных тканей, соответственно типу опухоли [8].

Факторы риска возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей центральной нервной системы

Этиологические факторы до настоящего времени остаются не выясненными. Основными причинами развития первичными опухолями ЦНС следует считать доказанным влияние двух факторов: дизэмбриогенетического и мутагенного[8] (УД-С).

Причиной развития вторичных опухолей ЦНС, очевидно, всегда являются первичные злокачественные новообразования, развивающиеся в какой-либо другой части организма. Иногда люди узнают, что они больны раком, только при появлении симптомов вторичной опухоли[8] (УД-А).

9. Клиническая классификация:

Для первичных опухолей головного мозга TNM-классификация не применяется в связи с редкостью их распространения за пределы головного мозга.

Для медуллобластомы используется система стадирования ТМ по ChanguHarisiadis.

Таблица 1 Система стадирования ТМ по Chang иHarisiadis

T	первичная опухоль

T1	опухоль менее 3 см в диаметре расположена в классической срединнойпозиции в черве, крыше IV желудочка и реже в полушариях мозжечка
T2	опухоль диаметром не менее 3 см прорастает в одну из соседних структур или частично заполняет IV желудочек
T3a	опухоль прорастет в соседние структуры или полностью заполняетIV желудочек, распространяясь в водопровод мозга, срединную апертуру IV желудочка (Мажанди) или латеральную апертуру IV желудочка (Люшка), что приводит к развитию тяжелой гидроцефалии
T3b	опухоль исходит из крыши IV желудочка или ствола мозга и заполняетIV желудочек
T4	опухоль прорастает через водопровод мозга, переходит на III желудочек или срединный мозг, распространяется на верхний отдел спинного мозга
M	отдаленные метастазы
M0	нет признаков явного субарахноидального или отдаленного гематогенного распространения опухоли
M1	микроскопические клетки опухоли найдены в ликворе
M2	большие узлы опухоли обнаруживаются в субарахноидальном пространстве мозжечка либо мозга, или в III, или в боковых желудочках
M3	большие метастатические узлы в субарахноидальном пространствеспинного мозга
M4	метастазы вне ЦНС

Гистологическая классификация [29] (УД-А).

Современная гистологическая классификация опухолей центральной нервной системы (ВОЗ 2007 года), основана на гистологическом варианте опухоли и степени злокачественности [29]. Она использует двойную систему градации степени злокачественности. Первая кодирует по системе МКБ/О, где степень злокачественности обозначена цифрами через дробь:

- /0 – доброкачественная опухоль,
- /1 – опухоль промежуточной степени злокачественности,
- /2 – карцинома “insitu”,
- /3 – злокачественная опухоль.

Вторая градация степени злокачественности для новообразований ЦНС была предложена американскимнейропатогистологомJ.W.Kernogen и включает 4 степени злокачественности, обозначаемых римскими цифрами (I степень наиболее доброкачественная, а II, III и IV свидетельствуют о возрастании степени злокачественности). Степень злокачественности по данной шкале определяется ретроспективным анализом прогностических значимых факторов множества опухолей аналогичного строения, а не морфологической оценки отдельно взятой опухоли. Таким образом, она является важной с прогностической точки зрения.

Таблица 2 Классификация опухолей ЦНС по степени злокачественности

Степень злокачественности	Клиническое течение

I степень (GI)*	опухоль растет медленно, имеет клетки, которые очень похожи на нормальные клетки, и редко распространяется на близлежащие ткани. Имеет низкий пролиферативный потенциал с минимальной ядерной атипией.
II степень (GII)*	опухоль растет медленно, но может распространиться на близлежащие ткани и может рецидивировать, т.е. характеризуются инфильтративным ростом и низким уровнем пролиферативной активности, однако склонны к рецидивированию. Такженекоторые типы опухолей GII (диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы исмешанные глиомы) обладают способностью к повышению степени злокачественности (например, низкозлокачественная диффузная астроцитома с течением времени может трансформироваться в анапластическую астроцитому и глиобластому).
III степень (GIII)**	опухоль растет быстро, это может привести к распространению в близлежащие ткани, опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных клеток, имеют гистологические признаки злокачественности, включая ядерную атипию и выраженную митотическую активность.
IV степень(GIV)**	опухоль растет и распространяется очень быстро, клетки не похожи на нормальные клетки, имеют гистологические признаки злокачественного новообразования свысоким уровнем митотической активности, очаговыми некрозами и сосудистой (эндотелиальной) пролиферацией.
Примечание – *к опухолям низкой степени злокачественности (lowgrade) принадлежат опухоли GI–II – ** к высокой степени злокачественности (highgrade) – GIII–IV	

Таблица 3 Гистологическая классификация опухолей центральной нервной системы(ВОЗ 2007 года)

Тип опухоли	МКБ/0	Степень злокачественности (G)
1. Нейроэпителиальные опухоли		
1.1. Астроцитарные опухоли		
Пилоцитарнаяастроцитома	9421/1	G=I
Пиломиксоиднаяастроцитома	9425/3	G=II
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/3	G=I
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3	G=I
Диффузная астроцитома	9420/3	G=II
фибриллярная	9420/3	G=II
протоплазматическая	9410/3	G=II
тучноклеточная	9411/3	G=II

Анапластическая астроцитома	9401/3	G=III
Глиобластома	9440/3	G=IV
Гигантоклеточная глиобластома	9441/3	G=IV
Глиосаркома	9442/3	G=IV
Глиоматоз мозга	9381/3	G=III
1.2. Олигодендроглиальные опухоли		
Олигодендроглиома	9450/3	G=II
Анапластическая олигодендроглиома	9451/3	G=III
1.3. Олигоастроцитарные опухоли		
Олигоастроцитома	9382/3	G=II
Анапластическая олигоастроцитома	9382/3	G=III
1.4. Эпендимарные опухоли		
Миксопапиллярнаяэпендимома	9394/1	G=I
Субэпендимома	9381/1	G=I
Эпендимома	9391/3	G=II
клеточная	9391/3	G=II
папиллярная	9391/3	G=II
светлоклеточная	9391/3	G=II
таницитарная	9391/3	G=II
Анапластическая эпендимома	9392/3	G=III
1.5. Опухоли хориоидного сплетения		
Папиллома хориоидного сплетения	9390/0	G=I
Атипическая папиллома хориоидного сплетения	9390/1	G=II
Карцинома хориоидного сплетения	9390/3	G=III
1.6. Другие нейроэпителиальные опухоли		
Астробластома	9430/3	Неясна
Хордоидная глиома третьего желудочка	9444/1	G=II
Ангиоцентрическая глиома	9431/1	G=I
1.7. Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли		
Диспластическаяганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитт&Дюкло)	9493/0	G=I
Инфантильная десмопластическаяастроцитома/ганглиоглиома	9421/1	G=I
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/3	G=I
Ганглиоцитома	9492/0	G=I
Ганглиоглиома	9505/1	G=I
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3	G=III
Центральная нейроцитома	9506/1	G=II
Экстравентрикулярнаянейроцитома	9506/1	G=II
Мозжечковая липонейроцитома	9506/1	G=II
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1	G=I
Розеткообразующаяглионейрональная опухоль	9509/1	G=I

четвертого желудочка		
Спинальнаяпараганглиома (терминальной нити конского хвоста)	8660/1	G=I
1.9. Опухоли шишковидной железы		
Пинеоцитома	9361/1	G=I
Опухоль эпифиза промежуточной степени злокачественности	9362/3	G=II-III
Пинеобластома	9362/3	G=IV
Папиллярная опухоль шишковидной железы	9395/3	G=II-III
Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной	9362/1	G=III
степени злокачественности		
1.11. Эмбриональные опухоли		
Медуллобластома	9470/3	G=IV
Десмопластическая/нодулярнаямедуллобластома	9471/3	G=IV
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3	G=IV
Анапластическая медуллобластома	9474/3	G=IV
Крупноклеточная медуллобластома	9474/3	G=IV
Меланотическаямедуллобластома	9472/3	G=IV
Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС (PNET)	9473/3	G=IV
Нейробластома ЦНС	9473/3	G=IV
Ганглионейробластома ЦНС	9490/3	G=IV
Медуллоэпителиома	9501/3	G=IV
Эпендимобластома	9392/3	G=IV
Атипическая тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3	G=IV
2. Опухоли черепно-мозговых и параспинальных нервов		
2.1. Шваннома (неврилеммома, невринома)	9560/0	G=I
клеточная	9560/0	G=I
плексиформная	9560/0	G=I
меланотическая	9560/0	G=I
2.2. Нейрофиброма	9540/0	G=I
плексиформная	9550/0	G=I
2.3. Периневрома	9571/0	G=I
интраневральнаяпериневрома	9571/0	G=I
злокачественная периневрома	9571/0	G=I
2.4. Злокачественная опухоль периферического нерва (ЗОПН)	9540/3	G=III-IV
эпителиоидная	9540/3	G=III-IV
с мезенхимальной дифференцировкой	9540/3	G=III-IV
меланотическая	9540/3	G=III-IV
с железистой дифференцировкой	9540/3	G=III-IV
3. Опухоли оболочек		

3.1. Опухоли из менинготелиальных клеток		
Типическая менингиома	9530/0	G=I
менинготелиоматозная	9531/0	G=I
фиброзная	9532/0	G=I
переходная	9537/0	G=I
псаммоматозная	9533/0	G=I
ангиоматозная	9534/0	G=I
микрокистозная	9530/0	G=I
секреторная	9530/0	G=I
с обилием лимфоцитов	9530/0	G=I
метапластическая	9530/0	G=I
Атипическая менингиома	9539/1	G=II
Хордоиднаяменингиома	9538/1	G=II
Светлоклеточная менингиома	9538/1	G=II
Анапластическая менингиома	9530/3	G=III
Рабдоиднаяменингиома	9538/3	G=III
Папиллярная	9538/3	G=III
3.2. Мезенхимальныеопухолиоболочек(неменинготелиоматозные)		
Липома	8850/0	G=I
Ангиолипома	8861/0	G=I
Гибернома	8880/0	G=I
Липосаркома	8850/3	G=III
Солитарная фиброзная опухоль	8815/0	G=I
Фибросаркома	8810/3	G=III
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8830/3	G=III
Лейомиома	8890/0	G=I
Лейомиосаркома	8890/3	G=III
Рабдомиома	8990/0	G=I
Рабдомиосаркома	8900/3	G=III
Хондрома	9220/0	G=I
Хондросаркома	9220/3	G=III
Остеома	9180/0	G=I
Остеосаркома	9180/3	G=III
Остеохондрома	0921/1	G=I
Гемангиома	9120/0	G=I
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/1	G=II
Гемангиоперицитома	9150/1	G=II
Анапластическая гемангиоперицитома	9150/3	G=III
Ангиосаркома	9120/3	G=III
Саркома Капоши	9140/3	G=III
Саркома Юинга	9364/3	G=IV
3.3. Первичные меланотические поражения		
Диффузный меланоцитоз	8728/0	

Меланоцитома	8727/1	
Злокачественная меланома	8720/3	
Менингеальный меланоматоз	8728/3	
3.4. Другие опухоли, относящиеся к оболочкам		
Гемангиобластома	9661/1	
3.5. Лимфомы и опухоли кроветворной системы		
Злокачественная лимфома	9590/3	
Плазмоцитома	9731/3	
Гранулоцитарная саркома	9930/3	
3.6. Герминогенные опухоли		
Герминома	9064/3	
Эмбриональная карцинома	9070/3	
Опухоль желточного мешка	9071/3	
Хорионкарцинома	9100/3	
Тератома	9080/1	
зрелая	9080/0	
незрелая	9080/3	
Тератома со злокачественной трансформацией	9084/3	
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3	
3.7. Опухоли турецкого седла		
Краниофарингиома	9350/1	
адамантинозная	9351/1	G=I
папиллярная	9352/1	G=I
Зернистоклеточная опухоль	9582/0	G=I
Питуицитома	9432/1	G=I
Веретеноклеточная онкоцитомааденогипофиза	8291/0	G=I

10. Диагностические критерии постановки диагноза:

Клиническая картина складывается из общемозговых и локальных знаков.

Общемозговые симптомы обусловлены повышением внутричерепного давления: головная боль, рвота, застойные диски зрительных нервов и др. В зависимости от гистологической структуры опухоли и ее локализации быстрота развития общемозговых и очаговых симптомов широко варьирует. Чаще всего клиническая картина формируется на протяжении многих месяцев, а иногда и лет. Очаговые симптомы зависят от локализации опухоли [2,3,4,5,8,23] (УД-А).

Жалобы и анамнез:

- Головная боль: при повышении внутричерепного давления становится интенсивной, диффузной, постоянной, приступообразно усиливается и сопровождается тошнотой и рвотой. Из супратенториальных опухолей ранними головными болями сопровождаются лобные и височные опухоли.
- Рвота: при опухолях головного мозга характеризуется особенностями, типичными вообще для так называемой "мозговой рвоты". В большинстве случаев рвота наступает при сильном приступе головной боли.

- Головокружение: По характеру субъективного восприятия головокружение может быть зрительным и осязательным. В первом случае оно воспринимается больным, как зрительное вращение или перемещение окружающей обстановки. Во втором случае головокружение воспринимается как тактильное, или проприоцептивное ощущение вращения или движения предметов, с которыми больной соприкасается, и может сохраниться при закрытых глазах. К осязательному головокружению следует отнести и латеропульсию, т.е. ощущение влечения в сторону. При субтенториальных опухолях обычно наступает после развития других симптомов повышения внутричерепного давления. Ощущается в виде взлета на воздух, вращения окружающей обстановки или самого больного. При супратенториальных предметы "танцуют", "синдром гибели мира".
- Судорожные припадки: в большинстве случаев протекают по общему типу. Как первый признак болезни, развиваются еще задолго до развития гипертензионного синдрома. Наблюдаются чаще всего при медленнорастущих доброкачественных опухолях.

Общие синдромы:

- гипертензионный синдром, связанный с повышением внутричерепного давления;
- очаговые неврологические симптомы;
- окклюзионная гидроцефалия;
- дислокационный синдром.

*Гипертензионный синдром.*Повышение внутричерепного давления в результате увеличения объема мозга и нарушения гемо - и ликвородинамики. Головная боль, рвота, головокружение, психические расстройства, эпилептические припадки, застойные диски зрительных нервов.

*Очаговые неврологические симптомы.*Эпилептические припадки различного характера, своеобразные нарушения ВНД, нарушение координации движений в виде фронтальной атаксии (расстройства стояния и ходьбы), изолированное нарушение иннервации лицевой мускулатуры по центральному типу, нарушение обоняния, нарушения функции зрительных нервов.

Окклюзионная гидроцефалия. Закрытая форма гидроцефалии встречается при окклюзии отверстий Монро, сильвиева водопровода, 4-го желудочка, отверстия Мажанди или Люшка. Причинами является полная или частичная окклюзия ликворопроводящих путей, нарушение резорбции ликвора, а при опухолях боковых желудочков – гиперпродукция спинномозговой жидкости.

*Дислокационный синдром.*Обусловлен сдавлением мозга опухолью, кровоизлиянием или другим очаговым процессом, что приводит к появлению вторичных симптомов поражения мозга на отдалении патологического очага. С повышением внутричерепного давления мозговое вещество выдавливается в различные щели, образованные плотными отростками твердой мозговой оболочки (большой серповидный отросток, мозжечковый намет), перегораживающий полость черепа на разные этажи и отделяющий части мозга друг от друга, а так же в большое затылочное отверстие.

При опухолях позвоночного канала – парезы, параличи верхних и нижних конечностей, парестезии, гиперестезии, нарушения функций внутренних органов, боли по ходу позвоночного столба или в месте локализации опухоли, патологические неврологические симптомы.

10.1 Физикальное обследование:

- Оценка неврологического статуса: наличие жалоб на головную боль, тошноту и рвоту, головокружение, судорожные припадки и общемозговых синдромов и очаговых неврологических симптомов.
- Общесоматического статус по Карновскому ниже 80 %.

10.2 Лабораторные исследования:

Изменения в клинических, биохимических анализах при отсутствии сопутствующей патологии не специфичны.

10.3 Инструментальные исследования:

Клинический диагноз выставляется на основании данных МРТ головного или спинного мозга с контрастным усилением, когда выявляется объемное образование – опухоль.

11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации: на оперативное лечение пациенты с дислокационным синдромом, в судорожном состоянии и другие больные с опухолями головного и спинного мозга в тяжелом состоянии связанное с основным заболеванием.

Показания для плановой госпитализации: пациенты с выявленными опухолями головного и спинного мозга на оперативное лечение, если нет противопоказаний к операции со стороны соматического статуса, на проведение самостоятельной и/или послеоперационной лучевой терапии и/или химиотерапии с морфологически верифицированным диагнозом (после операции, открытой или стереотаксической биопсии). В редких случаях допускается госпитализация больных без верификации с метастическим поражением головного или спинного мозга при наличии морфологически верифицированного первичного онкологического заболевания, при первичной опухоли головного мозга, установленной на основании данных клинического обследования и МРТ исследования.

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

12.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- определение функциональной активности общего состояния больного по Карновскому (приложение 1);

- определение уровня сознания по шкале Глазго (GCS) (приложение 2);
- КТ головного и/или спинного мозга с контрастированием;
- МРТ головного и/или спинного мозга с контрастированием;
- рентгенография черепа (2 проекции).

12.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анлиз крови: общий белок, мочевина, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза крови;
- определение антител к ВИЧ-1 в сыворотке крови ИФА-методом;
- постановка реакции Вассермана в сыворотке крови;
- определение маркеров гепатиты В и С методом ИФА/ПЦР;
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус-фактора крови;
- определение АФП в сыворотке крови ИФА-методом (при подозрении на С79.3, С79.4);
- определение РЭА в сыворотке крови ИФА-методом (при подозрении на С79.3, С79.4);
- определение опухолевого антигена СА 19-9 в сыворотке крови ИФА-методом (при подозрении на С79.3, С79.4);
- электрокардиографическое исследование;
- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- ПЭТ/КТ для дифференциальной диагностики;
- КТ органов грудной клетки при наличии сопутствующей патологии со стороны легких;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием при наличии сопутствующей патологии со стороны органов брюшной полости (печень, почки, поджелудочная железа и т.п.);
- МРТ органов таза с контрастированием при наличии патологии со стороны органов малого таза (предстательная железа, матка и шейка матки, прямая кишка и т.п.);
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек) при наличии сопутствующей патологии со стороны данных органов;
- электроэнцефалография;
- фибробронхоскопиядиагностическая при наличии сопутствующей патологии со стороны легких;
- фиброэзофагогастродуоденоскопия при наличии сопутствующей патологии со стороны пищевода и/или желудка;
- фиброректосигмоидоскопия при наличии сопутствующей патологии со стороны прямой кишки.

12.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

12.4 Основные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

Физикальное исследование: сбор анамнеза, общее физикальное обследование, определение общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому, определение уровня сознания по шкале Глазго (GCS).

- ОАК;
- ОАМ;
- определение общего белка в сыворотке крови;
- определение мочевины в сыворотке крови;
- определение креатинина в сыворотке крови;
- определение общего билирубина в сыворотке крови;
- определение АСТ в сыворотке крови;
- определение АЛТ в сыворотке крови;
- определение глюкозы в сыворотке крови;
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус-фактора крови.

12.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- КТ головного и/или спинного мозга с контрастированием (при прогрессировании процесса и для оценки эффективности лечения);
- МРТ головного и/или спинного мозга с контрастированием (при прогрессировании процесса и для оценки эффективности лечения);
- ПЭТ/КТ для дифференциальной диагностики;
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография статического скелета;
- КТ органов грудной клетки при обострении сопутствующей патологии со стороны легких;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием при обострении сопутствующей патологии со стороны органов брюшной полости (печень, почки, поджелудочная железа и т.п.);
- МРТ органов таза с контрастированием при обострении патологии со стороны органов малого таза (предстательная железа, матка и шейка матки, прямая кишка и т.п.);
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек) при обострении сопутствующей патологии со стороны данных органов;
- фибробронхоскопиядиагностическая при обострении сопутствующей патологии со стороны легких;

- фиброэзофагогастродуоденоскопия при обострении сопутствующей патологии со стороны пищевода и/или желудка;
- фиброректосигмоидоскопия при обострении сопутствующей патологии со стороны прямой кишки.

12.6 Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта, кардиолога – при обострении общесоматической сопутствующей патологии, коррекция лечения общесоматической сопутствующей патологии на фоне специального лечения;
- консультация оториноларинголога–при обострении сопутствующей патологии со стороны ухо, горло, носа, перед и после операции: трансназальное и трансфеноидальное удаление опухолей;
- консультация офтальмолога – у всех больных с внутримозговыми опухолями;
- консультация психиатра, невропатолога – для коррекции психосоматического состояния.

12.7 Дифференциальный диагноз:

Таблица 4 – Дифференциальная диагностика между опухолями головного мозга и неонкологическими заболеваниями.

Неонкологические заболевания	**Диагностические признаки**	**Критерии дифференциальной диагностики**
Инсульт ишемический или гемморагический	Очаговые неврологические симптомы	МРТ головного мозга в сосудистом режиме, с контрастным усилением, церебральная ангиография выявляются признаки опухолевого процесса
Абцесс, инфекционные или паразитарные заболевания	Очаговые неврологические симптомы	• В спинномозговой жидкости после люмбальной пункции – незначительныйцитоз, чаще всего лимфоцитарный, умеренная белково-клеточная диссоциация. • На ангиограмме обнаруживается бессосудистая зона, что является очень показательным отличием абсцесса от опухоли (при опухоли нередко, наоборот, выявляется зона избыточной васкуляризации). • На МРТ головного мозга в сосудистом режиме, с контрастным усилением, выявляются признаки опухолевого процесса.
Мальформация	Очаговые неврологические симптомы	На МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявляются признаки опухолевого процесса.

13. Цели лечения:

- достижение полной или частичной регрессии;
- стабилизации опухолевого процесса, путем оперативного, лучевого или лекарственного (химиотерапия) лечения.

14. Тактика лечения:
Лечение больных с опухолями ЦНС проводится только в специализированных нейрохирургических и онкологических лечебных учреждениях.

В настоящее время стандартные методы лечения опухолей ЦНС – хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия.

Первый этап – хирургическое вмешательство (лечебное или диагностическое: открытая или стереотаксическая биопсия). Основной принцип нейрохирургии – анатомическая доступность, физиологическая дозволенность.
Далее учитывается гистологическая форма и степень злокачественности, распространение процесса, размеры и локализация опухоли.
Хирургическое вмешательство проводится в нейрохирургических или нейроонкологических отделениях, после чего пациенты для дальнейшего лечения направляются в учреждения онкологического профиля, куда передаются данные общеклинического обследования, описание оперативного вмешательства, гистологических стеклопрепаратов и парафиновых блоков биоптатов, дооперационной и послеоперационной МРТ и/или КТ в формате DICOM на электронных носителях или пленке.
При наличии показаний проводится специальное противоопухолевое лечение. Показаниями к назначению данного вида лечения являются наличие злокачественной опухоли со степенью злокачественности GI при нерадикальной операции, GII-GIII-GIV при нерадикальной или радикальной операции, а также при доброкачественных опухолях в случае нерадикальности проведенного оперативного вмешательства.
Лучевой терапии принадлежит важная роль в лечении целого ряда опухолей головного мозга и других отделов ЦНС. В случаях, когда лучевая терапия – обязательный компонент лечения, больные после заживления операционной раны и при отсутствии угрозы послеоперационных осложнений переводятся из нейрохирургического отделения в онкологическое учреждение для дальнейшего проведения специального лечения. Лучевую терапию начинают на 14–56 сутки после хирургического вмешательства [4,5,6,14,17,1816,23] (УД-А):

Во всех остальных случаях вопрос о необходимости лучевой терапии решается на МДГ (консилиум) в составе лучевого терапевта (радиационного онколога), клинического онколога, нейрохирурга и других специалистов по необходимости.
Химиотерапия назначается только при истинно злокачественных опухолях со степенью злокачественности GIII-GIV. Схема химиотерапии подбирается в зависимости от гистологической формы опухоли, распространенности и группы риска. Используются различные виды химиотерапии (системная, интратекальная) и различные режимы (адъювантный, неоадъювантный, самостоятельный). Также возможно проведение одновременной химио-и лучевой терапии.

14.1. Немедикаментозное лечение:
- Уход и режим: стационарный режим (постельный или полупостельный),

физический и эмоциональный покой, ограничение чтения печатных и художественных изданий, просмотра телепередач.

- Питание: диета № 7: бессолевая. При удовлетворительном состоянии больного "общий стол № 15".

14.2. Хирургическое вмешательство:

14.2.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

Показания к хирургическому лечению: пациенты с опухолями головного мозга и других отделов ЦНС. Считается, что установление достоверного диагноза опухоли ЦНС само по себе позволяет считать хирургическое вмешательство показанным.

Задачи хирургического этапа следующие: обеспечить максимальное удаление новообразования с соблюдением принципов анатомической и функциональной доступности (дозволенности), установить точный морфологический диагноз, уменьшить эффект объемного воздействия опухоли на головной мозг и уменьшить дислокацию мозга в полости черепа, нормализовать или восстановить ликвороциркуляцию.

При этом общим принципом в нейроонкологии является стремление к максимально полному удалению опухоли. Паллиативные операции являются вынужденной мерой и обычно направлены на снижение внутричерепного давления при невозможности удаления опухоли головного мозга или на уменьшение компрессии спинного мозга при аналогичной ситуации, обусловленной неудалимой интрамедуллярной опухолью.

Таким образом, операция является общепризнанным первичным лечебным подходом с целью уменьшения объема опухоли и получения материала для верификации. Резекция опухоли имеет прогностическое значение, и может дать положительные моменты при попытке максимальной циторедукции.

Противопоказания к хирургическому вмешательству: факторами, ограничивающими возможности хирургического лечения, являются особенности локализации опухоли и характера ее инфильтративного роста в области таких жизненно важных отделов мозга, как ствол, гипоталамус, подкорковые узлы, наличие гнойно-воспалительных заболеваний с локализацией гнойных очагов в зоне предстоящих хирургических манипуляций, соматическая патология в стадии декомпенсации, общее инкурабельное состояние больного по основному заболеванию.

Основные виды оперативных вмешательств:

- Трепанация черепа, удаление опухоли.
- Ляминэктомия, удаление опухоли.
- Вертеброэктомия, спондилодезникелид-титановыми конструкциями.
- Трефинация черепа, взятие биопсии.
- Эндоскопическое тривентрикулостомия это создание нового пути оттока ликвора из желудочковой системы головного мозга (III желудочка) в цистерны головного мозга, через пути которых происходит реабсорбция (всасывание)

ликвора, как у здорового человека.

- Другие шунтирующие операции с применением шунтирующих систем.
- Трансназальныетранссфеноидальные удаления аденом гипофиза

Объем хирургического вмешательства при различных видах опухолей ЦНС:

Нейроэпителиальные опухоли:

- полное удаление – новообразование удаляется в пределах видимой здоровой ткани;
- частичное удаление – новообразование удаляется с макроскопически видимой остаточной опухолью;
- биопсия опухоли – иссечение участков новообразования для последующего гистологического исследования;
- симптоматические операции – восстановление проходимости ликворных путей и др.

Менинготелиальные опухоли:

Для формализации степени радикальности операций при менингиомах используется шкала Симпсона:

- тип 1 – макроскопически полное удаление опухоли с иссечением ТМО в месте исходного роста опухоли и резекцией всей пораженной кости;
- тип 2 – макроскопически полное удаление с коагуляцией ТМО в месте исходного роста;
- тип 3 – макроскопически полное удаление без иссечения или коагуляции ТМО в месте исходного роста и/или без резекции всей пораженной кости;
- тип 4 – частичное удаление опухоли;
- тип 5 – биопсия или декомпрессия.

Метастатические опухоли головного мозга:

Вопрос о хирургическом лечении рассматривается при наличии в головном мозгу от 1 до 3 метастазов (тотальное симультанное или этапное удаление опухоли). При локализации или распространении метастаза (-ов) на подкорковые центры и ядра и другие жизненно важные структуры головного мозга, травматизация которых сопряжена с высоким риском фатальных осложнений, хирургическое лечение не показано. Тактика лечения пациентов с не удаляемыми солитарными метастазами, множественными метастазами в головном мозгу, неизлеченной первичной опухолью, наличии экстрацеребральных метастазов определяется консилиумом в составе нейрохирурга, онколога, радиационного онколога.

При метастазе в головном мозгу из невыявленного первичного очага и невозможности его удаления выполняется открытая биопсия/резекция метастаза или стереотаксическая биопсия (предпочтительный вариант, если предполагается нехирургическое лечение). Во время операции должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования биопсийного материала. До выполнения биопсии (при подозрении по данным нейровизуализации на

метастатическую природу новообразования в головном мозгу) или при направлении пациента к онкологу проводится системное обследование с целью выявления первичного опухолевого очага.

Злокачественные новообразования спинного мозга:

При локализации опухоли в поверхностных отделах спинного мозга целесообразно проводить удаление новообразования (полное или частичное).Вопрос об объеме хирургического вмешательства при интрамедуллярном новообразовании решается индивидуально: определяется особенностями опухолевого роста и состоянием пациента.

Контрольное обследование больных после операции. После хирургического вмешательства по поводу новообразования головного или спинного мозга для уточнения степени радикальности удаления в обязательном порядке производится контрольное интраскопическое обследование (МРТ и/или КТ). МРТ выполняется не позднее чем через 24 часа после операции, КТ – на 2–10-е сутки после операции.

Для дифференциальной диагностики проводятся иммуногистохимические исследования и молекулярно-цитогенетический анализ.

Коды операций [13]:

01.01 - Пункция цистерны

01.02 - Вентрикулопункция через предварительно имплантированный катетер. Пункция трубки вентрикулярного шунта

01.09Другие краниальные пункции: аспирация из субарахноидального пространства, субдурального пространства

01.10Мониторинг внутричерепного давления, включая имплантацию катетера или зонда для мониторинга

01.12Открытая биопсия оболочки головного мозга

01.14Открытая биопсия головного мозга

01.15Биопсия черепа

01.16Мониторинг внутричерепного содержания кислорода, включая имплантацию катетера или зонда для мониторинга. Парциальное давление кислорода головного мозга (PbtO2)

01.18Другие диагностические манипуляции на головном мозге и его оболочках

01.20Трепанация черепа

01.23Повторное вскрытие места трепанации

01.26Имплантация катетера в краниальную полость или ткань

01.27Удаление катетера из краниальной полости или ткани

01.28Установка интрацеребрального катетера

01.51Иссечение пораженного участка или ткани мозговых оболочек

01.59Прочие виды иссечения или деструкции поврежденного участка или ткани головного мозга

01.591Иссечение поврежденной ткани головного мозга
с применением интраоперационногонейромониторинга

01.60Иссечение пораженного участка черепа

02.04Краниопластика дефекта черепа костным трансплантатом (ауто-, гетеротрансплантат)
02.05Краниопластика дефекта черепа пластическим материалом (костный цемент, титановая пластина и т.д.)
02.07Удаление костнопластического лоскута
02.20Вентрикулостомия (анастомоз желудочков с шейным субарахноидальным пространством, большой цистерной, имплантация клапана Холтера)
02.32Вентрикулярный шунт в систему кровообращения
02.34Вентрикулярный шунт в брюшную полость и ее органы
02.39Другие манипуляции по дренированию желудочка
02.391Вентрикулостомия дна 3-го желудочка (эндоскопическая)
02.41Промывание и исследование вентрикулярного шунта, исследование вентрикулярного конца вентрикулоперитонеального шунта. Репрограммированиевентрикулоперитонеального шунта
02.42Замена вентрикулярного шунта
02.43Удаление вентрикулярного шунта
02.99Прочие манипуляции на черепе, головном мозге и мозговых оболочках
03.09Другие виды обследования и декомпрессии структур позвоночного канала
03.32Биопсия спинного мозга и его оболочек
03.40Иссечение или деструкция поврежденного участка спинного мозга или спинномозговых оболочек
03.7991Операции на позвоночнике и спинном мозге с применением нейронавигации
03.7992Операции с применением рамочной стереотаксической системы
03.799Операции с нейрохирургической навигацией
03.99Прочие манипуляции на спинном мозге и структурах позвоночного канала
04.01Иссечение невриномы слухового нерва (шванномы)
04.07Другие виды иссечения или удаления черепных и периферических нервов (резекция нерва, удаление периферической невромы)
04.30Сшивание черепных или периферических нервов
07.53Частичное иссечение шишковидного тела
07.54Полное иссечение шишковидного тела
07.61Частичное рассечение гипофиза через трансфронтальный доступ
07.62Частичное иссечение гипофиза через трансфеноидальный доступ
07.64Полное иссечение гипофиза через трансфронтальный доступ
07.65Полное иссечение гипофиза через трансфеноидальный доступ
38.621Рентгенэндоваскулярнаяэмболизациягломусной опухоли, гемангиомы волосистой части головы, лица и шеи
81.6010Вертебропластика при опухолях позвоночника

Лучевая терапия.
Показания к лучевой терапии:

- морфологически установленный диагноз – злокачественная или доброкачественная опухоль ЦНС, после операции или биопсии (открытой, стереотаксической);
- клиническом диагнозе установленным на основании клинико-

инструментальных методов исследования (КТ/МРТ с контрастированием и/или ПЭТ-КТ) без морфологической верификации в виду невозможности проведения оперативного лечения или биопсии опухоли (открытой или стереотаксической) следующих локализаций: ствол головного мозга, аденома гипофиза, опухоль основания черепа, опухоль пинеальной области, опухоль хиазмально-селлярной области и др.;

- при рецидивах или продолженном росте опухоли после ранее проведенного комбинированного или комплексного лечения, где использовался лучевой компонент.

Противопоказания к лучевой терапии:

- особенности локализации опухоли и характера ее инфильтративного роста в области таких жизненно важных отделов мозга, как ствол, гипоталамус, подкорковые узлы;
- отек головного мозга с клиническими признаками дислокации в полости черепа;
- послеоперационная гематома;
- гнойно-воспалительные очаги в зоне предстоящих хирургических манипуляций;
- общесоматическое инкурабельное состояние больного;
- неконтролируемое психомоторное возбуждение, неадекватное поведение больного.

Методики лучевой терапии при опухолях головного мозга и других отделов ЦНС:

- 2-х мерная конвенциальная (стандартная) лучевая терапия (2DRTC);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3DCRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT);
- интраоперационная лучевая терапия (IORT);
- брахитерапия.

Таблица 5 – Спецификация объемов облучения основных форм опухолей ЦНС

Гистологический тип опухоли	***Выбор объема мишени (GTV и CTV) и оконтуривание***
GIII–IV (высокая степень злокачественности):астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	На КТ: опухоль с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста. На МРТ: опухоль с гиперденсивной зоной на Т2 взвешенных снимках (локальные поля)
	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста (локальные поля)
	CTV = GTV + 2 см – при полном удалении опухоли, + 3 см – при частичном удалении опухоли, включая зону перифокального отека (локальные поля)
	CTV = GTV + 1см при полном удалении

	опухоли, +2 см – при частичном (локальные поля)
GI–II IV (низкая степень злокачественности): астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы, нейрональные и смешанные нейроглиальные опухоли	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста
	CTV = GTV + 1 см при полном удалении
GI–II менингиома	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления
	CTV = GTV + 2 см
GIII менингиома	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления и/или послеоперационная киста
	CTV = GTV + 2 см при тотальном удалении и + 3 см при частичном удалении
Эмбриональные опухоли, эпендимомы (Spine +), пинеобластома GIV	Краниоспинальное облучение
	CTV = объем всего головного и спинного мозга (нижняя граница спинномозгового поля находится на уровне SIII)
	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления либо послеоперационная киста (начальные поля)
	CTV = GTV + 1–2 см (отступ для опухолей основания черепа должен составлять1 см; отступ для опухолей спинномозгового канала – 1,5–2 см) (локальные поля)
Эпендимома (Spine –)	GTV = объем опухоли с зоной контрастногоусиления и/или послеоперационная киста
	CTV = GTV + 1–2 см
Опухоли ствола головного мозга	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления
	CTV = GTV + 2 см
Опухоли гипофиза	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления
	CTV = GTV + 1 см
Опухоли спинного мозга	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления
	CTV = GTV + 2 см
Первичные лимфомы ЦНС	CTV = объем всего головного мозга
Герминоклеточные опухоли	При диссеминации по спинномозговой жидкости: CTV = объем всего головного и спинного мозга (начальные поля)
	При отсутствии диссеминации по спинномозговой жидкости: CTV = желудочковая система (локальные поля) GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления (локальные поля) для головного мозга за весь курс лучевой терапии) CTV = GTV + 2 см
Опухоли паренхимы шишковидной железы (GII–III), опухоли селлярной области	GTV = объем опухоли с зоной контрастного усиления
	CTV = GTV + 2 см
Метастатические опухоли головного мозга (при наличии метастатического поражения других органов вопрос о	CTV = объем всего головного мозга
	При остаточном солитарном очаге возможно дополнительное локальное облучение: CTV = объем опухоли + 1 см

специальном лечении решается индивидуально)	
Критические органы	• глазные яблоки • хрусталики • n. opticus • chiasmaopticum • ствол мозга • головной мозг • спинной мозг

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом»,утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением»,утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

Химиотерапия.

Химиотерапия – важный компонент лечения при высокозлокачественных астроцитомах, олигодендроглиомах, смешанных глиомах, нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолях, эмбриональных опухолях, лимфомах ЦНС, герминоклеточных опухолях ЦНС.

Схема химиотерапии подбирается, прежде всего, в соответствии с гистологическим типом опухоли. Выбирается одна из нижеперечисленных схем.

Схемы химиотерапии при злокачественных глиомах головного мозга:

Генерическое название	Средняя терапевтическая дозировка	Курс лечения
Схема 1 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Темозоломид	150-200 мг/м^2 внутрь	5 дней Курс повторять через каждые 28 дней
Винкристин	1,4 мг/м^{2}1-й, 8-й дни в/в капельно	Курс повторять через каждые 4 недели
Схема 2 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		

Бевацизумаб	10 мг/кг 1-й день	Курс повторять каждые 2 недели
Иринотекан	125 мг/м^2 1-й день	
Схема 3 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Бевацизумаб	5 мг/кг 1-й, 15-й день	Курс повторять каждые 4 недели
Темозоломид	150 мг/м^2 1-5 дни	

Таким образом, сопутствующая и адъювантная химиотерапия темозоломидомпри глиобластоме продемонстрировала значительное улучшение медианы и 2-летней выживаемости в большом рандомизированном исследовании (УД –А) [2,3,12,15,23]. Бевацизумаб – таргентный препарат, в инструкции по его применению включены показания в лечении злокачественных глиом III-IV (G3-G4) степени злокачественности – анапластических астроцитом и мультиформныхглиобластом. В настоящее время проводятся широкомасштабные клинические рандомизированные исследования по его применению в сочетании с иритеконам или темозоламидом при злокачественных глиомах G3 и G4. Установлена предварительная высокая эффективность данных схем химио- и таргентной терапии (УД – В)[2,3].

Схемы химиотерапии при первичных примитивных нейроэктодермальных опухолях (PNET),медуллобластомах, первичных герминоклеточных опухолях (секретирующих) ЦНС,паренхиматозных опухолях шишковидной железы (пинеобластома и пинеоцитома с промежуточной дифференцировкой), хориоидкарциноме, злокачественных эпендимомах и менингимоах (УД-С)[14]:

Выбирается одна из нижеперечисленных схем:

Генерическое название	**Средняя терапевтическая дозировка**	**Курс лечения**
Схема 1 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Цисплатин	100 мг/м^2 в/в капельно 1-й день	Курс повторять через каждые 4 недели
Винкристин	1,4 мг/м^2 в/в капельно 4-й день	
Схема 2 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Цисплатин	25 мг/м^2 в/в капельно 1,2,3,4-й дни	Курс повторять через каждые 4 недели
Этопозид	80 мг/м^{2}в/в капельно 1,2,3,4-й дни	
Схема 3 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Карбоплатин	AUC-5 в/в капельно 1-й день	Курс повторять через каждые 4 недели
Этопозид	140мг/м^2 в/в капельно 1,2,3-й дни	
Винкристин	1,4 мг/м^2 в/в капельно	

	1,8-й день	
Схема 4 (УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Карбоплатин	AUC-5 в/в капельно 1 день	Курс повторять через каждые 4 недели
Этопозид	100 мг/м^2 в/в капельно 1,2 дни	
Метотрексат	8 мг/м^2 в/в капельно 3 день	
Схема 5(УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Цисплатин	25 мг/м^2 в/в капельно 1,2,3,4-й дни	Курс повторять через каждые 4 недели
Этопозид	80 мг/м^{2}в/в капельно 1,2,3,4-й дни	
Циклофосфан	600 мг/м^2 в/в капельно 4-й день	
Схема 6(УД – А): Продолжительность лечения 4-6 циклов		
Цисплатин	20 мг/м^2 в/в инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1,2.3,4,5-й дни	
Этопозид	100 мг/м^2 в/в капельно в течении 1 часа в 1,2,3-й дни	
Ифосфамид	1500 мг/м^2 в/в капельно в течении 1 часа в 1,2,3,4,5-й дни	
Месна	400 мг/м^2 в/в струйно до введения ифосфамида	

Методика одновременной химио- и лучевой терапии

Назначается при глиомах высокой степени злокачественности мозга G3-G4. Лучевая терапия проводится в классическом или гипофракционном режиме по методике конвенциального, 3DCRT, IMRT облучения на фоне химиотерапии темозоломидом 75-80 мг/м^2 внутрь на весь курс лучевой терапии (в дни проведения сеансов облучения и выходные дни до №40-45 раз).

14.3. Индикаторы эффективности лечения:

Если ответ на лечение можно оценить, то следует выполнить МРТ исследование. Увеличение контрастности и предполагаемая прогрессия опухоли, в сроки 4-8 недель после окончания лечения (операция, лучевая терапия, химиотерапии) по данным МРТ, могут являться артефактом (псевдо прогрессией), тогда следует выполнить повторное МРТ исследование через 4 недели. Дополнительно ПЭТ головного мозга по показаниям.

Ответ на лучевую терапию и химиотерапию оценивается в соответствии с критериями ВОЗ, но также следует учитывать и состояние функций нервной системы, и применение кортикостероидов (критерии Макдональда). Увеличение общей выживаемости и числа пациентов без признаков прогрессирования в течение 6 месяцев является допустимой целью терапии и предполагает, что больные со стабилизацией заболевания также получают пользу от проводимого лечения.

- полная регрессия – 100% исчезновение опухоли;
- частичная регрессия – уменьшение размера на 50% и более;
- стабилизация процесса – уменьшение размера опухоли менее чем на 50%;
- прогрессирование – увеличение размера опухоли более чем на 25% [28] (УД-А).

14.4. Дальнейшее ведение:

- Наблюдение онколога и нейрохирурга по месту жительства, осмотр 1 раз в квартал первые 2 года, далее 1 раз в 6 месяцев в течение двух лет, далее 1 раз в год с учетом, полученных результатов МРТ снимков.
- Наблюдение состоит из клинической оценки, особенно функций нервной системы, судорожного синдрома или его эквивалентов, а также использования кортикостероидов. Пациентам следует сокращать прием стероидов как можно раньше. Часто у пациентов с неоперабельными или рецидивными опухолями наблюдаются явления венозного тромбоза.
- Лабораторные показатели не определяются, за исключением пациентов, получающих химиотерапию (клинический анализ крови), кортикостероиды (глюкоза) или противосудорожные препараты (клинический анализ крови, показатели функции печени).
- Инструментальное наблюдение: а) МРТ–через 1-2 месяца после окончания лечения; через 6 месяцев после последней явки на контрольный осмотр; в последующем 1 раз в 6-9 месяцев.

15. Профилактические мероприятия:

Комплекс профилактических мер при злокачественных новообразованиях ЦНС совпадает с такими же, как при других локализациях. В основном это поддержание экологии окружающей среды, улучшение условий труда на вредных производствах, повышение качества сельскохозяйственной продукции, улучшение качества питьевой воды и т.д.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

16. Список разработчиков протокола:

1) Ким Виктор Борисович – доктор медицинский наук, РГП на ПХВ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра нейроонкологии;

2) Дюсембеков Ермек Кавтаевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нейрохирургии АО «Казахский медицинский университет непрерывного

образования», заведующий отделением нейрохихирургии-4, 7-й городской клинической больницы г. Алматы.
3) Ибраимова Мария Алмасовна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», врач лучевой тераппевт.
4) Абдрахманов Рамиль Зуфарович– кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий отделением ДСХТ-1.
5) Аханов Гани Жайшылыкович –кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», врач нейрохирург.
6) Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Кайдаров Бахыт Касенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, маммологии и лучевой терапии «Казахского Национального медицинского университета им С.Д. Асфендиярова.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:
1. Карахан В.Б. с соавт. Темозоломид в комплексном лечении глиобластом головного мозга //Матер. V съезда онкологов и радиологов СНГ. - Ташкент, 2008.- С. 430.
2. Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии //ESMO. - 2014 (https://esmo.org)
3. Клинические рекомендации Американского общества клинических онкологов //ASCO. – 2014 (https://www.asco.org)
4. Клинические рекомендации Американского общества лучевых терапевтов //ASTRO. – 2014. (https://www.astro.org)
5. Клинические рекомендации Европейского общества лучевых терапевтов //ESTRO. – 2014 гг.(http://www.estro.org)
6. Лучевая терапия в лечении рака. – Chapman&HallMedical, 2000. – 338 с.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е издание. – Москва: Новая волна, 2010. – 1216 с.
8. Никифоров Б. М., Мацко Д. Е. Опухоли головного мозга. Серия “Краткое руководство” – СПб: Питер, 2003. - С. 279 – 286.
9. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // Нейрохирургия. 2005. - № 4.-С.41 -47.
10. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 ноября 2009 года № 774 «Об утверждении Номенклатуры медицинских и фармацевтических

специальностей (с изменениями и дополнениями от 06.05.2013 г.)».
11. Приказ №209 от 28.04.2014 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения РК от 31 декабря 2013 года №770 «Об утверждении тарификатора медицинских услуг».
12. Поддубная И.В. Новый век – новые возможности химиотерапии: Темодал в лечении злокачественных опухолей //Совр. онкология.- 2002. -т.4, №1.-С. 1-10.
13. Справочник операций и манипуляций. – Астана, 2009.- с.54
14. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС (2012-2013). – Москва, 2013.- с.55
15. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е. Злокачественные глиомы головного мозга. Проблемы диагностики и современные возможности комплексного лечения //Темодал – новый противоопухолевый препарат для лечения злокачественных глиом, мат. симп. – СПб., 2002. – С. 2-5.
16. Arno J. M., John C. R. //Intensity Modulated Radiation Therapy. A Clinical Perspective. – Hamilton • London2010.
17. Carlos A. Perez, Brady C. W. //Principles and Practice of Radiation Oncology. – 5-rd Edition, Lippincott-Roven, 2010.
18. Eric K. Hansen, Mack Roach //Handbook of Evidence. Based Radiation Oncology. – 2nd Edition. – Springer, 2010.
19. Improving Outcomes for People with Brain and Other CNS Tumours. -National Institute for Health and Clinical Excellence. – London. -2006 – 180 p.
20. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly //N Engl J. Med.- 2007.- N356. –P.1527–1535.
21. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW et al. The WHO classification of tumors of the nervous system //J. Neuropathol Exp. Neurol.-2002.-N6.-P. 215–225.
22. Meyer J.L., Hinkelbein W. IMRT, IGRT, SBRT – Advances in the Treatment Planning and Radiotherapy. - Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland), 2007.– 437 p.
23. NCCN Guidelines version 2.2012
24. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastomamultiforme: a prospective randomized clinical trial //J. Clin. Oncol. – 2004.-N22.- P.1583–1588.
25. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and metaanalysisof individual patient data from 12 randomised trials //Lancet.- 2002.- N359.- P. 1011–1018.
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastomamultiforme //N. Engl. J. Med.-2005.- N352.- P.987–996.
27. Van den Bent M, Brandes A, Rampling R et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) versus temozolomide (TMZ) or BCNU in recurrent glioblastomamultiforme: EORTC 26034. ASCO Ann Meet Proc Part I //J. Clin. Oncol. -2007.- N25.-76S (Abstr 2004).
28. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial //J. Clin.

Oncol.- 2006.- N24.- P.2715–2722
29. WHO Classiffication of Tumors of the Central Nervous System (2007) / Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W.Cavenee. – Geneva: WHO Press, 2007
30. WHO Handbook for Reporting Results of cancer Treatment. – WHO, Geneva, 1979.

Приложение 1

Оценка качества жизни (функциональная активность) по Карновскому:

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания.
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания.
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам.
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание.
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь.
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно.
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия.
	10 баллов	Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания.
	0 баллов	Смерть.

Приложение 2

Шкала Глазго(Glasgow coma scale или GCS).

Признак	Баллы
Открывание глаз:	
• спонтанное	4
• как реакция на голос	3
• как реакция на боль	2
• отсутствует	1
Речевая реакция:	
• больной ориентирован, дает быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
• больной дезориентирован, спутанная речь	4
• словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
• нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
• отсутствие речи	1
Двигательная реакция:	
• выполнение движений по команде	6
• целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
• отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
• патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
• патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
• отсутствие движений	1
Состояние больного, согласно шкале комы Глазго, оценивается по трем признакам, каждый из которых оценивается в баллах. Баллы суммируются. Интерпретация полученных результатов по шкале комы Глазго: • 15 баллов - сознание ясное • 13-14 баллов - оглушение • 9-12 баллов - сопор • 4-8 баллов - кома • 3 балла - гибель коры	