

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ В.А. Ходжаев

29 декабря 2010 г.

Регистрационный № 142-1110

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ (Grade III–IV)
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОНФОРМНОЙ
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ЭСКАЛАЦИЕЙ СУММАРНОЙ ОЧАГОВОЙ
ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Минайло И.И., канд. мед. наук Синайко В.В.,
канд. мед. наук Моисеева О.И., д-р. мед. наук, доц. Артемова Н.А.,
канд. мед. наук Жуковец А.Г., канд. мед. наук Ошарин В.В., Семак И.А.

Минск 2010

Настоящая инструкция разработана для онкологов, радиационных онкологов, нейрохирургов, врачей общей практики учреждений здравоохранения с целью повышения эффективности лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности (Grade III–IV, high-grade glioma).

Послеоперационная конформная лучевая терапия с эскалацией суммарной дозы облучения до 80–90 Гр позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость пациентов с анапластической астроцитомой с 14,7 до 51,3% и 2-летнюю выживаемость пациентов с глиобластомой — с 11,4 до 38,4% (М. Tanaka, 2005).

Предложенный метод может быть рекомендован для внедрения в онкологических учреждениях здравоохранения при наличии соответствующего оборудования.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

- наличие первичной морфологически верифицированной глиальной опухоли головного мозга;
- возраст 18–65 лет;
- общий клинический статус пациента перед лучевой терапией по шкале Карновского $\geq 70\%$ (ECOG 0–1);
- локализация опухоли, позволяющая осуществить планирование конформной лучевой терапии с эскалацией суммарной дозы облучения без превышения толерантности критических органов и структур головного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

- отсутствие морфологической верификации при первичной опухоли головного мозга;
- возраст <18 или >65 лет;
- общий клинический статус пациентов перед лучевой терапией по шкале Карновского $< 70\%$ (ECOG 2–4);
- локализация опухоли, не позволяющая осуществить планирование конформной лучевой терапии с эскалацией суммарной дозы облучения без превышения толерантности критических органов и структур головного мозга.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

- операционный стол с системой жесткой фиксации головы типа Мэйфилда и т. п.;
- оптические устройства для реализации микрохирургического метода (операционные микроскопы, бинокулярные лупы);
- моторные (электрические или пневматические) системы для краниотомии;
- аппарат высокочастотной биполярной и монополярной коагуляции;
- хирургическая навигационная система;
- аппарат для интраоперационного ультразвукового исследования;
- система аспирации и ирригации операционного поля;

- ультразвуковой диссектор-аспиратор;
- набор микрохирургических инструментов;
- радиотерапевтический комплекс, позволяющий проводить объемное (3D) планирование и конформное облучение, включающий следующее оборудование:
 - рентгеновский компьютерный томограф для планирования лучевой терапии;
 - рентгеновский симулятор;
 - линейный ускоритель с наличием многолепестковой диафрагмы (коллиматора) и системой планирования конформной лучевой терапии.

Лучевая терапия должна проводиться с использованием фиксирующих устройств и приспособлений.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

До оперативного вмешательства:

- общее физикальное обследование;
- магнитно-резонансная томография (в т. ч. с внутривенным контрастным усилением) и/или (при невозможности МРТ) компьютерная томография (с внутривенным контрастным усилением) головного мозга;
- осмотр невролога;
- осмотр офтальмолога (по показаниям) с обязательным описанием состояния глазного дна;
- консультация нейрохирурга;
- ЭКГ;
- определение группы крови, резус-фактора, серореакция на сифилис;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты — натрий, калий, магний, хлор);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи.

Для последующего лечения и динамического наблюдения должно быть обеспечено постоянное архивирование данных МРТ и КТ и их передача в профильные лечебные учреждения в формате DICOM на электронных носителях или по электронной почте.

После оперативного вмешательства (перед началом лучевой терапии):

- для уточнения степени радикальности удаления опухоли выполняется: МРТ головного мозга — не позднее чем через 48 ч после операции, при невозможности МРТ на 1–10-е сут КТ головного мозга (с внутривенным контрастным усилением);
- общее физикальное обследование;
- осмотр невролога;
- осмотр офтальмолога (до начала лучевой терапии) с обязательным описанием состояния глазного дна;

- ЭКГ;
- биохимическое исследование крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является первым этапом комбинированного лечения пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга. Его задачами являются: удаление максимального количества опухолевой ткани с сохранением функционально значимых зон и центров головного мозга и/или восстановление ликвороциркуляции.

Объем хирургического вмешательства может варьировать от полного до частичного удаления опухоли. На выбор объема хирургического вмешательства влияют такие факторы как возраст и тяжесть состояния пациента, количество, размеры и локализация опухолевых очагов относительно функционально важных зон мозга.

Предоперационная подготовка включает противоотечную терапию препаратами кортикостероидного ряда (в течение 2–3 сут), противосудорожную терапию при наличии эпилептических припадков (профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится).

Возможно использование проекционных и внепроекционных хирургических доступов. Проекционные хирургические доступы обеспечивают кратчайшую траекторию доступа к патологическому образованию, внепроекционные позволяют достичь опухоли через функционально менее значимые отделы мозга.

Предпочтение следует отдавать краниотомии (костно-пластической трепанации черепа с установкой костного лоскута на место после окончания хирургических манипуляций на опухоли) перед краниоэктомией (резекционной или декомпрессионной трепанацией). Исключение составляют редкие ситуации некупируемого интраоперационного отека головного мозга и его пролапса в трепанационное окно.

При неясном генезе новообразования головного мозга и его распространенном характере, не позволяющем выполнить циторедуктивное удаление опухоли, выполняется открытая или стереотаксическая биопсия. Во время выполнения операции должна быть обеспечена возможность срочного морфологического исследования биопсийного материала.

Методика послеоперационной лучевой терапии с эскалацией суммарной дозы облучения

Послеоперационную лучевую терапию у пациентов с первичными высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга начинают на 14–30-е сут после хирургического вмешательства.

Лучевое лечение проводится на фоне назначения кортикостероидов. Препаратом выбора является дексаметазон. Начальная доза составляет 8–16 мг/сут, в дальнейшем суточная доза определяется индивидуально в зависимости от степени выраженности неврологических симптомов.

У большинства пациентов к моменту окончания лучевой терапии применение кортикостероидов может быть сведено к минимуму (4–8 мг/сут).

Пациентам, в анамнезе которых имелись эпизоды судорожного синдрома, назначается один из противосудорожных препаратов: карбамазепин в дозе 0,2 г 2–4 раза/сут, производные вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг (до 50 мг/кг) в сут и т.д. Профилактическое назначение противосудорожных препаратов не производится.

Предлучевая подготовка пациентов с первичными высоко злокачественными глиальными опухолями головного мозга осуществляется на рентгеновских симуляторах и компьютерных томографах с обязательным использованием фиксирующих устройств и приспособлений в условиях объемного (3D) планирования.

Расчет физических условий облучения производится компьютерными планирующими 3D-системами на основе данных, полученных при МРТ и КТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением.

Облучение пациентов с первичными высоко злокачественными глиальными опухолями головного мозга осуществляется тормозным фотонным излучением линейных ускорителей с энергией 6–18 МВ, имеющих многопластинчатую диафрагму (коллиматор) и систему верификации позиционирования пациента.

Конформная дистанционная лучевая терапия пациентов с первичными высоко злокачественными глиальными опухолями головного мозга проводится с использованием классического режима фракционирования дозы (РОД 2 Гр) непрерывным курсом до суммарной очаговой дозы 80–90 Гр. При этом 50 Гр подводится расширенными полями, последующие 30–40 Гр — локальными полями.

При планировании конформной дистанционной лучевой терапии высоко злокачественных глиом головного мозга расширенными полями (до СОД 50Гр) используются следующие подходы к объемам облучения:

1. GTV (gross tumor volume) — объемы остаточной опухоли и послеоперационной кисты, определяемые при МРТ и/или КТ с внутривенным контрастным усилением. В случае отсутствия определяемой при МРТ и/или КТ опухоли объемом GTV считается послеоперационная киста.

2. CTV (clinical target volume) — определяется как GTV + 2 см во всех направлениях при отсутствии остаточной опухоли и +3 см во всех направлениях при наличии остаточной опухоли; дополнительно в объем CTV включается зона отека. При распространении опухоли до средней линии, в том числе в пределах мозолистого тела, отступ от границ объема опухоли в контралатеральную часть головного мозга должен составлять не более 5мм.

3. PTV (planning target volume) — определяется как CTV + 3–5 мм во всех направлениях.

При планировании конформной дистанционной лучевой терапии высоко злокачественных глиом головного мозга локальными полями (СОД 30–40Гр) используются следующие подходы к объемам облучения:

1. GTV (gross tumor volume) — объемы опухоли и послеоперационной

кисты, определяемые при МРТ и/или КТ с внутривенным контрастным усилением. В случае отсутствия определяемой при КТ или МРТ опухоли объемом GTV считается послеоперационная киста.

2. CTV (clinical target volume) — определяется как GTV + 1 см во всех направлениях при отсутствии остаточной опухоли и +2 см во всех направлениях при наличии остаточной опухоли, причем в объем CTV зона отека дополнительно не включается.

3. PTV (planning target volume) — определяется как CTV + 3–5 мм во всех направлениях.

При планировании курса лучевой терапии на основе вышеприведенных рекомендаций, следует учитывать толерантность нормальных тканей и критических структур головного мозга (головной мозг, ствол мозга, среднее и наружное ухо, хрусталик, оптические нервы, хиазма, ретина).

Выбор СОД (80 или 90 Гр) определяется условиями планирования с учетом толерантности нормальных тканей и критических структур головного мозга, а также возможностью проведения облучения на фоне химиотерапии темозоламидом.

При невозможности подведения СОД 80–90 Гр без превышения толерантности нормальных тканей и критических структур следует ограничиться СОД 60 Гр.

Толерантность нормальных тканей и критических структур головного мозга в зависимости от объема облучения, представленная в таблице, указана при условии ожидания менее 5% (TD 5/5 Volume) и менее 50% (TD 50/5 Volume) радиационных некрозов и связанных с ними осложнений в течение 5 лет после лечения при классическом фракционировании (2 Гр за фракцию, одна фракция в день, пять фракций в неделю).

Таблица 1

Толерантность нормальных тканей и структур головного мозга
(Гр, с учетом доверительного 95% интервала)

Критические органы и ткани	Вероятность ожидания некрозов <5% в течение 5 лет (TD 5/5 Volume)			Вероятность ожидания некрозов <50% в течение 5 лет (TD 50/5 Volume)		
	33% (1/3) объема органа	66% (2/3) объема органа	100% объема органа	33% (1/3) объема органа	66% (2/3) объема органа	100% объема органа
Головной мозг	58,56 (55,34 – 61,78)	51,42 (48,21 – 54,64)	47,25 (44,03 – 50,46)	80,0 (76,78 – 83,21)	72,86 (69,66 – 76,07)	68,68 (65,47 – 71,90)

Ствол мозга	59,20 (56,10 – 62,31)	55,15 (52,05 – 58,26)	52,78 (49,67 – 55,89)	72,99 (69,88 – 76,09)	68,93 (65,83 – 72,04)	66,56 (63,46 – 69,67)
Ухо среднее	29,99 (29,99 – 30,00)	29,99 (29,99 – 30,00)	29,99 (29,99 – 30,00)	39,99 (39,99 – 40,00)	39,99 (39,99 – 40,00)	39,99 (39,99 – 40,00)
Ухо наружное	57,30 (54,74 – 59,86)	56,41 (53,85 – 58,98)	55,90 (53,33 – 58,46)	68,46 (66,06 – 71,22)	67,77 (65,21 – 70,33)	67,25 (64,69 – 69,81)
Хрусталик	6,76 (4,29 – 9,23)	6,76 (4,29 – 9,23)	6,76 (4,29 – 9,23)	16,86 (14,39 – 19,32)	16,86 (14,39 – 19,32)	16,86 (14,39 – 19,32)
Оптические нервы	49,34 (46,06 – 52,62)	49,34 (46,06 – 52,62)	49,34 (46,06 – 52,62)	67,02 (63,74 – 70,31)	67,02 (63,74 – 70,31)	67,02 (63,74 – 70,31)
Хиазма	49,54 (37,54 – 61,54)	49,54 (37,54 – 61,54)	49,54 (37,54 – 61,54)	84,57 (72,57 – 96,57)	84,57 (72,57 – 96,57)	84,57 (72,57 – 96,57)
Ретина	44,67 (43,04 – 46,29)	44,67 (43,04 – 46,29)	44,67 (43,04 – 46,29)	61,58 (59,95 – 63,20)	61,58 (59,95 – 63,20)	61,58 (59,95 – 63,20)

Общие принципы проведения химиотерапии

Химиотерапия темозоломидом назначается пациентам не старше 60 лет при планируемой СОД 80 Гр в дозе 75 мг/м² внутрь ежедневно (5 дней в неделю) за 1 ч до проведения сеанса лучевой терапии в течение 2 первых и 2 последних недель облучения. Через 3–4 недели после завершения химиолучевой терапии проводится 6 курсов химиотерапии темозоломидом в дозе 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, курсы повторяют каждые 28 дней.

При планируемой СОД 90 Гр химиотерапия темозоломидом проводится только в адъювантном режиме: 6 курсов в дозе 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, курсы повторяют каждые 28 дней.

Лечение рецидивов

При рецидивах высоко злокачественных глиальных опухолей головного мозга вопрос о тактике специального лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) решается консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога и химиотерапевта индивидуально для каждого пациента.