

Ассоциация нейрохирургов России

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.**

**Клинические рекомендации утверждены
на XXXIX Пленуме Правления Ассоциации
нейрохирургов России
Казань 27.11.2014**

Москва, 2014 г.

Авторский коллектив

Мазеркина Надежда Александровна.	Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Кобяков Григорий Львович	Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения нейрохирургии глиальных опухолей НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Горельшев Сергей Кириллович	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Трунин Юрий Юрьевич	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Холодов Борис Владимирович.	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Хухлаева Елена Анатольевна	Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко

Определение понятий

Стандарты – общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые подтверждены мультицентровыми проспективными рандомизированными исследованиями или результатами независимых крупных нерандомизированных проспективных и ретроспективных исследований.

Рекомендации – лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов, которые рассматриваются как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях. Данные подтверждены в нерандомизированных проспективных или ретроспективных исследованиях.

Опции – мнение отдельных авторитетных экспертов.

При создании данных рекомендаций был учтен опыт международных и российских исследований.

Общая информация

ГКО ЦНС являются редкими опухолями, их частота встречаемости составляет 0,5-2,8/1 млн населения в год, болеют в основном пациенты в возрасте от 9 до 29 лет [1]. Обычно ГКО локализуются в пинеальной/супраселлярной областях, редкая локализация – базальные ганглии, гипофиз. Метастазирование происходит по ликворным путям (желудочковая система, позвоночник).

ГКО ЦНС делятся на чистые герминомы (ЧГ) и негерминомные герминативноклеточные опухоли (НГГКО), куда входят чистые или смешанные опухоли, состоящие из элементов нескольких опухолей. Ниже приведены классификации ГКО ЦНС.

Классификация ГКО ЦНС (ВОЗ) [2]

<i>Герминомы (ЧГ)</i>
<i>Негерминомные герминативноклеточные опухоли (НГГКО)</i>
Эмбриональные карциномы
Опухоли эндодермального синуса/желточного мешка
Хориокарциномы
Смешанные НГГКО
Тератомы
Злокачественная тератома
Доброкачественная тератома:

- Зрелая
- Незрелая

Помимо классификации ВОЗ, основанной на гистологическом принципе, в клинической практике широко используется японская классификация, где ГКО ЦНС разделены на 3 группы в зависимости от прогноза заболевания, что определяет тактику лечения [3]

<p><i>Группа хорошего прогноза</i></p> <p>Чистая Герминома</p> <p>Зрелая тератома</p>
<p><i>Группа промежуточного прогноза</i></p> <p>Герминома с синтициотрофобластическим компонентом</p> <p>Незрелая тератома</p> <p>Смешанная ГКО, состоящая из элементов герминомы и зрелой/незрелой тератомы</p>
<p><i>Группа плохого прогноза</i></p> <p>Эмбриональная карцинома</p> <p>Опухоль желточного мешка</p> <p>Хориокарцинома</p> <p>Смешанная ГКО, включающая элементы эмбриональной карциномы или опухоли желточного мешка или хориокарциномы или другой злокачественной опухоли, например карциномы сквамозных клеток</p>

Диагностика основывается на комбинации клинических симптомов, уровне опухолевых маркеров, нейровизуализационных характеристиках, а также на цитологическом и гистологическом подтверждении [4] (стандарт).

Обследование больных со всеми опухолями мозга включает в себя клинический осмотр с оценкой неврологического статуса, соматического состояния (шкала Карновского). При подозрении на ГКО ЦНС (локализация опухоли в пинеальной или хиазмально-селлярной области), обследование также должно включать в себя осмотр офтальмолога (острота и поля зрения, состояние глазного дна), осмотр эндокринолога с определением уровней гормонов крови, а также определение онкомаркеров (АФП, ХГЧ и б-ХГЧ) в крови (стандарт), при необходимости – цитологию и уровень онкомаркеров люмбального ликвора (рекомендация). При ГКО хиазмально-селлярной области самым длительным симптомом является несахарный диабет, при обследовании также

выявляются гиперпролактинемия и дефицит гормонов передней доли гипофиза [5], а также хиазмальный синдром. При ГКО пинеальной области заболевание как правило манифестирует гипертензионной симптоматикой за счет окклюзии Сильвиего водопровода, а также симптомами поражения среднего мозга в основном за счет нарушения глазодвигательных функций.

Любое повышение уровня АФП (обычно в сыворотке крови более 5-10 нг/дл, в ликворе более 2-5 нг/дл) или значительное повышение уровня б-ХГЧ в крови/ликворе более 50-100 мЕ/л могут считаться достаточными для подтверждения диагноза НГГКО без гистологической верификации [6] (рекомендация). При отсутствии повышения уровня онкомаркеров в крови необходима гистологическая верификация (стандарт) .

ГКО имеют тенденцию распространяться в пределах ЦНС, поэтому необходима комплексная диагностика, включающая в себя МРТ всех отделов ЦНС (головной мозг сагитальная фронтальная и аксиальная проекции, спинной мозг (сагитальная и аксиальная проекции), режимы T1 с контрастом и без, T2, Flair, аппарат не менее 1,5 Тесла) (стандарт). При невозможности выполнения МРТ показано проведение КТ (предпочтительно СКТ) головного мозга с контрастом и без (рекомендация). При ЧГ пинеальной области на аксиальных срезах может наблюдаться характерный синдром бабочки – накопление контраста в области мамиллярных тел.

При гистологическом исследовании ГКО выявляются крупные клетки со светлой цитоплазмой с фиброваскулярными перегородками и лимфоцитарной инфильтрацией.

Иммуногистохимическое исследование включает в себя исследование CD117/KIT, OCT3/4 (ядерная экспрессия) и PLAP (цитоплазматическая и мембранная экспрессия) ST45 (позитивны при ЧГ). ХГЧ и плацентарный лактоген положительны при герминомах с синцитиотрофобластным компонентом и хориокарциномах. Для опухолей желточного мешка характерна положительная экспрессия AFP, SALL4 и glypican 3; CD30 является маркером эмбриональной карциномы (рекомендация).

Лечение ГКО ЦНС.

Лечение ГКО ЦНС включает в себя хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию (рекомендация).

При подозрении на ЧГ по данным клинической картины и нейровизуализации показано не удаление опухоли, а проведение биопсии (открытой или стереотаксической) (рекомендация), при внутричерепной гипертензии проводятся операции для разрешения

гидроцефалии [7]. В ряде случаев используется нейронавигация. Для пациентов с поражением пинеальной области предпочтительно проведение эндоскопической тривентрикулостомии над шунтирующими операциями, позволяющей также получить биопсийный материал [8] (рекомендация). Удаление опухоли является важной частью комплексного лечения при НГКО и зрелых тератомах и значительно улучшает прогноз [8] (рекомендация).

Ведущую роль в лечении ГКО ЦНС занимает лучевая терапия (стандарт). Облучение должно проводиться на современной аппаратуре с использованием линейных ускорителей и трехмерного планирования - стереотаксическая радиотерапия (рекомендация)

Ранее адьювантное лечение ГКО ограничивалось только проведением лучевой терапии. В этих случаях проводилось краниоспинальное облучение (КСО) в дозе 24-35 Гр с дополнительным облучением (буст) на область первичного опухолевого очага с захватом (margin) 1-2 см до общей СОД 40-50 Гр в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза (РОД)-1,8-2,0 Гр за фракцию (рекомендация) что позволило обеспечить выживаемость 90-97% [9, 10].

Высокие показатели выживаемости при лечении ЧГ, а также осложнения лучевой терапии при проведении КСО в высоких дозах (снижение когнитивных функций, нарастание эндокринного дефицита, другие отдаленные последствия, включая васкулопатию сосудов Виллизиевого круга, развитие кавернозных ангиом, вторичных опухолей мозга) побудили исследователей во всем мире к разработке новых протоколов лечения с более низкими дозами и уменьшенными объемами лучевой терапии [8].

Последние 2 десятилетия это успешно удается путем включения в режимы лечения полихимиотерапии (ПХТ). Наиболее эффективными химиопрепаратами в лечении ГКО ЦНС являются циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, цисплатин и карбоплатин.

Применение ПХТ позволило снизить дозы и объемы ЛТ при лечении ЧГ, не ухудшая показателей выживаемости и значительно снижая отдаленные нейрокогнитивные последствия [11, 12] (рекомендация).

Лечение ГКО ЦНС только ПХТ показало свою неэффективность [13] (стандарт).

Реабилитационные мероприятия проводятся по показаниям в соответствии с общими принципами реабилитации неврологических и нейрохирургических больных (стандарт).

Лечение локализованных ЧГ

Применение только локального облучения в сочетании с ПХТ при лечении ЧГ также показало более низкие показатели выживаемости по сравнению с облучением расширенным полем [10]. Наименьшим объемом лучевой терапии при лечении ЧГ является облучение желудочковой системы (ОЖС) (стандарт), при отсутствии возможности 3D-конформного облучения показано облучение всего головного мозга (рекомендация). По данным различных исследований, ПХТ на основе препаратов платины с последующей ЛТ ОЖС 21,6-25,5 Гр с облучением ложа опухоли в дозе 30-40 Гр (при наличии остаточной опухоли) является эффективным для контроля заболевания [12, 14-16].

Лечение диссеминированных ЧГ

При соответствующей лечебной стратегии, контроль за заболеванием и прогноз для мультифокальных ЧГ ЦНС такой же как при очаговых формах заболевания [17]

Стандартным подходом является КСО до СОД 24-36 Гр с бустом на область остаточной опухоли и метастазов (если они визуализируются на МРТ с к/у после завершения курса КСО) до СОД 40-50 Гр [17-19] (рекомендация).

Лечение бифокальных ЧГ

Приблизительно 10% всех ГКО ЦНС являются бифокальными (одновременное вовлечение области шишковидной железы и нейрогипофиза) [18]. Бифокальные герминомы без признаков диссеминации могут считаться локализованными опухолями. ПХТ с ОЖС в дозе 24 Гр с или без локального буста до 40 Гр дают такие же результаты, как при лечении локальных ЧГ [19].

Лечение рецидивов ЧГ

Терапия рецидивов включает хирургию, локальное облучение или облучение всей ЦНС и ПХТ, включая высокодозную ХТ (ВДХТ) с аутологичной пересадкой гематопозитических стволовых клеток [20] (рекомендация). Только облучение или только ПХТ недостаточны в лечении рецидивов [21] (рекомендация).

Лечение НГКО ЦНС

В отличие от ЧГ, НГКО ЦНС значительно более резистентны к терапии. Лечение включает в себя более интенсивную ПХТ на основе препаратов платины, лучевую терапию с использованием более широких полей и более высоких доз облучения (КСО 24-35 ГР, локально 40- 56 Гр), а также резекцию остаточной опухоли [6, 16, 22] (стандарт). Такой подход обеспечивает 5-летнюю БРВ 57-67% [22, 23]. Наиболее активные

химиотерапевтические препараты включают в себя: цисплатин, карбоплатин, этопозид, блеомицин, ифосфамид и винбластин [24] (рекомендация).

Максимально возможная резекция остаточной опухоли, которая в большинстве случаев проводится после неoadьювантного лечения (ПХТ или ПХТ и ЛТ) значительно улучшает прогноз [25] (рекомендация).

Лечение зрелых тератом

Зрелые тератомы нечувствительны к ЛТ и ПХТ, поэтому основной метод лечения – максимально возможное удаление опухоли (стандарт) [4]. При тотальном удалении адьювантное лечение не требуется. При частичном удалении может потребоваться адьювантное лечение (как правило применяются стереотаксические методики ЛТ и радиохирургии), однако зрелые тератомы могут расти и во время адьювантного лечения (ПХТ) [26]

Алгоритм лечения пациентов с ЧГ по протоколу Герминома-2008.

<p>Исходная оценка</p> <ul style="list-style-type: none"> - Клинический осмотр, включая осмотр офтальмолога и эндокринолога, - МРТ всех отделов ЦНС с контрастом (не более 28 дней до начала лечения) - Анализ крови на онкомаркеры (АФП, ХГЧ, б-ХГЧ) - Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи
<p>Хирургическое лечение биопсия опухоли (открытая или стереотаксическая), при подтверждении диагноза ЧГ</p>
<p>Период адьювантной терапии</p> <p>а). Химиотерапия.</p> <p>Режим химиотерапии: цисплатин 25 мг/м², этопозид 80 мг/м² – дни 1-4</p> <p>Противорвотная терапия: ондансетрон 8мг в/в перед введением цисплатина - дни 1-4. Длительность цикла составит 21 день. Всего планируется проведение 4-х циклов лечения</p> <p>б) Лучевая терапия начинается с 85-го дня от 1 дня первого цикла (точнее – с 22 дня от первого дня 4-го цикла). Объем облучения – желудочковая система (ОЖС), с захватом ложа опухоли (СТV), краевой захват (margin) 0,5-1 см (РТV), РОД – 1,8-2,0 Гр, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД 24 Гр. При наличии остаточной опухоли после ПХТ проводится буст на ложе опухоли с краевым захватом 1-2 см до СОД 40 Гр.</p> <p>При наличии множественных первичных очагов в головном мозге (более 2), поражении подкорковых узлов, возможном вовлечении зрительных нервов вместо ОЖС проводится облучение всего объема головного мозга с захватом хиазмы и интраканальной части зрительных нервов до СОД 24 Гр. При наличии очагов в спинном мозге проводится КСО в дозе 24 Гр при полном ответе опухоли и мтс на ПХТ и до СОД 34-36 Гр при неполном ответе на ПХТ.</p>
<p>Промежуточная оценка</p> <ul style="list-style-type: none"> - Общий и биохимический анализ крови перед каждым циклом ПХТ, а также перед началом ЛТ - Осмотр офтальмолога, эндокринолога, кровь на гормоны после окончания ПХТ - МРТ головного мозга (при поражении спинного мозга всех отделов ЦНС) после 2 и 4 цикла ПХТ
<p>Последующее наблюдение</p> <ul style="list-style-type: none"> - Первый год после окончания лечения - каждые 4 месяца у пациентов с частичной регрессией (ЧР) или стабилизацией болезни (СБ), каждые 6 месяцев для пациентов с полным ответом (ПО) - Далее 1 раз в год в течение последующих 3-х лет у пациентов с ПО, каждые 6 месяцев в течение 2-го года при ЧО и СБ, по мере изменения клинической ситуации

Список литературы

1. Murray, M.J., et al., *Highlights from the Third International Central Nervous System Germ Cell Tumour symposium: laying the foundations for future consensus*. Ecancermedicallscience, 2013. **7**: p. 333.
2. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
3. Matsutani, M., et al., *Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases*. J Neurosurg, 1997. **86**: p. 446-455.
4. Echevarria, M.E., J. Fangusaro, and S. Goldman, *Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review*. Oncologist, 2008. **13**(6): p. 690-9.
5. Jorsal, T. and M. Rorth, *Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations*. Acta Oncol, 2012. **51**(1): p. 3-9.
6. Kim, J.W., et al., *A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(3): p. 625-31.
7. Souweidane, M.M., et al., *Surgical management of primary central nervous system germ cell tumors: proceedings from the Second International Symposium on Central Nervous System Germ Cell Tumors*. J Neurosurg Pediatr, 2010. **6**(2): p. 125-30.
8. Kamoshima, Y. and Y. Sawamura, *Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors*. Curr Opin Neurol, 2010. **23**(6): p. 571-5.
9. Shibamoto, Y., et al., *Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. **15**(2): p. 285-90.
10. Calaminus, G., et al., *SIOP CNS GCT 96: final report of outcome of a prospective, multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal irradiation alone with chemotherapy followed by focal primary site irradiation for patients with localized disease*. Neuro Oncol, 2013. **15**(6): p. 788-96.
11. Kawabata, Y., et al., *Long term outcomes in patients with intracranial germinomas: a single institution experience of irradiation with or without chemotherapy*. J Neurooncol, 2008. **88**(2): p. 161-7.
12. Sawamura, Y., J. Ikeda, and H. Shirato, *Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes*. Eur J Cancer, 1998. **34**: p. 104-110.
13. da Silva, N.S., et al., *Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(3): p. 377-83.
14. Aoyama, H., et al., *Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2002. **20**(3): p. 857-65.
15. Khatua, S., et al., *Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(1): p. 42-6.
16. Matsutani, M. and G. and The Japanese Pediatric Brain Tumor Study, *Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors - the Japanese experience*. J Neuro-Oncology, 2001. **54**: p. 311-316.
17. Chen, Y.W., et al., *Treatment strategies for initially disseminated intracranial germinomas: experiences at a single institute*. Childs Nerv Syst, 2012. **28**(4): p. 557-63.
18. Schneider, D.T., et al., *Molecular genetic analysis of central nervous system germ cell tumors with comparative genomic hybridization*. Mod Pathol, 2006. **19**(6): p. 864-73.
19. Lafay-Cousin, L., et al., *Limited-field radiation for bifocal germinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(2): p. 486-92.

20. Modak, S., et al., *Thiotepa-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2004. **22**(10): p. 1934-43.
21. Sawamura, Y., et al., *Salvage therapy for recurrent germinomas in the central nervous system*. Br J Neurosurg, 1999. **13**(4): p. 376-81.
22. Calaminus, G., et al., *Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: results of the German Cooperative Trial MAKEI 89*. Klin Padiatr, 2004. **216**(3): p. 141-9.
23. Robertson, P.L., R.C. DaRosso, and J.C. Allen, *Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy*. J Neurooncol, 1997. **32**(1): p. 71-80.
24. Packer, R.J., B.H. Cohen, and K. Cooney, *Intracranial germ cell tumors*. Oncologist, 2000. **5**(4): p. 312-20.
25. Schild, S.E., et al., *Nongerminomatous germ cell tumors of the brain*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(3): p. 557-63.
26. Lee, Y.H., et al., *Treatment and outcomes of primary intracranial teratoma*. Childs Nerv Syst, 2009. **25**(12): p. 1581-7.