

Ассоциация нейрохирургов России

**Клинические рекомендации по лечению
интракраниальных эпендимом у детей.**

Клинические рекомендации обсуждены и
утверждены на Пленуме Правления
Ассоциации нейрохирургов России
г. Красноярск, 14.10.2015 г

Москва 2015

Авторский коллектив:

Горельшев Сергей Кириллович	профессор д.м.н., заведующий отделением детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Голанов Андрей Владимирович	профессор, д.м.н., заведующий отделением радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Трунин Юрий Юрьевич	к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Шишкина Людмила Валентиновна	к.м.н., заведующая лабораторией патоморфологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Рыжова Марина Владимировна	к.м.н., старший научный сотрудник лабораторией патоморфологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Холодов Борис Васильевич	врач-онколог отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Хухлаева Елена Анатольевна	к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Мазеркина Надежда Александровна	д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ
Медведева Ольга Александровна	врач-нейрохирург отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава РФ

Список используемых в работе сокращений.

Э – эпендимома

АЭ – анапластическая эпендимома

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

Супра - супратенториальное расположение

Инфра - инфратенториальное расположение

ЗЧЯ - задняя черепная ямка

ЛТ – лучевая терапия
 ХТ – химиотерапия
 СРТ – стереотаксическая лучевая терапия
 СРХ – стереотаксическая радиохирургия
 БРВ – безрецидивная выживаемость
 ОВ – общая выживаемость
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ЦНС - центральная нервная система
 Grade – степень злокачественности
 Mts – метастатическое распространение
 WHO – Всемирная Организация Здравоохранения
 GTV – gross target volume – собственно остаточная опухоль
 CTV – clinical target volume – зона возможного распространения опухоли
 PTV – prescription target volume - планируемый объем облучения

Классы данных/доказательств и уровни рекомендаций применены в соответствии с критериями доказательной медицины, одобренными Американской ассоциацией нейрохирургов (*The American Association of Neurological Surgeons/AANS*). Классы данных основаны на оценке дизайна исследований, а уровень рекомендаций – на качестве исследований и консенсусе мнений экспертов.

Таблица 1. Методика оценки данных и рекомендаций.

Класс 1	Доказательства представлены одним или несколькими хорошо спланированными рандомизированными, контролируруемыми клиническими исследованиями или метаанализами таких исследований
Класс 2	Доказательства представлены хорошо спланированными наблюдательными исследованиями с параллельным контролем (например, случай-контроль и наблюдательное/кагортное исследование)
Класс 3	Данные основаны на мнении экспертов, серии случаев, отдельных случаях и исследованиях с историческим контролем с длительными сроками наблюдения

Уровень 1	Общепринятые принципы ведения пациентов, которые отражают высокую степень клинической достоверности (обычно для этого требуется Класс 1 доказательств), или подавляющая часть данных Класса 2, когда обстоятельства не позволяют проведение рандомизированных клинических исследований
Уровень 2	Рекомендации по ведению пациентов, которые отражают клиническую определенность (как правило, это для этого требуются доказательства Класса 2 или консенсус доказательств 3 Класса)
Уровень 3	Другие стратегии ведения пациента, для которых клиническая значимость остается неопределенной (недостаточные или противоречивые данные, или мнения)

Общие данные.

Эпендимомы относят к группе нейроэктодермальных опухолей, возникающих из эпендимарной выстилки желудочковой системы. Эпендимомы составляют около 3-5 % всех опухолей ЦНС у взрослых и до 16% у детей, занимая третье место по частоте встречаемости в детском возрасте после астроцитом и медуллобластом.

Эпендимомы чаще всего локализуются в области желудочковой системы и имеют вид узла, содержащего кисты и петрификаты. Последняя гистологическая классификация (WHO 2007) выделяет 2 типа интракраниальных эпендимом: эпендимома (grade II) и анапластическая эпендимома (grade III).

Современные протоколы комплексного лечения детей с эпендимомами основываются на результатах хирургического удаления опухоли, ее

распространения, на гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностях эпендимом.

Наиболее значимый прогностический фактор – радикальность хирургического лечения. Лучевые методы лечения показали свою эффективность у пациентов с неполным удалением опухоли и у больных с эпендимомы grade III. В редких случаях удавалось добиться «ответа» опухоли на проводимое химиотерапевтическое лечение. Однако, в подавляющем большинстве мультицентровых проспективных исследований, не отмечено влияния использованных режимов химиотерапии на общую и безрецидивную выживаемость больных с эпендимомы.

Клиническая картина заболевания.

Клиническая картина заболевания у пациентов с эпендимомы неспецифична и связана с локализацией первичного очага и возможного метастатического распространения опухоли. При локализации в области задней черепной ямки, заболевание дебютирует, как правило, с развития окклюзионной гидроцефалии, проявляющейся головными болями, тошнотой, рвотой, быстрым ростом окружности головы, спутанностью сознания. При больших размерах опухоли, распространении в область мостомозжечкового угла отмечается появление дисфункции черепно-мозговых нервов, а также мозжечковой симптоматики.

При локализации опухоли выше мозжечкового намета гипертензионно-гидроцефальный синдром также является ведущим. Если опухоль расположена в полости бокового желудочка, часто развивается асимметричная гидроцефалия с дислокационной симптоматикой.

При распространении опухоли на белое вещество полушарий, появляются вторичные очаговые симптомы поражения – парезы конечностей, зрительные нарушения, снижение памяти и психические расстройства и т.п.

При локализации опухоли в полости III желудочка зрительные и эндокринные нарушения нехарактерны. Заболевание может дебютировать окклюзионным приступом и далее проявиться симметричной гидроцефалией.

У пациентов с опухолями в области задних отделов III желудочка и пинеальной области часто выявляется четверохолмный синдром.

При эктопической локализации опухоли (за пределами желудочковой системы), заболевание может проявиться с развития эпилептического синдрома, парезов конечностей, нарушения речи и психических расстройств.

В редких случаях возможно острое начало заболевания, которое связывают с развитием кровоизлияния в опухоль.

Прогностические факторы (ГУ НИИ НХ).

1. **Возраст:** пациенты до 3 лет имели более низкие показатели общей выживаемости (в мультифакторном анализе **t value=3,25**).
2. **Локализация:** показатели выживаемости у пациентов с супратенториальными опухолями значительно ниже, чем у пациентов с инфратенториальной локализацией (5БРВ=25% против 5БРВ=48, **p=0,05**). Следует отметить, что у большинства больных с локализацией опухоли супратенториально выявлялось относительно большее число морфологических нарушений в опухоли, что, вероятно, и определяло их прогноз.
3. **Гистологическая степень градации:** пациенты с анапластическими опухолями имели более низкие показатели выживаемости (**p=0,001**).
4. **Экспрессия белка p53:** более низкий показатель 5БРВ (5% против 47%) отмечен у пациентов с положительной экспрессией p53 (**p=0,001**).

5. **Высокий индекс пролиферативной активности Ki 67:** при Ki67<10% показатели выживаемости достоверно выше ($p<0,001$).

6. **Добавка в области 1q25:** выявление данного молекулярно-генетического нарушения методом FISH коррелировало с плохим прогнозом ($p<0,001$).

Диагностика (до операции)

СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций):

1. Полное клиническое обследование, включающее неврологический, офтальмологический и отоневрологический осмотр.
2. Проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением до операции.
3. Проведение МРТ спинного мозга с контрастным усилением при наличии симптомов поражения спинного мозга.

РЕКОМЕНДАЦИИ (2 уровень рекомендаций):

1. Эндокринологическое исследование перед операцией.

Хирургическое лечение.

СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций): максимально-возможная резекция опухоли.

Хирургическая резекция является первичным и основным методом лечения эпендимом. У пациентов с анапластическими эпендимомами, может быть оправдана агрессивная хирургическая тактика, направленная на повышение радикальности операции. С точки зрения прогноза, тотальное удаление опухоли даже с нарастанием неврологического дефицита лучше, чем субтотальное или частичное удаление без нарастания неврологического дефицита. 5-летняя безрецидивная выживаемость (5-БРВ), у больных подвергшихся только хирургическому удалению, в большинстве наблюдений, составляет от 10-60 % для всех гистологических типов

опухолей в случаях тотального удаления, против 0-21 % при частичной резекции.

Оценка радикальности операции проводится на основании следующих критериев: удаление классифицируется как тотальное, если по данным послеоперационных МРТ исследований с контрастным усилением, а также по протоколу хирургического лечения, остаточная опухоль не выявляется, либо выявляется сомнительный участок опухоли не превышающий 0,5 см в максимальном измерении. В остальных случаях удаление классифицируется как субтотальное.

Степень радикальности операции зависит, в основном, от локализации опухоли, характера ее роста и кровоснабжения, и является одним из основных факторов, определяющих прогноз заболевания. У детей большинство эпендимом (60-70%) локализуется в области задней черепной ямки. Местом исходного роста эпендимом может быть как дно так и крыша IV желудочка. Опухоль, как правило, растет экспансивно, хорошо отграничена от окружающего мозгового вещества и имеет зону инфильтрации только в области исходного роста (матрикса). При этом возможно распространение опухоли по ходу *tella choroidea* из бокового выворота в мосто-мозжечковую цистерну либо через *foramen Magendie* в большую затылочную цистерну и в верхние отделы позвоночного канала. Эпендимома имеет тенденцию к обрастанию кровеносных сосудов и черепных нервов, что, в большинстве случаев, затрудняет радикальное хирургическое удаление и, как следствие, снижает показатели выживаемости.

Супратенториальные эпендимомы у детей выявляются не более чем в 20-25 % случаев. Наиболее частое место исходного роста – желудочковый треугольник. В редких случаях эпендимомы могут быть эктопическими, т.е. не иметь видимой связи с желудочковой системой.

Диагностика (после операции).

СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций):

1. Полное клиническое обследование, включающее неврологический, офтальмологический и отоневрологический осмотр на 8 сутки после операции

2. Проведение МРТ исследования головного и спинного мозга с контрастным усилением после операции в первые 24-72 часа, или непосредственно перед проведением лучевой терапии, но не ранее, чем через 3-6 недель после операции.

3. Проведение гистологического исследования опухоли

РЕКОМЕНДАЦИИ (2 уровень рекомендаций):

1. Эндокринологическое исследование до операции и каждый год после операции.

2. Определение наличия опухолевых клеток в ликворе на 10-14 сутки после операции.

ОПЦИИ (3 уровень рекомендаций):

Проведение иммуногистохимических (P53, Ki67) и молекулярно-генетических исследований (FISH 1q25) опухолевой ткани.

Динамическое наблюдение после хирургического удаления опухоли.

СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций).

Динамическое наблюдение (wait & see) проводится пациентам с эпендимомы grade II после тотального удаления при отсутствии признаков мтс распространения опухоли.

ОПЦИИ (3 уровень рекомендаций).

Динамическое наблюдение возможно у пациентов с анапластическими эпендимомы при наличии отрицательных иммуноморфологических и

молекулярных маркеров в опухоли (отрицательная экспрессия p53, индекс Ki67<10%, отсутствие добавки в локусе 1q25).

Лучевое лечение эпендимом.

Лучевая терапия является важным компонентом лечения эпендимом. У пациентов без признаков метастатического распространения опухоли и при отсутствии опухолевых клеток в ликворе, локальная лучевая терапия необходима для улучшения контроля роста опухоли. Она наиболее эффективна у пациентов с анапластическими эпендимомомы в случаях субтотального удаления. Методы стереотаксического облучения являются методами выбора при лечении пациентов детского возраста. Они могут быть использованы как самостоятельные методы в лечении пациентов с рецидивами и метастазами эпендимом, так и в составе комбинированного лечения после хирургического удаления. Локальная лучевая терапия может быть рекомендована детям старше 1 года.

Облучение всего объема головного мозга и позвоночного канала проводится пациентам старше 3-4 лет, с метастатическим распространением опухоли.

А. Локальная лучевая терапия на ложе опухоли (MTS 0) показана СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций):

1. пациентам с анапластическими эпендимомомы (grade III)
2. пациентам с эпендимомомы grade II при неполном удалении опухоли.

РЕКОМЕНДАЦИИ (2 уровень рекомендаций):

Формирование объема облучения:

GTV – собственно остаточная опухоль + ложе опухоли + оперативный доступ (оценивать на основании МРТ головы с к/у до и после хирургического лечения).

CTV = GTV+10 мм – субклиническое распространение опухоли.

PTV = CTV+1-2 мм (3D конформная ЛТ) или + 5 мм (конвекцион. ЛТ).

Методика локального лучевого лечения: лучевая терапия проводится в стандартном режиме фракционирования - разовая очаговая доза (РОД) 1,8 Гр, 1 раз в день, 5 дней в неделю - до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр при лечении эпендимомы grade II или до СОД 59,4 Гр при лечении пациентов с эпендимомами grade III. Методика лечения – статические поля, DARC, IMRT.

ОПЦИИ (3 уровень рекомендаций)

Локальная лучевая терапия на ложе опухоли (MTS 0) показана:

1. пациентам с положительной экспрессией в опухоли онкобелка P53, индексом Ki67>10%, добавкой +1q25 (FISH).

Б. Облучение всего объема головного мозга и позвоночного канала показано, т.к. КСО (краниоспинальное облучение):

СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций):

1. пациентам с интракраниальным и спинальным метастатическим распространением опухоли

РЕКОМЕНДАЦИИ (2 уровень рекомендаций)

Формирование объема облучения:

GTV – весь интракраниальный и спинальный объемы (нижняя граница на уровне S3 позвонка).

PTV = GTV+5 мм.

Boost – дополнительное облучение ложа опухоли и крупных мтс (более 1 см), проводится по принципам локального лучевого лечения.

Методика лучевого лечения: лучевая терапия проводится в стандартном режиме фракционирования - разовая очаговая доза (РОД) 1,8 Гр на весь объем головного и спинного мозга, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД 36 Гр. Буст на ложе опухоли и крупных интракраниальных мтс до СОД 59,4 Гр, на область спинальных мтс до СОД 54-55,8 Гр. Методика лечения – статические поля.

ОПЦИИ (3 уровень рекомендаций)

Применение стереотаксического облучения, радиохирургии, радиотерапии в режимах гипофракционирования, методики IMRT как при первичном лечении, так и при boost терапии, облучении мтс, лечении рецидивов.

Химиотерапия.

ОПЦИИ (3 уровень рекомендаций)

По мнению некоторых исследователей, эпендимомы «отвечают» на некоторые режимы химиотерапии, однако, улучшение показателей выживаемости не отмечено. Химиотерапия может быть использована у пациентов с метастатическим распространением опухоли после проведенного КСО и у пациентов с рецидивами эпендимом, когда исчерпаны возможности лучевого лечения.

Проспективные исследовательские протоколы (CCG 8-in-1; HIT 88/89/91/2000; Baby POG 8633; SFOP; CCG9921; CCG9942)

Используемые препараты:

1. Винкристин/карбоплатин/циклофосфамид/этопозид
2. Ломустин/винкристин/преднизон
3. Темозоломид (рецидивы анапластических эпендимом)

Контроль после проведенного лечения.

СТАНДАРТЫ (1 уровень рекомендаций):

1. МРТ головного (при наличии мтс и спинного мозга) до и после контрастного усиления каждые 3 месяца в течение 1 года, затем каждые 6 месяцев в течение 3-х лет, затем каждый год.
2. Консультация радиолога и онколога с результатами проведенного МРТ исследования каждые 3 месяца в течение 2-х лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3-х лет, затем каждый год.

РЕКОМЕНДАЦИИ (2 уровень рекомендаций)

1. Консультация невролога каждые 6-12 месяцев в течение 2 лет
2. Консультация эндокринолога каждые 6-12 месяцев в течение 5 лет.

Список литературы.

1. Тимиргаз В.В. Прогностические критерии при эпендимоме головного мозга (клинико-морфологическое исследование). Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2001.
2. Трунин Ю.Ю. Эпендимомы головного мозга у детей: результаты лечения и факторы, влияющие на прогноз. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2007.
3. Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V. Immunohistochemical markers for prognosis of ependymal neoplasms. J Neurooncol. 2002 Jul;58(3):255-70.
4. Mendrzyk F, Korshunov A, Benner A, Toedt G, Pfister S, Radlwimmer B, Lichter P. Identification of gains on 1q and epidermal growth factor receptor overexpression as independent prognostic markers in intracranial ependymoma. Clin Cancer Res. 2006 Apr 1;12(7 Pt 1):2070-9.
5. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):258-66.
6. Zacharoulis S¹, Levy A, Chi SN, Gardner S, Rosenblum M, Miller DC, Dunkel I, Diez B, Sposto R, Ji L, Asgharzadeh S, Hukin J, Belasco J,

- Dubowy R, Kellie S, Termuhlen A, Finlay J. Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jul;49(1):34-40.
7. Rajkumar Venkatramani, Lingyun Ji, Joseph Lasky, Kelley Haley, Alexander Judkins, Shengmei Zhou, Richard Sposto, Randal Olshefski, James Garvin, Tanya Tekautz, Gloria Kennedy, Shahrarod Rassekh, Theodore Moore, Sharon Gardner, Jeffrey Allen, Richard Shore, Christopher Moertel, Mark Atlas, Girish Dhall, and Jonathan Finlay Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the “Head Start” III prospective clinical trial. *J Neurooncol*. 2013 Jun; 113(2): 285–291.
 8. Koshy M, Rich S, Merchant TE, Mahmood U, Regine WF, Kwok Y. Post-operative radiation improves survival in children younger than 3 years with intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2011 Dec;105(3):583-90. doi: 10.1007/s11060-011-0624-3. Epub 2011 Jun 3.
 9. Karen D. Wright and Amar Gajjar New Chemotherapy Strategies and Biological Agents in the Treatment of Childhood Ependymoma *Childs Nerv Syst*. 2009 Oct; 25(10): 1275–1282.
 10. Victoria W. Willard, Heather M. Conklin, Frederick A. Boop, Shengjie Wu, Thomas E. Merchant. Emotional and Behavioral Functioning After Conformal Radiation Therapy for Pediatric Ependymoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 March 15; 88(4): 814–821.
 11. Efrat Landau, Frederick A. Boop, Heather M. Conklin, Shengjie Wu, Xiaoping Xiong and Thomas E. Merchant. Supratentorial Ependymoma: Disease Control, Complications and Functional Outcomes after Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 March 15; 85(4): e193–e199.
 12. Catherine Godfraind, Joanna M. Kaczmarek, Mehmet Kocak, James Dalton, Karen D. Wright, Robert A. Sanford, Frederick A. Boop, Amar J. Gajjar, Thomas E. Merchant and David W. Ellison. Distinct disease-risk

groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol.* 2012 August; 124(2): 247–257.