

# Основные проблемы диагностики и лечения опухолей головного мозга у детей

Карачунский Александр Исаакович,

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва,  
Научно-клиническая группа «Опухоли мозга у детей и подростков»

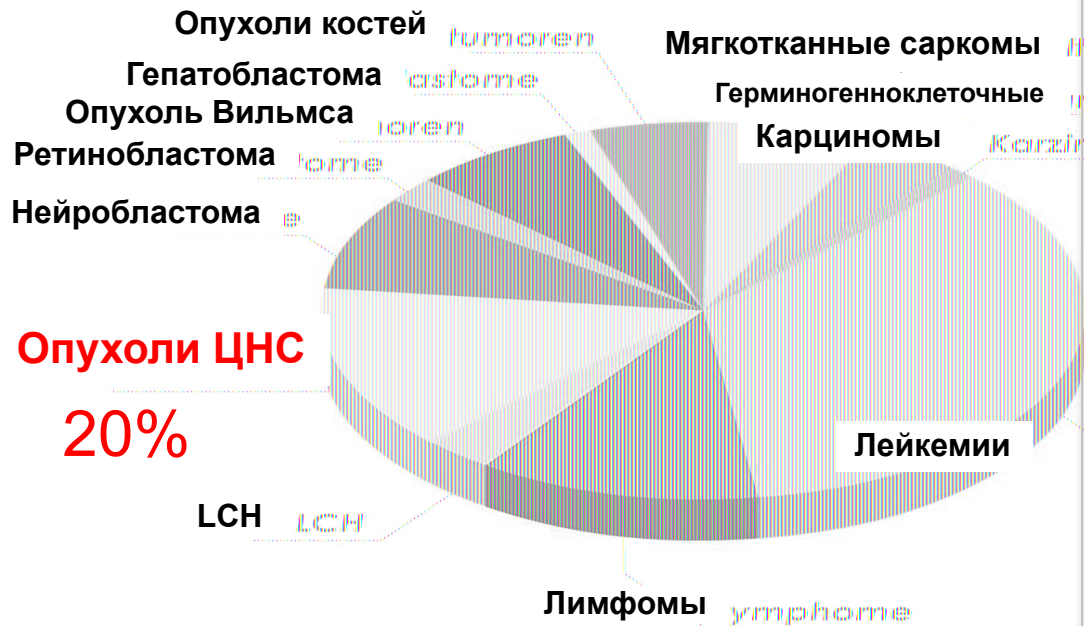
Москва 2016

# Содержание

- **Эпидемиология опухолей ЦНС**
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014

# Опухоли ЦНС у детей и подростков

## Как часто? – Эпидемиология I



- ▶ 2-ое по частоте злокачественное заболевание у детей
- ▶ наиболее частая солидная опухоль
- ▶ наиболее частая причина смерти у больных с солидными опухолями
- ▶ мальчики > девочки

# Опухоли мозга у детей: эпидемиология II

- Германия: 250 – 300 случаев или 2,2/100000 детей в год
- США : 1000–1500 случаев или 2,4/100000 детей в год
- Дания и Финляндия – 2,4/100 000 детей в год
- Западная Швеция – 3,49/100 000 детей в год
- Возрастного пика не существует ,
- в 10% случаев у детей < 18 мес.

# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- **Этиология опухолей мозга**
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014

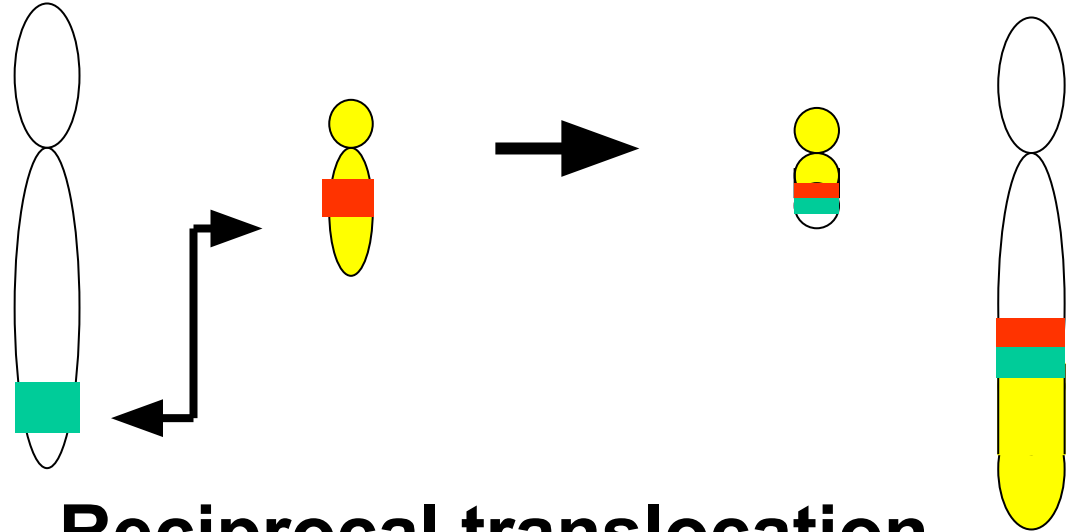


9

22

Ph+

der9



**Reciprocal translocation**  
**t(9;22) (q34; q11)**

**Janet D. Rowley во время работы в лаборатории, 1998**

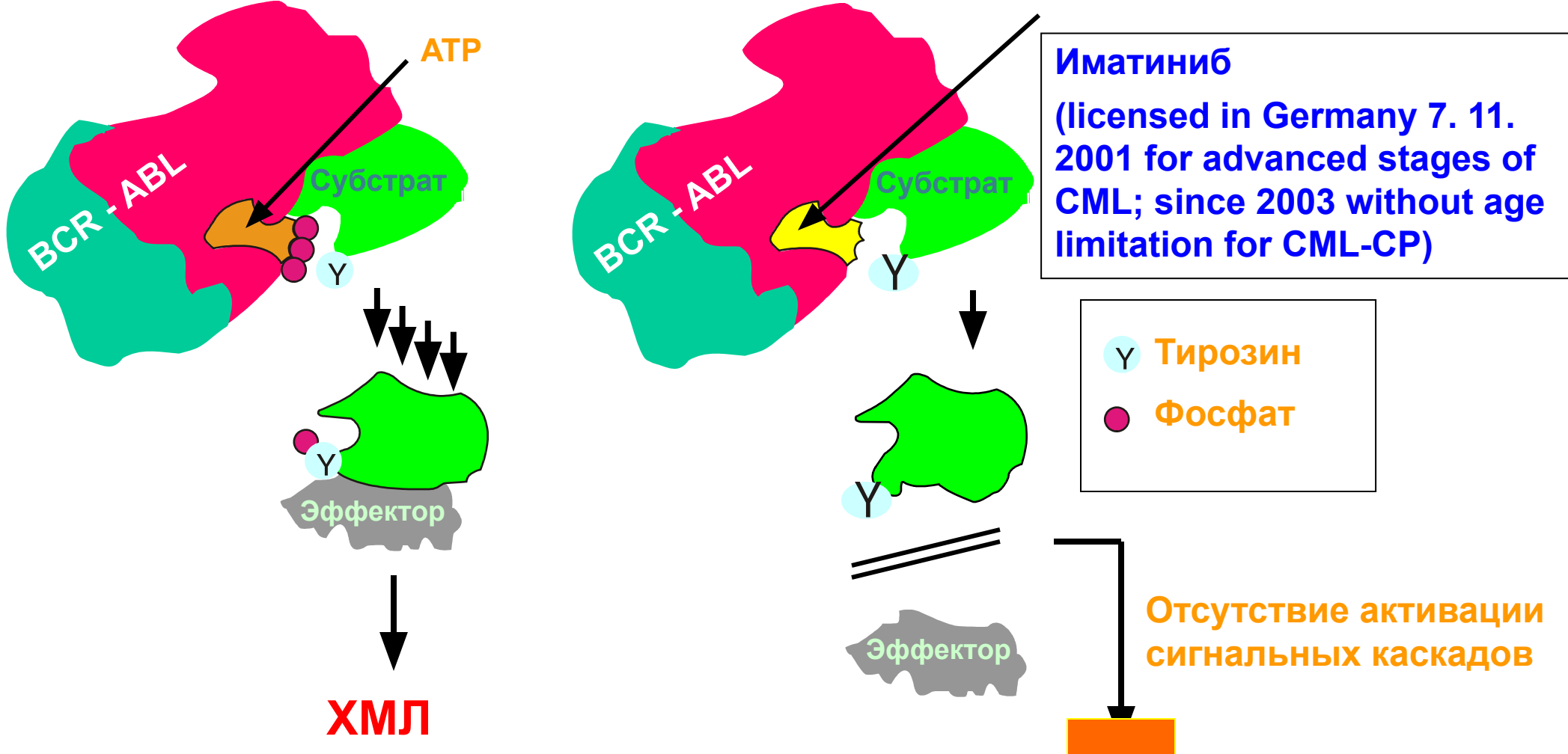
**В 1973, Janet Rowley обнаружила механизм образования Филадельфийской хромосомы у больного ХМЛ.**

**□ Балансированная транслокация t(9;22)**

Rowley J (1973): A new consistent chromosomal abnormality in chronic myeloid leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 243: 290-293

Благодаря этим данным молекулярная (точечная) терапия ХМЛ стала возможной:

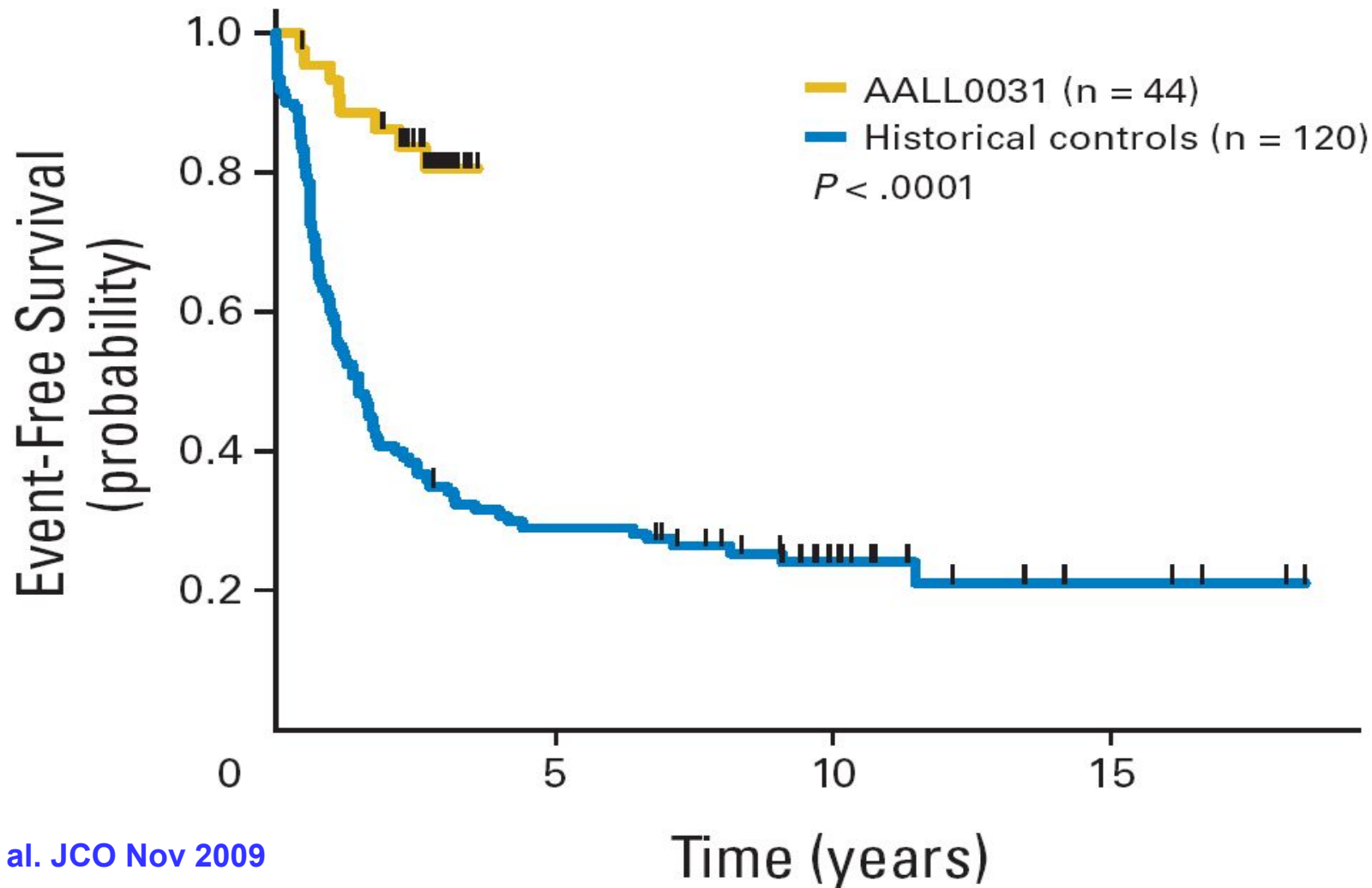
BCR-ABL tyrosine kinase блокируется ABL- ингибитором иматинибом and следовательно патологический рост клеток прекращается [Zhao RC 2001] [Druker BJ 1996].



Modified after: Goldman JM. *Lancet*. 2000; 355: 1031

# Бессобытийная выживаемость у больных с Ph<sup>+</sup> ALL с использованием иматиниба

Сравнение с больными, получавшими терапия по протоколам группы POG AInC 14, 15, и 16 между 1986 и 1999 годами



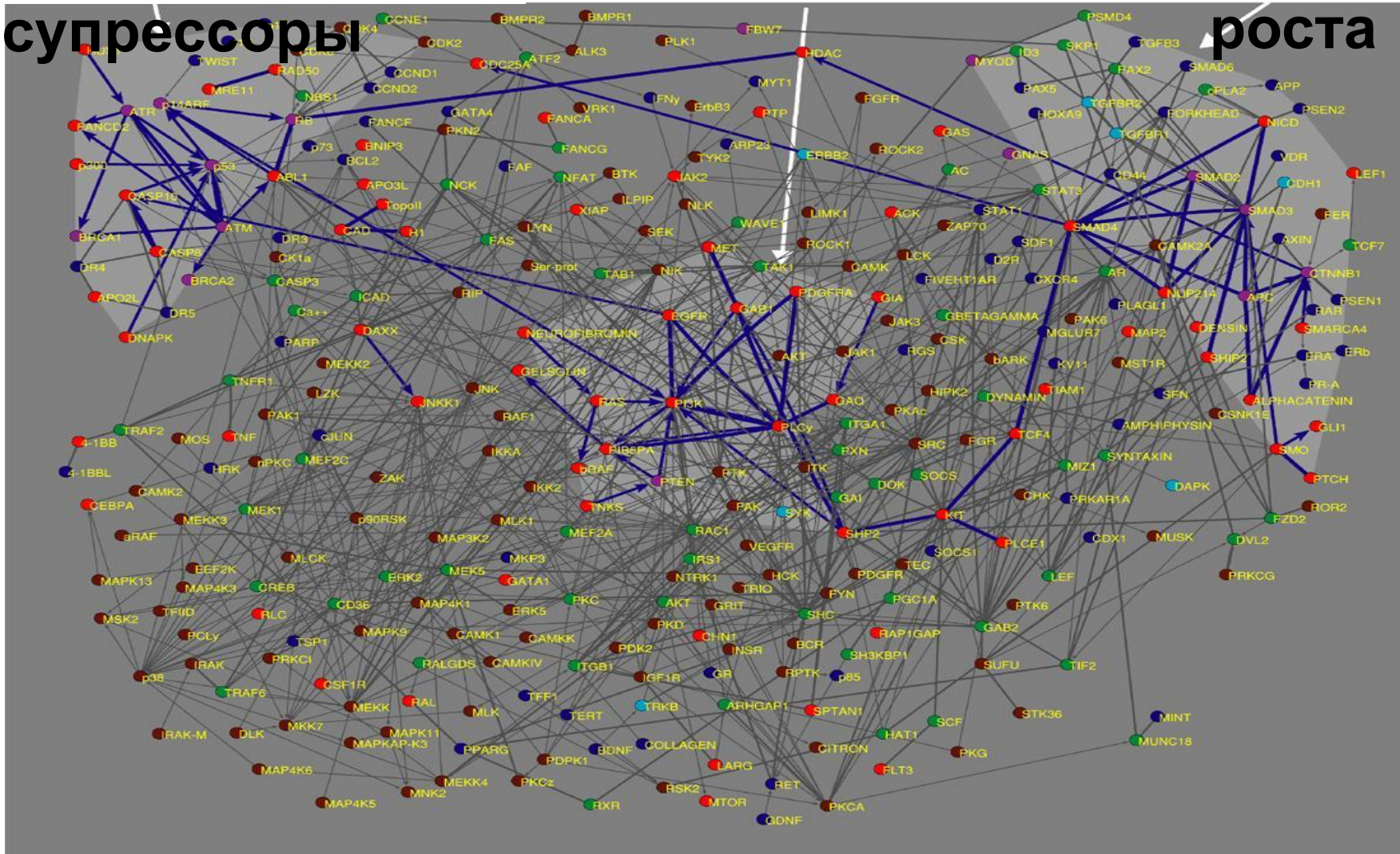


# Опухоли ЦНС у детей и подростков Какие имеются и почему? – **Этиология (I)**

Гены -  
супрессоры

Онкогены

Факторы  
роста



# Опухоли ЦНС у детей и подростков

## Какие имеются и почему? – **Этиология (II)**

---

### ▶ Молекулярные изменения

- Другие чем у взрослых
- спорадические (часто)
- наследственные синдромы (редко)
- краниальное облучение (лейкемии)
- Иммуносупрессивные синдромы (HIV)
- Факторы окружающей среды (не доказано)



### ▶ Нарушение путей передачи сигналов роста



### ▶ Злокачеств. трансформация стволовых клеток

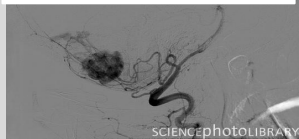
# Опухоли ЦНС у детей и подростков

## Какие имеются и почему? – Этиология (III)



**NF1**

**NF2**



**v. Hippel-Lindau**



**Tuberöse Sklerose**



**Turcot**



**Li-Fraumeni**



**Gorlin**

*Мутация NF1-/NF2*



**Оптикусглиомы  
Нейрофибромы  
Невриномы слухового нерва**

*Мутация VHL*



**Гемангиобласто  
мы**

*Мутация TSC1/2*



**Астроцитом  
ы**

*Мутация APC-/PMS2*



**Астроцитомы,  
Медуллобласто  
мы**

*Мутация TP53*



**Астроцитомы,  
Медуллобласто  
мы**

*Мутация PTCH*



**Медуллобласто  
мы**

# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- **Морфологические варианты**
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014

# Опухоли ЦНС у детей и подростков

## Классификация ВОЗ

- ▶ 41.7 % астроцитарные опухоли  
Глиомы низкой степени злокачественности; WHO I, II  
Глиомы высокой степени злокачественности; WHO III,IV
- ▶ 25.7 % эмбриональные опухоли  
медуллобластома/PNET; высокая степень злокачественности:  
WHO IV
- ▶ 10.4 % эпендимальные опухоли  
Эпендимомы; WHO I-IV
- 4.4 % Краниофарингеомы
- 1.3 % Пинеальные опухоли
- 16.5 % Герминогенно-клеточные и другие опухоли

# Морфологические варианты опухолей мозга у детей

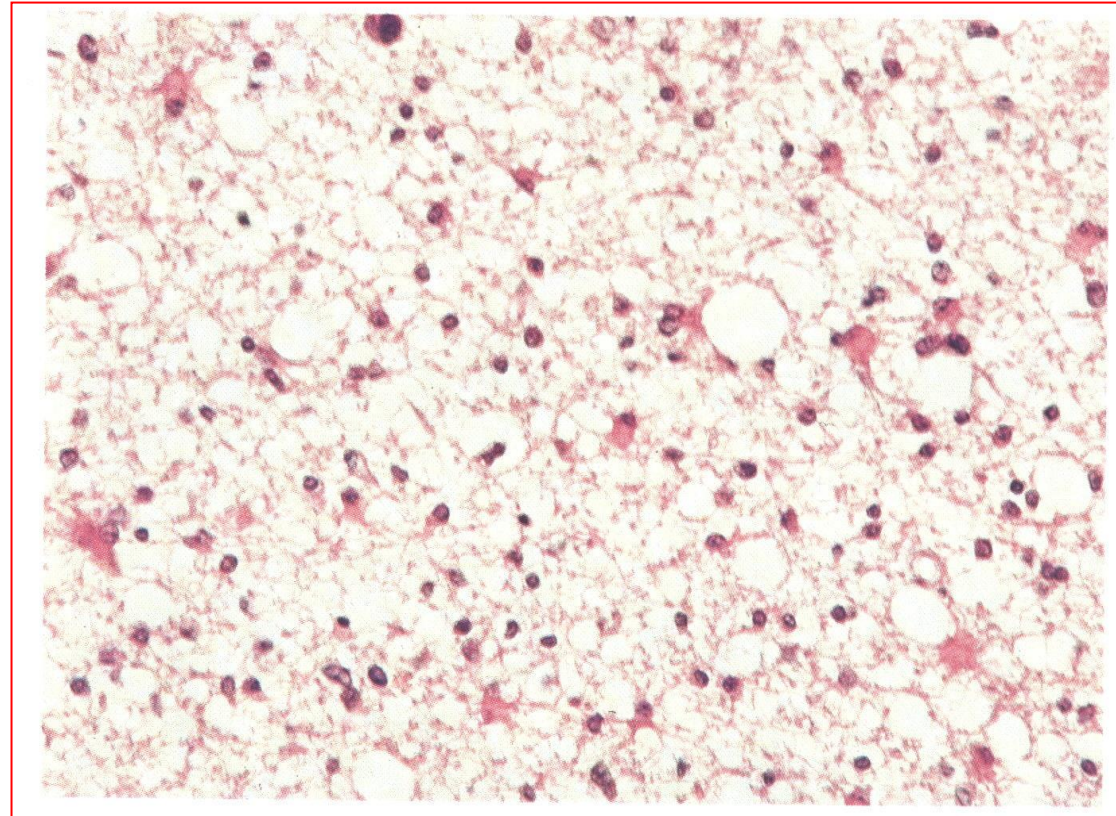
- Глиальные опухоли различной степени злокачественности
- Эмбриональные опухоли
- Герминогенноклеточные опухоли



# Фибриллярная астроцитома

Признаки низкой степени злокачественности:

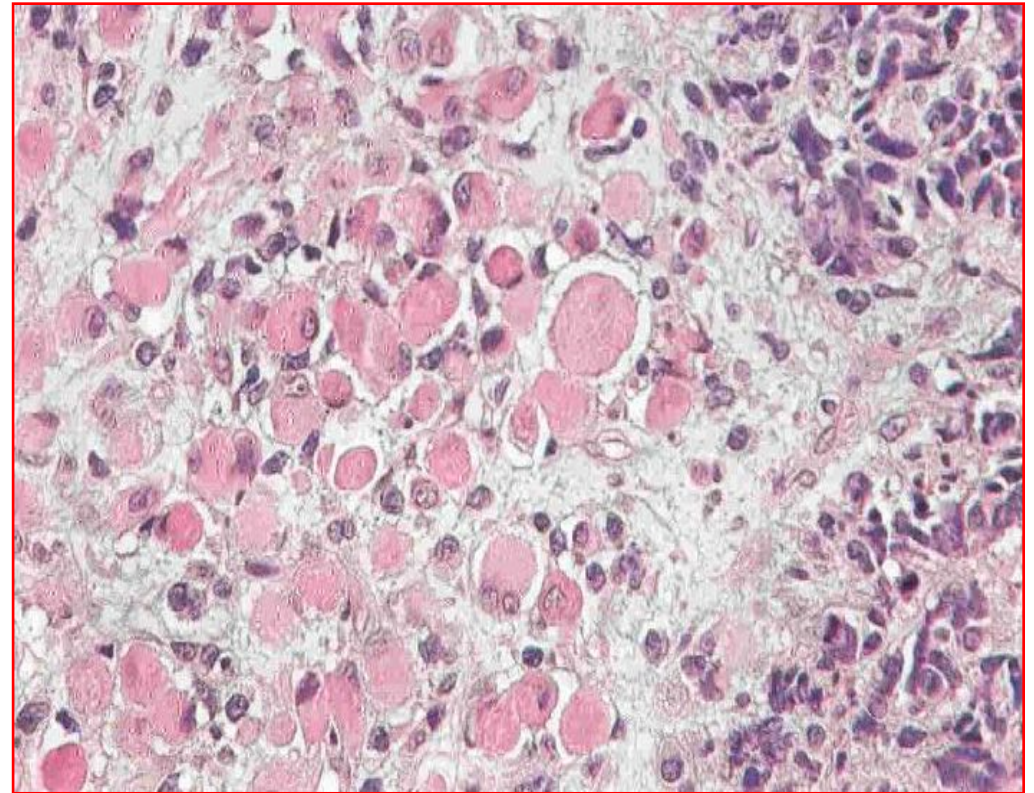
- Рыхлое расположение клеточных элементов
- Отсутствие митозов
- Отсутствие сосудов в опухоли



# Анапластическая астроцитома

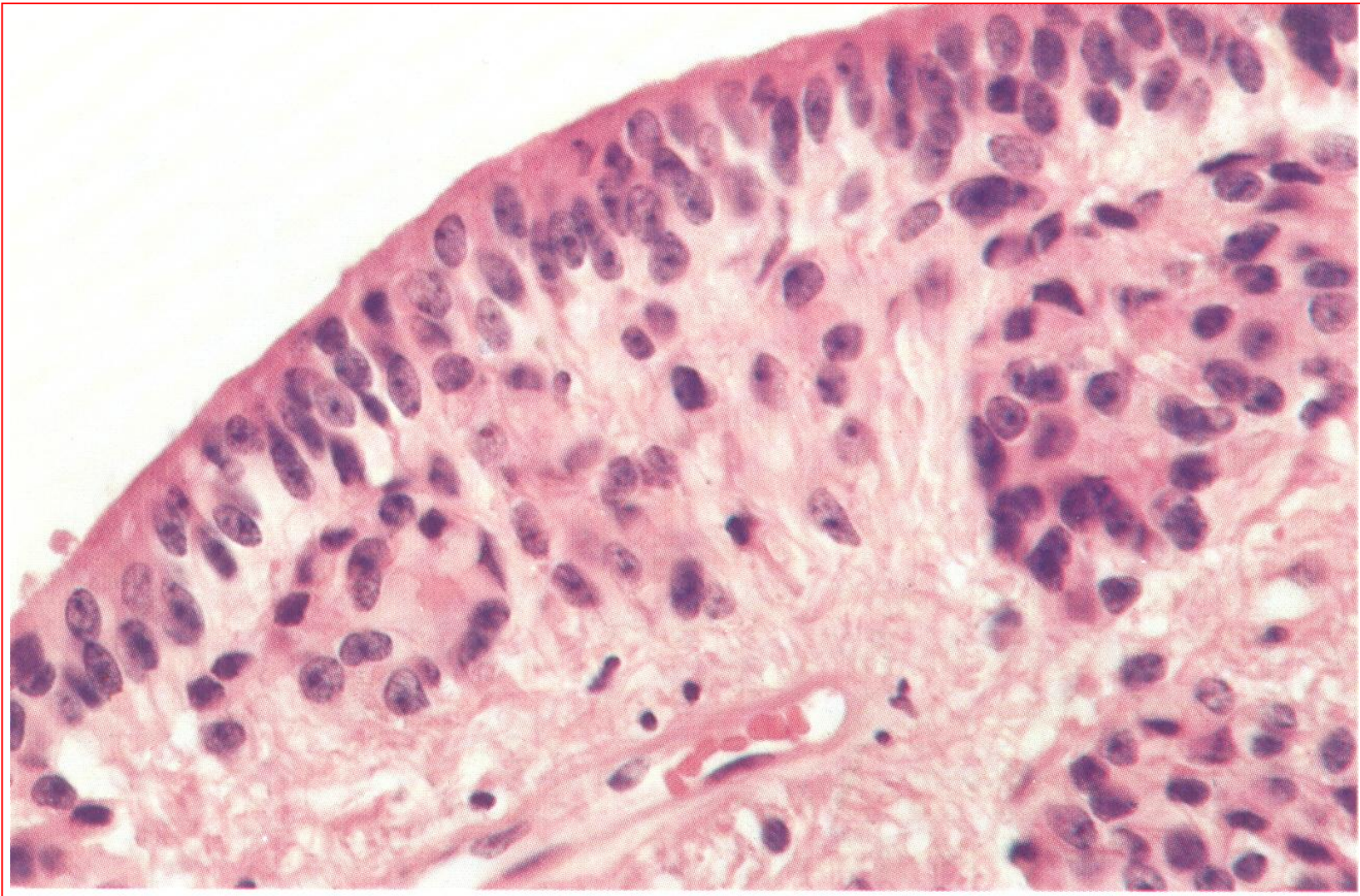
## Признаки анаплазии:

- Плотное расположение клеточных элементов
- Наличие митозов
- Появление сосудов в опухоли
- Очаги некрозов и кровяные озёра (glioblastoma multiforme)



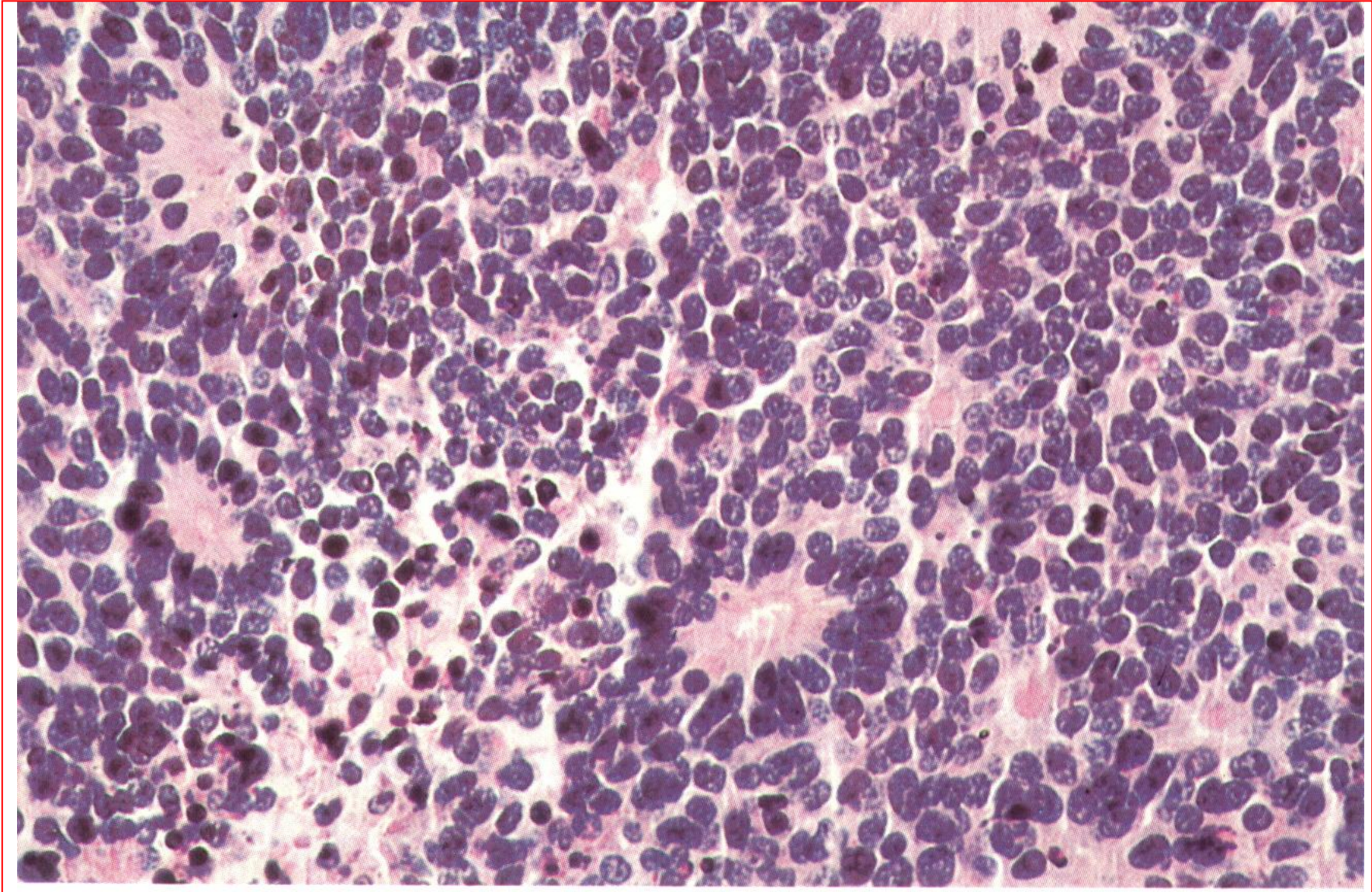


# Эпендиммома «low grade»



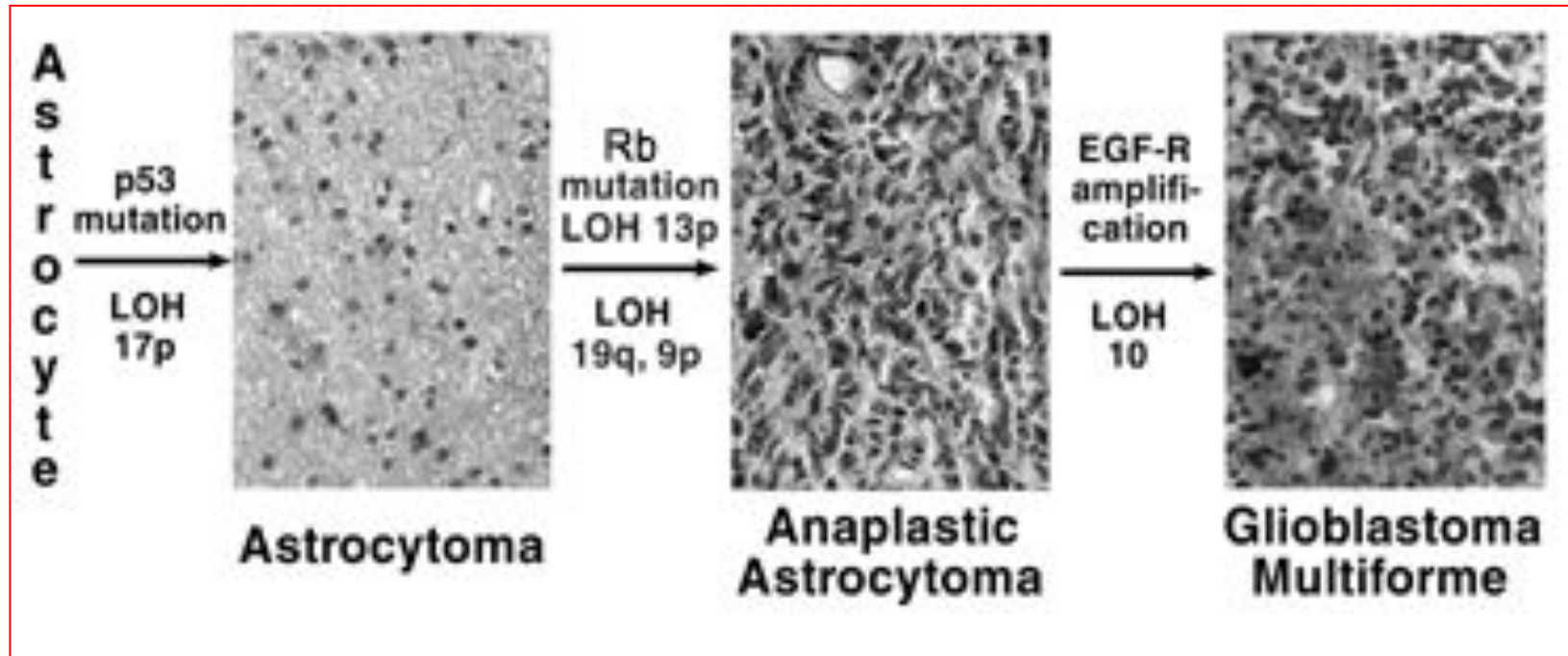


# Анапластическая эпендимома

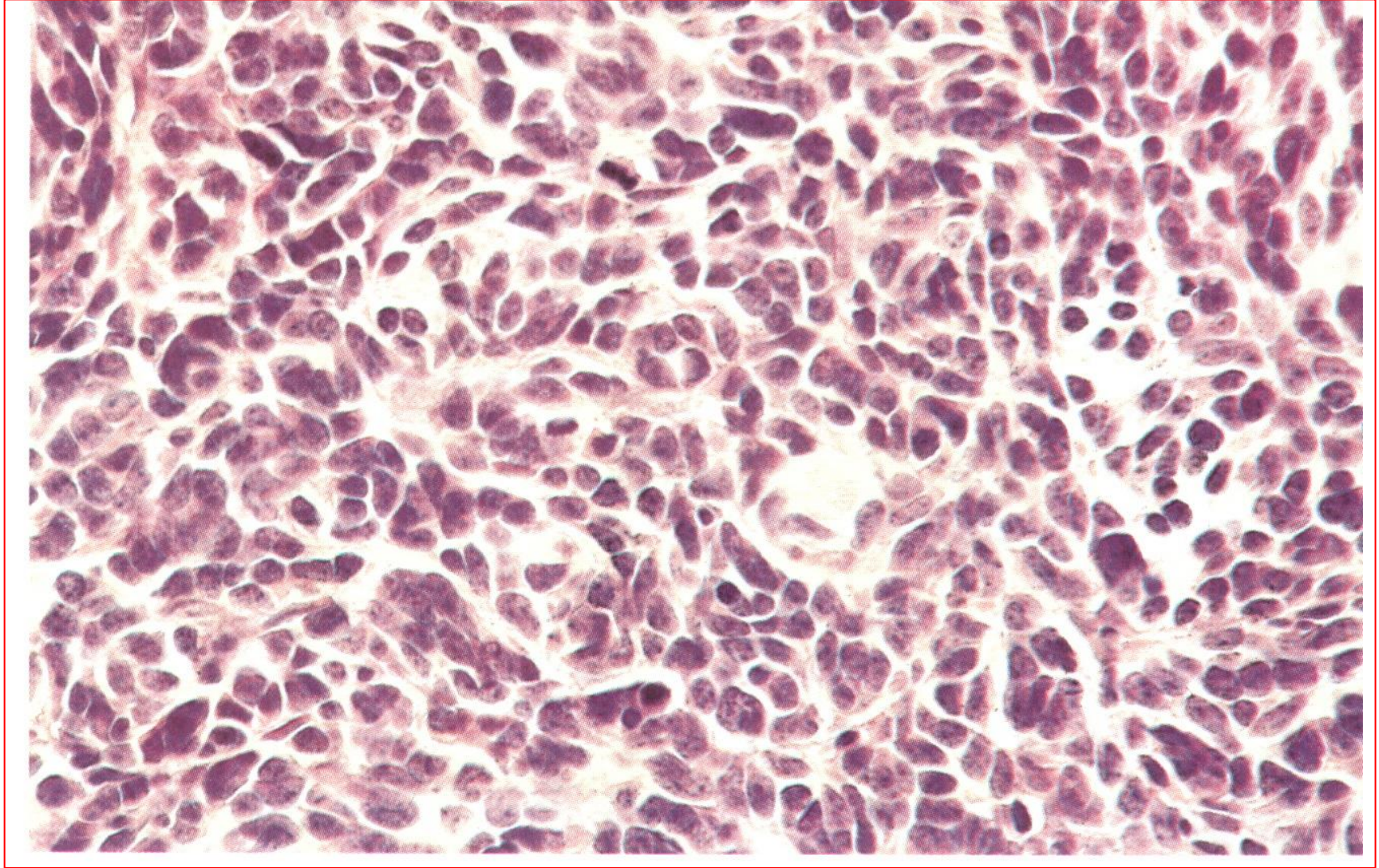




# Молекулярно-генетические изменения в глиальных опухолях различной степени злокачественности

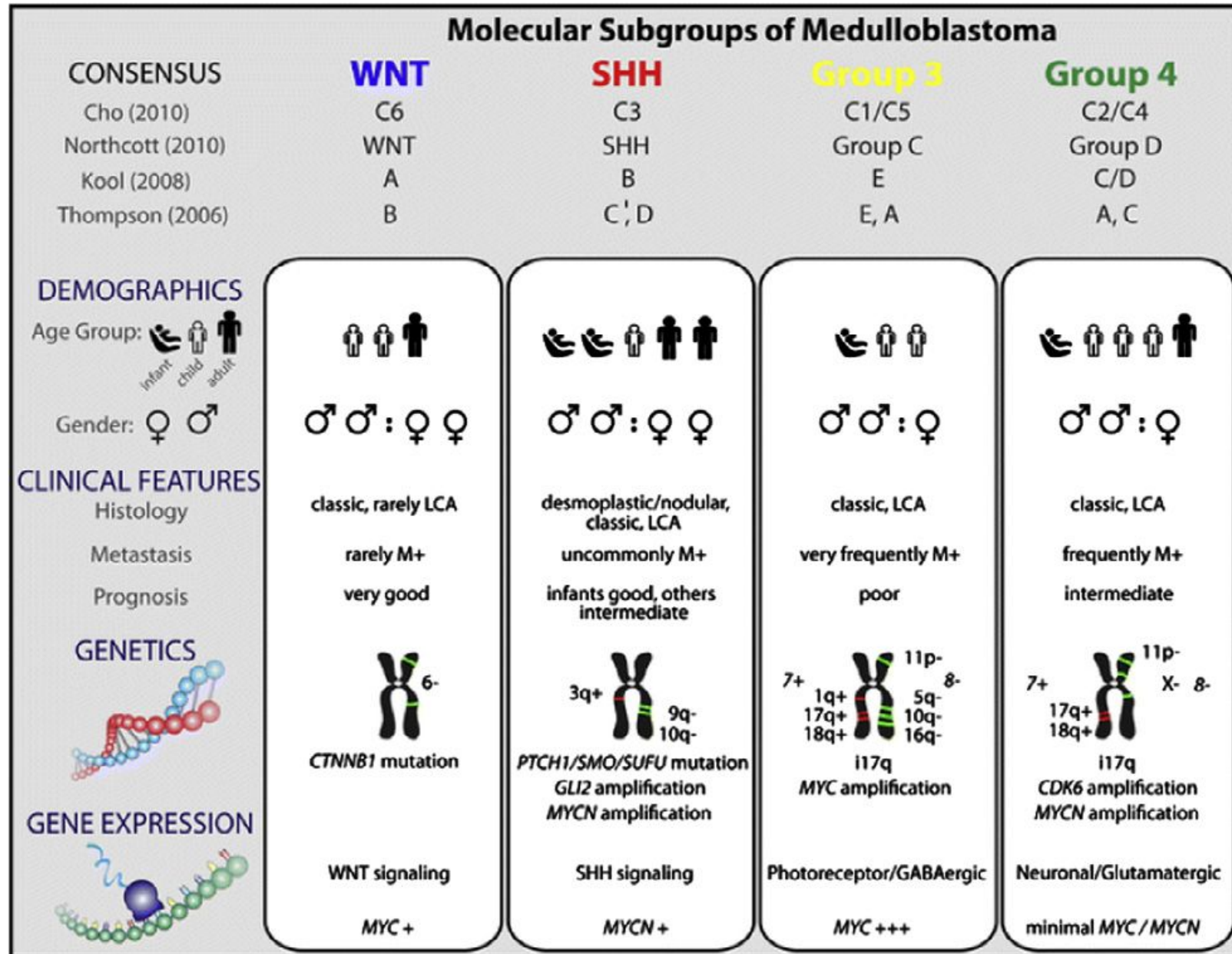


# Медуллобластома





# Молекулярные подгруппы медуллобластомы



# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- **Особенности локализации**
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014

# Распределение опухолей ЦНС в зависимости от локализации у 476 детей (Университетская клиника, Mainz)

Локализация	n	%
<b>ИНФРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b>	<b>275</b>	<b>57,8</b>
Медуллобластома	92	19,3
Астроцитома мозжечка	86	18,1
Опухоли моста	56	11,8
Прочие инфратенториальные опухоли	41	8,6
<b>СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ</b>	<b>182</b>	<b>38,2</b>
Краниофарингеомы	44	9,3
Оптикусглиомы	21	4,4
Опухоли эпифиза и среднего мозга	33	6,9
Опухоли больших полушарий	61	12,8
Прочие супратенториальные опухоли	23	4,8
Первично спинальные опухоли	19	4,0
Всего	476	100

# Относительная частота некоторых опухолей мозга у детей по сравнению со взрослыми

Опухоль	ДЕТИ	ВЗРОСЛЫЕ
<b>Глиобластомы</b>	<b>5%</b>	<b>25%</b>
Менингеомы	2%	18%
Олигодендроглиомы	2%	8%
Аденомы гипофиза	1%	6%
<b>Астроцитомы инфратенториальные</b>	<b>30%</b>	-
<b>Астроцитомы супратенториальные</b>	-	<b>20%</b>
<b>Медуллобластомы</b>	<b>20%</b>	<b>3%</b>
Эпендимомы	10%	4%
Краниофарингеомы	10%	2%
Прочие	20%	14%



# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- **Клиника: основные проблемы**
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014

# Опухоли ЦНС у детей и подростков

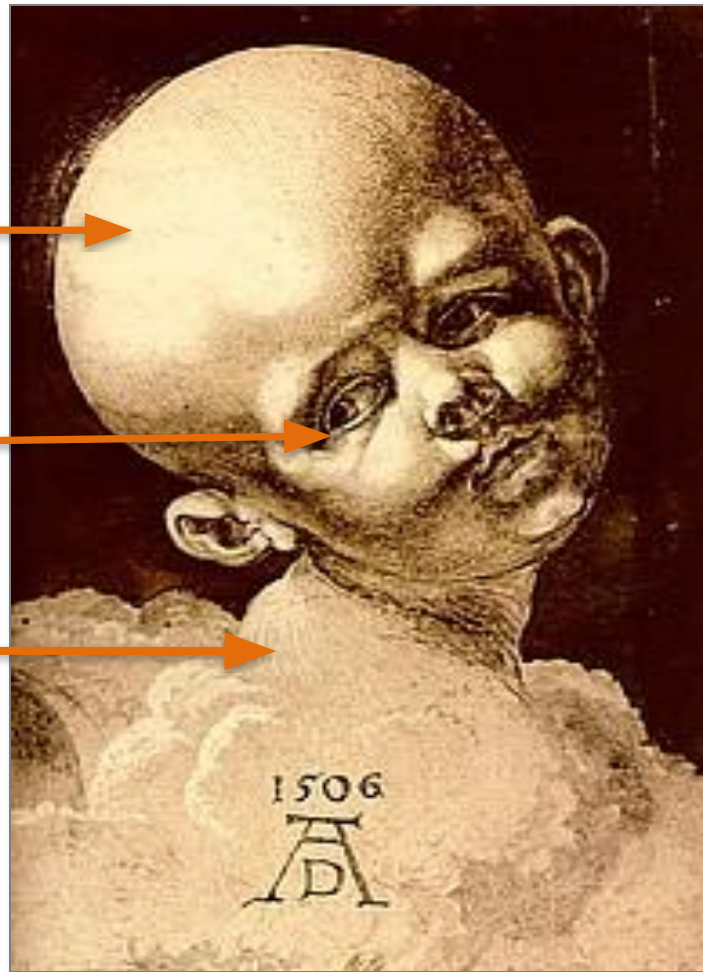
Когда о них нужно думать? – Клиническая картина

**Макроцефалия** →

**Парез**

**глазодвигательных  
нервов** →

**Вынужденное  
положение  
головы** →

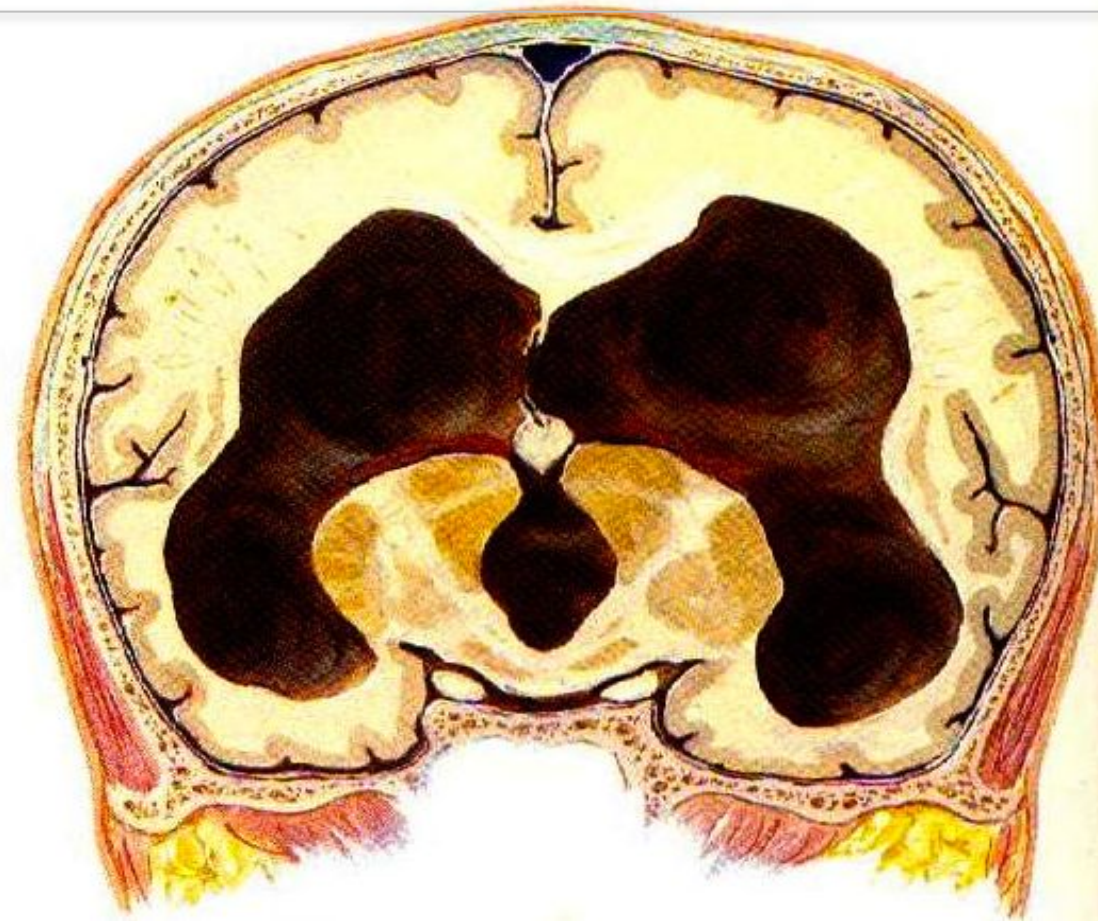
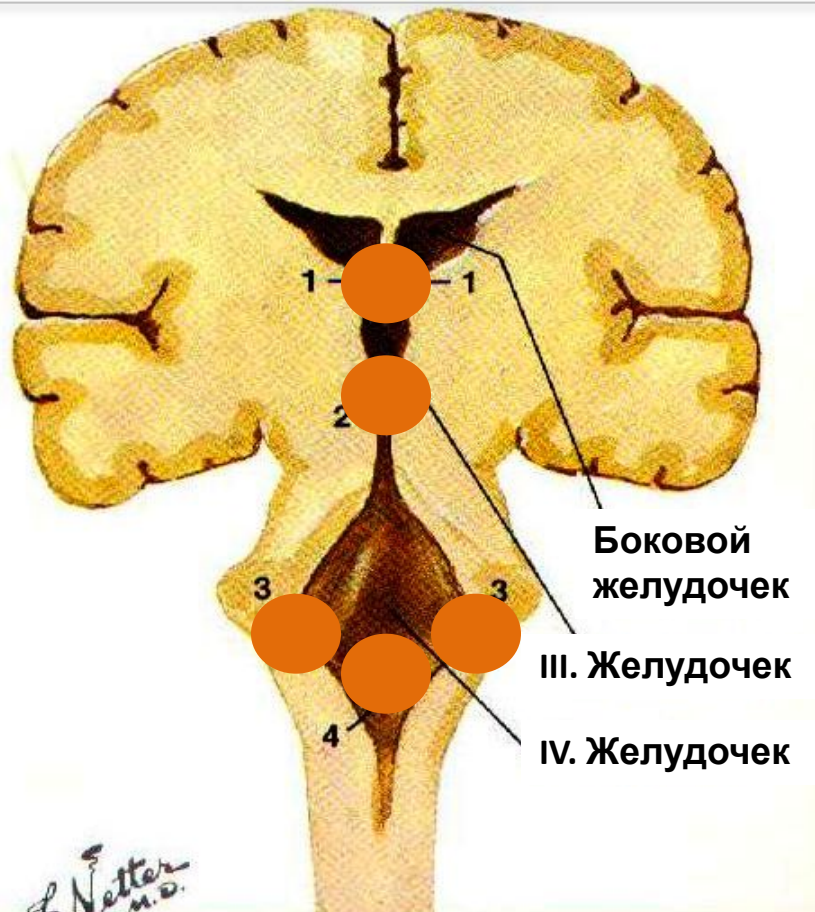


Quelle: Kunsthistorisches Museum Wien

**Головные боли?**

# Опухоли ЦНС у детей и подростков

## Когда о них нужно думать? – Клиника



Нарушения оттока  
ликвора



Гидроцефали



Повышенное ВЧД

# Признаки повышения внутричерепного давления

- Головные боли (часто лобной или затылочной локализация, изменение положения тела, кашель или чихание) или характерное беспокойство у маленьких детей
- Рвота в 2/3 всех случаев – прямое раздражение ядер вагуса
- Нарушения зрения: синдром Фостера – Кеннеди
- Хронические медленные изменения внутричерепного давления – ментальные и эмоциональные изменения (агрессивность, безразличие, апатия, летаргия) – опухоли средней линии (диенцэфальные, внутривентрикулярные, краниофарингеомы)
- Длительное персистирование моносимптомов

# Признаки и симптомы опухолей мозга у детей I

- Новый эпизод судорог, не связанный с лихорадкой
- Эпизоды "пристального взгляда", прекращения нормальной активности, автоматических движений
- Прогрессирующая слабость или нарушение координации, косоглазие
- Персистирующая и прогрессирующая рвота без видимой причины
- Преждевременное половое развитие или другие признаки эндокринологической дисфункции, в том числе задержка роста

# Признаки и симптомы опухолей мозга у детей II

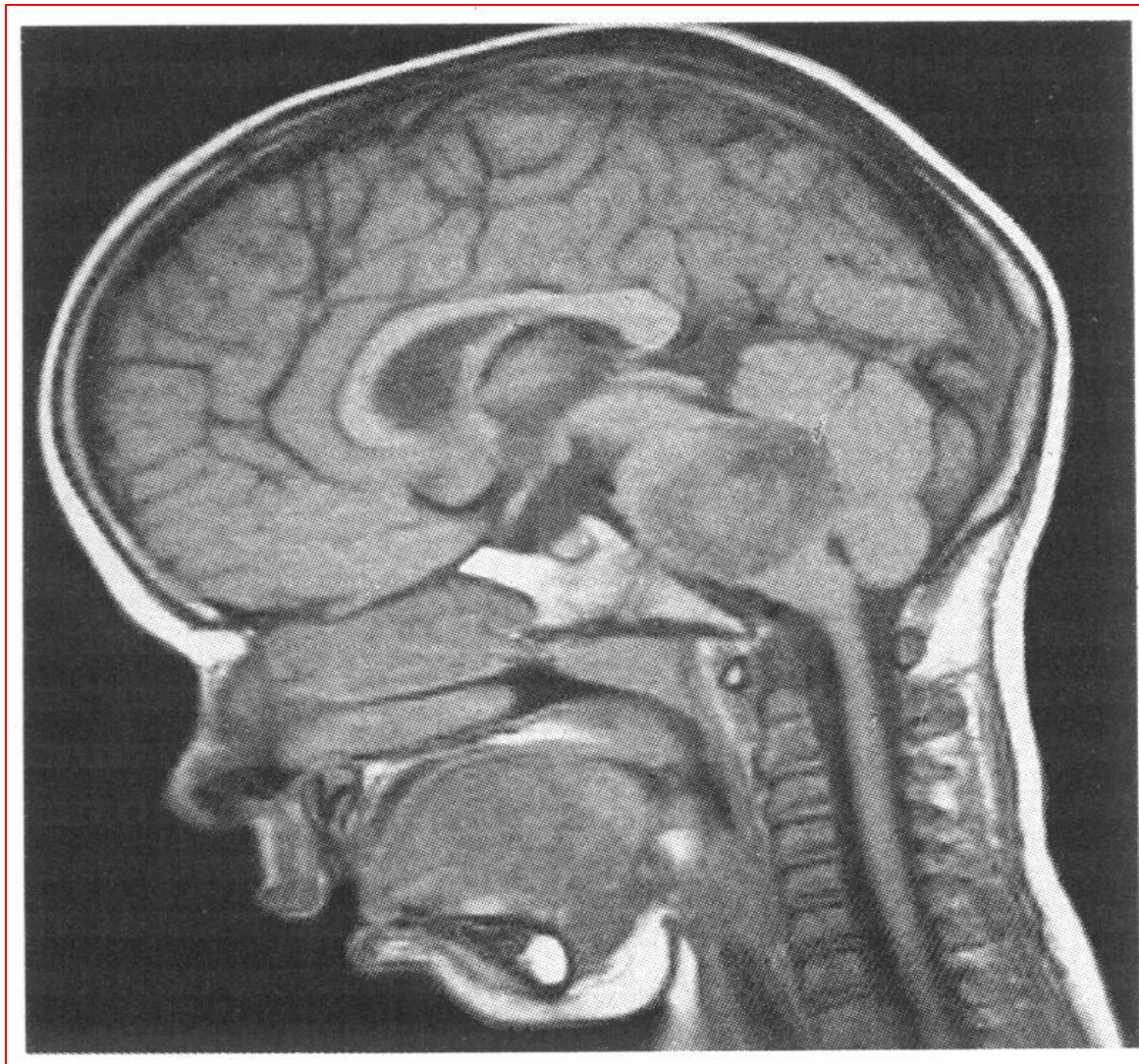
- Необъяснимые апноэ во сне
- Двоение в глазах и нарушения зрения или эпизод слабости окологлазных мышц
- Частые мочеиспускания, особенно ночью, с резким усилением жажды
- Любая прогрессирующая головная боль с или без рвоты (особенно по ночам)
- Изменения личности, особенно раздражимость и апатия, сонливость



# Содержание

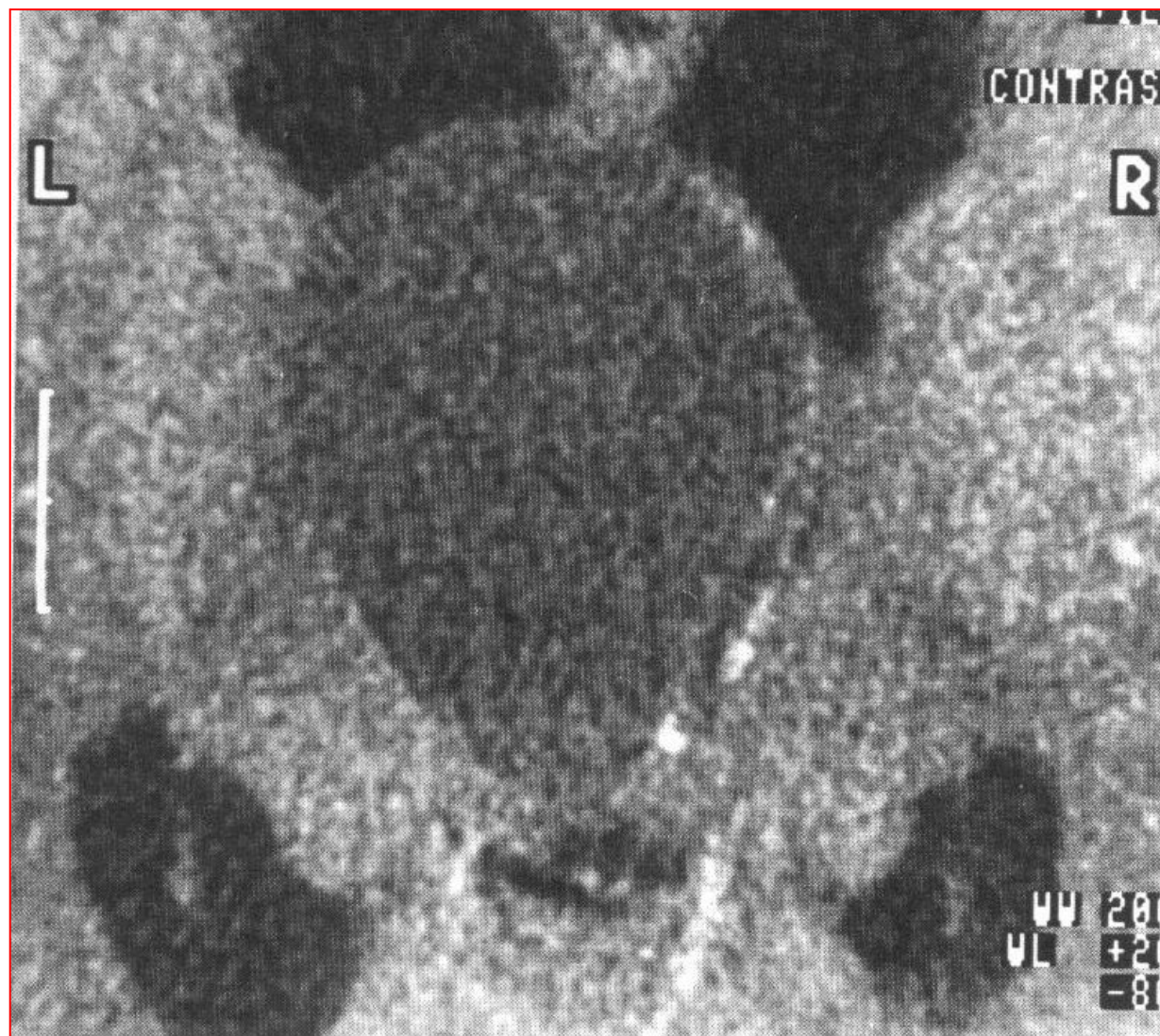
- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- **Визуализация опухолей ЦНС**
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- НIT MED 2014

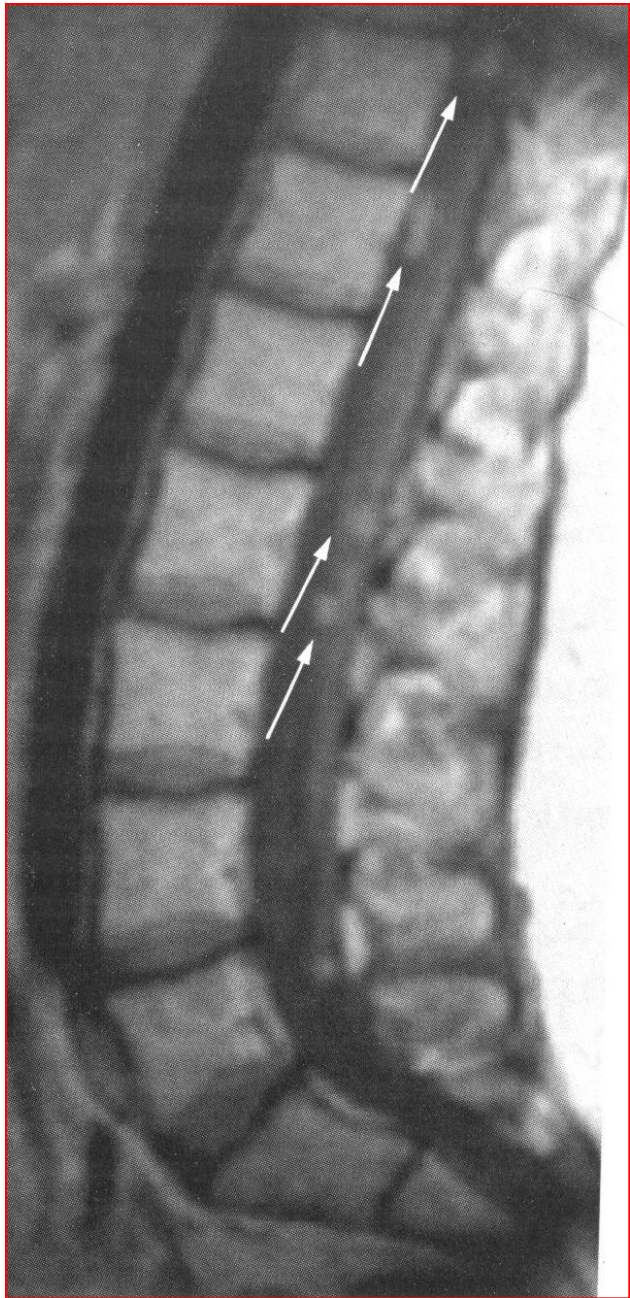
MRT: ж., 5 лет, опухоль моста (Астроцитомы II)





MRT: 6 лет, 7кг, ж., краниофарингеома





## MRT: спинальные метастазы медуллобластомы

Обязательны аксиальные срезы  
для дифференциальной  
диагностики МТС и сосудов

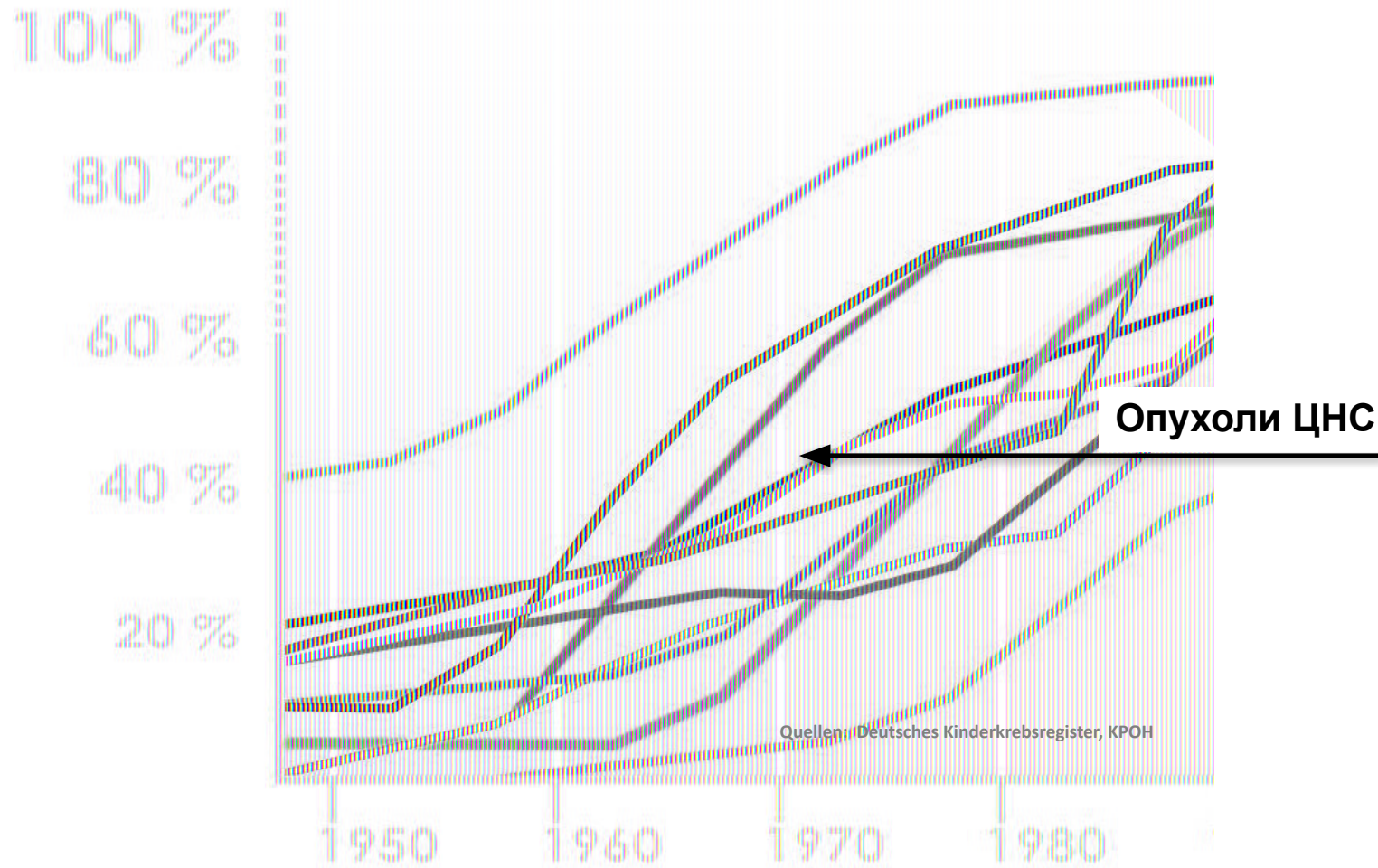
# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- **Терапия**
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014



# Опухоли мозга у детей и подростков

## Достижения в терапии



# Что влияет на выбор терапии?

- Гистологический диагноз только частично
- Клиническое течение
- Локализация
- Возраст ребёнка

## Значение различных видов терапии при опухолях ЦНС у детей

Тип опухоли	Операция	Радиотерапия	Химиотерапия
<b>Медуллобластома</b>	++	++	+
Астроцитوما мозжечка	++	?	-
Опухоли моста	(+)	+	?
<b>Эпендимома III/IV</b>	++	++	+
Эпендимома I/II	++	+	?
Краниофарингеома	++	+	-
Оптикус глиома	++	?	??
<b>Пинеалома</b>	++	++	+
Полушарные опухоли	++	+	?

# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- **Хирургическое вмешательство: основные проблемы**
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014

# Технология хирургического вмешательства I

- **Радикальность хирургического вмешательства – важнейший прогностический фактор:**
  - Анапластическая астроцитома (Grade III) 44% vs 22%
  - Глиобластома мультиформе (Grade IV) 26% vs 4%
- **Радикальность определяют:**
  - Локализация опухоли
  - Тип опухоли (наличие или отсутствие капсулы, степень инфильтративности роста)
  - Размер опухоли



# Технология хирургического вмешательства II

- Технический инструментарий:
  - микрохирургический набор инструментов
  - операционный микроскоп
  - биполярная коагуляция
  - Ультразвуковой аспиратор
- Критически важен опыт хирурга в грамотном использовании различных типов инструментария
- Фактор риска - < 20 операций в год, 5 операций в год у детей абсолютно недопустимо
- Предварительная шунтирующая операция не нужна, наружный дренаж только при синдроме острой окклюзии, вентрикулоперитонеостомия только при окклюзионной гидроцефалии в связи с неоперабельной опухолью

# Технология хирургического вмешательства III

- Цели оперативного вмешательства:
  - Максимально возможное удаление опухоли
  - Снижение повышенного внутричерепного давления
  - Получение материала для гистологического, иммуногистохимического и других специальных исследований
- **Радикальность операции не должна приводить к развитию тяжёлых неврологических последствий (экстубация в течение 2-х часов после операции)**
- Использование быстрозамороженных гистологических срезов

# Технология хирургического вмешательства IV

- Оценка результатов операции – точка зрения нейрохирурга:
  - S1: тотальная резекция, отсутствие остатков опухоли
  - S2: остаточная опухоль размером  $<1,5 \text{ см}^3$  или возможная локальная опухолевая инфильтрация = субтотальная резекция
  - S3: остаточная опухоль размером  $>1,5 \text{ см}^3$  = парциальная резекция
  - S4: биопсия
- Отсутствие тяжёлого неврологического дефицита

# Технология хирургического вмешательства V

- Оценка результатов операции – точка зрения радиолога (рентгенолога):
  - R1: отсутствие остатков видимой опухоли на ранних постоперационных (72 часов!!!) КТ или МРТ снимках, отсутствие накопления контрастного вещества
  - R2: накопление контрастного вещества лишь по краям зоны операции
  - R3: остаточная опухоль, измеряемая в 2-х направлениях.
  - R4: отсутствие изменений по сравнению с предоперационными данными
- Визуализация должна проводиться в течение первых 72 часов !!! после операции (неспецифический постоперационный ангиогенез – накопление контраста)

# Интегральная оценка результатов операции

Вариант резекции	Радиологические данные	Нейрохирургические данные
I    тотальная резекция	R1	S1
II   субтотальная    резекция	R1   R2	S2
III   парциальная    резекция	R3	S1 – S3
IV   биопсия	R4	S4

# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- **Лучевая терапия**
- Мультицентровые клинические исследования
- NIT MED 2014



# Технология лучевой терапии

- Факторы влияющие на технологию облучения:
  - Тип опухоли
  - Возраст
  - Локализация
- Характеристики лучевой терапии:
  - Объём облучения
  - Суммарная доза
  - Разовая доза
- Укладка больного (критически важна)

# Технология лучевой терапии

- **Важнейший момент - контроль качества лучевой терапии**
  - Верификационные снимки со всех полей облучения
    - с прибора лучевой терапии с границами полей облучения и всеми необлучаемыми областями
  - Повторные верификации во время облучения (1 раз в неделю)
  - технология укладки пациента:
    - фиксация головы с помощью специальных лицевых масок;
    - подгонка с помощью специальных вспомогательных винтовых средств
    - документация с помощью цифровой камеры
  - основанный на компьютерной томографии план лечения; данные для определения поля облучения/ смещений суммарной и разовой дозы
  - планы лучевой терапии, составленные в соответствии с предписанной дозой
  - протоколы лучевой терапии, содержащие ежедневную дозу, даты лечебных сеансов, перерывы и суммарную дозу.
  - **Облучение детей моложе 5 лет под наркозом!!!**
- Сопроводительная терапия

# Содержание

- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- **Мультицентровые клинические исследования**
- NIT MED 2014

# Мультицентровые исследования в детской нейроонкологии

- Множество нозологических форм и малое количество больных – мощностъ исследований
- Объективная регистрация результатов локального контроля
- Включение больных в исследование и в анализ
- Основные международные группы:
  - CCG, POG (USA)
  - GPOH, HIT (Germany)
  - UKCCS (England)
  - SIOP (Europe)
- HIT 2014 совместно со Стефаном Рутковским

# Немецкое проспективное рандомизированное исследование HIT 91

Kortmann RD, Kuhl J et al., Int J Rad Oncol Biol Phys 2000; 46: 269-279

- Рекрутационная фаза: 1991 – 1997
- Цель - сравнить две химиотерапевтические стратегии: 1-ый рукав - «сэндвич» схема с ХТ до и после лучевой терапии, 2-ой рукав – менее интенсивная химиотерапия после лучевого лечения
- Результаты:
  - 184 больных были зарегистрированы в 70 центрах, 137 рандомизированы (74,5%): 72 на рукав 1 («сэндвич»), 65 на рукав 2 (постлучевая ХТ)
  - PFS для больных стандартного риска составила 68%, для больных с диссеминированным процессом (M2/M3) – 30%
  - PFS за 4 года: «сэндвич» - 60%, поддерж – 78% ( $p < 0,03$ )
  - но M2/M3 «сэндвич» - 55%, поддерж. – 14%

# Немецкое проспективное рандомизированное исследование HIT 91: проблемы

- 47 пациентов (26%) не были рандомизированы из-за отказов родителей
- Недостаточное число пациентов в подгруппах → низкая мощность исследования
- Референс анализ планирования и расчёта лучевой терапии обнаружил ошибки в 23% случаев



# Причины неудач и уроки клинических исследований

- Малое количество пациентов → мощность почти всех исследований крайне низкая
- Отсутствие стандартов визуализации изображений → расхождения в анализе ответа на лечение
- Отсутствие единого унифицированного подхода к морфологической классификации → неправильное определение групп сравнения и ложная стратификация на группы риска.
- Отсутствие стандартов лучевой терапии → необходимость референс-центра с анализом карт планирования лучевой терапии

# Содержание


- Эпидемиология опухолей ЦНС
- Этиология опухолей мозга
- Морфологические варианты
- Особенности локализации
- Клиника: основные проблемы
- Визуализация опухолей ЦНС
- Терапия
- Хирургическое вмешательство: основные проблемы
- Лучевая терапия
- Мультицентровые клинические исследования
- **НІТ MED 2014**

ФГУ ФНКЦ ДГОИ им. Д.  
Рогачева

# HIT MED 2014

HIT (**H**IRNTUMOREN) **MED** STUDY  
(Medulloblastoma, Ependymoma, Diverse 2014)

# HIT-MED-guidance for patients with Medulloblastoma, Ependymoma, CNS-PNET and Pineoblastoma



**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim  
Direktor

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-58200  
Telefax: (040) 7410-58300  
hitchem@uke.de  
www.uke.de/kinderonk

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg  
Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

To whom it may concern

**HIT-MED Studienzentrale**



**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

## I-HIT-MED Registry

Tumors of the central nervous system (CNS) are the most common pediatric cancer after leukemia. In Germany, it takes many years from diagnosis to treatment and in some cases, the prognosis is only slowly improved. This is due to a lack of centers specializing in this area.

The HIT-MED study group (International HIT-MED study group) is a network of German centers for the diagnosis and treatment of brain tumors in children. When aiming to further improve the treatment of brain tumors, Russian clinics have used HIT-MED since many years.

The HIT-MED group is in the process of treatment of tumors of the central nervous system in Russia. I hope that all local approval procedures will be passed successfully, which would allow the use of the mentioned diagnostic and therapeutic recommendations in the Centre and in other Russian hospitals.

The HIT-MED group would like to open an I-HIT-MED registry for brain tumors in children. The study group is ready to provide guidance which can become local/central approval procedures.

I hope that all local approval procedures will be passed successfully, which would allow the use of the mentioned diagnostic and therapeutic recommendations in the Centre and in other Russian hospitals.

Sincerely, *Stefan Rutkowski*  
Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski  
Chairman of the HIT-MED study group  
Speaker of the German Pediatric Brain Tumor Study Group



Zertifikat Nr. QS-6568HH und EM-8126HH  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gefördert von:  
USI-ID-Nr.: DE211616948

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Christian Gerloff  
(Vorsitzer des Vorstandes)  
Prof. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Joachim Pröll  
Rainer Schoppik

Darüber hinaus:  
HSH Nordbank  
Kto.Nr.: 101 364 000  
BLZ: 210 500 00  
IBAN-Nr.: DE9721050000104364000  
BIC: HSNH33HAN

passed successfully, which would allow the use of the mentioned diagnostic and therapeutic recommendations in the Centre and in other Russian hospitals.

Sincerely, *Stefan Rutkowski*  
Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski  
Chairman of the HIT-MED study group  
Speaker of the German Pediatric Brain Tumor Study Group

Zertifikat Nr. QS-6568HH und EM-8126HH



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gefördert von:  
USI-ID-Nr.: DE218618948

Referenzlabor:  
Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz  
Abt. f. Neuroonkologie Univ.-Würzburg  
Tel.: 0931/201-34789  
Fax: 0931/201-34789  
hit@neuroonkologie.uni-wuerzburg.de  
Referenzlabor für Liquordiagnostik  
Katharina Petrasch  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Hamburg  
Tel.: 040/7410-53748  
Fax: 040/7410-58300  
k.petrasch@uke.de

Gefördert von der  
Deutschen Kinderkrebsstiftung

guidance for patients with  
Medulloblastoma  
Ependymoma  
CNS-PNET and  
Pineoblastoma

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Christian Gerloff  
(Vertreter des Vorstandes)  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus  
Joachim Pröll  
Rainer Schoppik

The guidance only contains general therapy principals and recommendations and does not replace an independent medical assessment of every patient nor the requirement of fully informing the patient about the treatment. The sole responsibility for the treatment lies with the treating physicians.

For brain tumors, ependymomas, pineoblastomas, CNS-PNETs must be conducted only by individuals with the appropriate training and qualifications and in appropriate paediatric-oncology centres.

Although the guidance has been written and checked carefully, the authors cannot guarantee correctness and do not assume any liability for the content. If you detect a mistake or if you have any doubts please contact the HIT MED trial office.

The guidance does not substitute individual responsibility of the treating physicians for the selection of drug, dose and timing. It also does not replace an independent medical assessment of every patient nor the requirement of fully informing the patient about the treatment. The sole responsibility for the treatment lies with the treating physicians.

The guidance does not substitute individual responsibility of the treating physicians for the selection of drug, dose and timing. It also does not replace an independent medical assessment of every patient nor the requirement of fully informing the patient about the treatment. The sole responsibility for the treatment lies with the treating physicians.

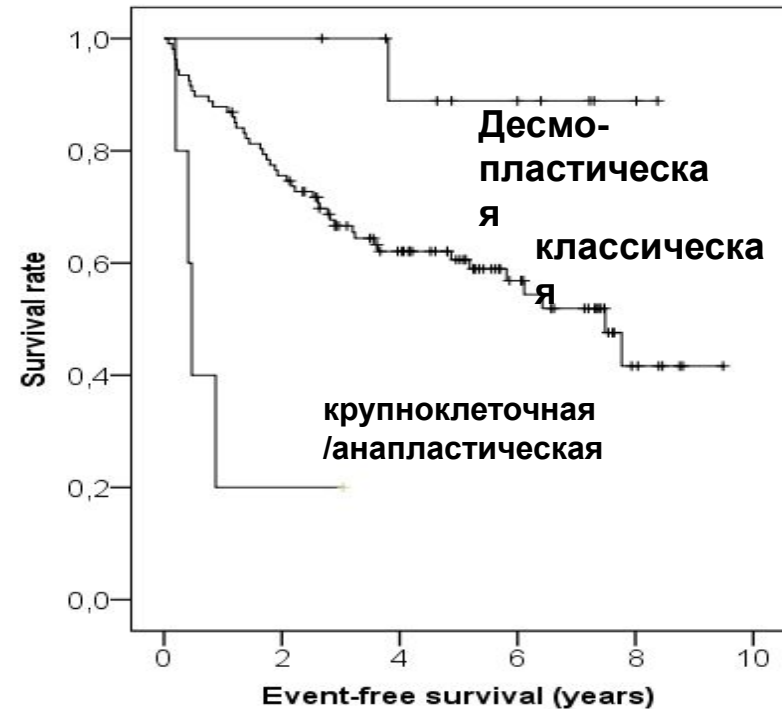
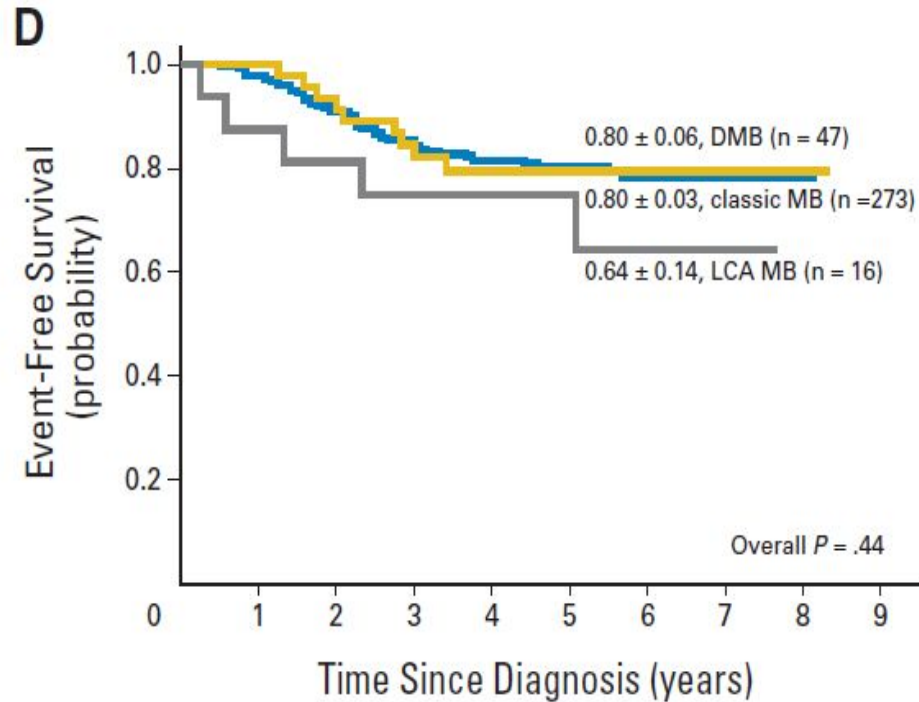
All rights reserved. The guidance is the property of the authors and protected by copyright.

- Официальное утверждение в ФГУ ФНКЦ ДГОИ - февраль 2015 г
- Рекомендации основаны на результатах исследования NIT2000/2008 с участием более 50 центров.
- **Биология опухолей ЦНС** → стратификации на группы риска → оптимизация проведения химио/лучевой терапии.
- Основные изменения – для медуллобластом.

# Выживаемость в зависимости от гистологического варианта МВ

**M0**

**M+**








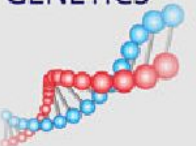

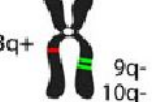
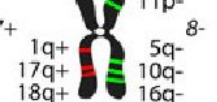
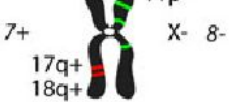
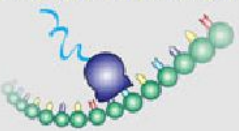




# Отказ от ЛТ у пациентов с благоприятным гистологическим вариантом опухоли

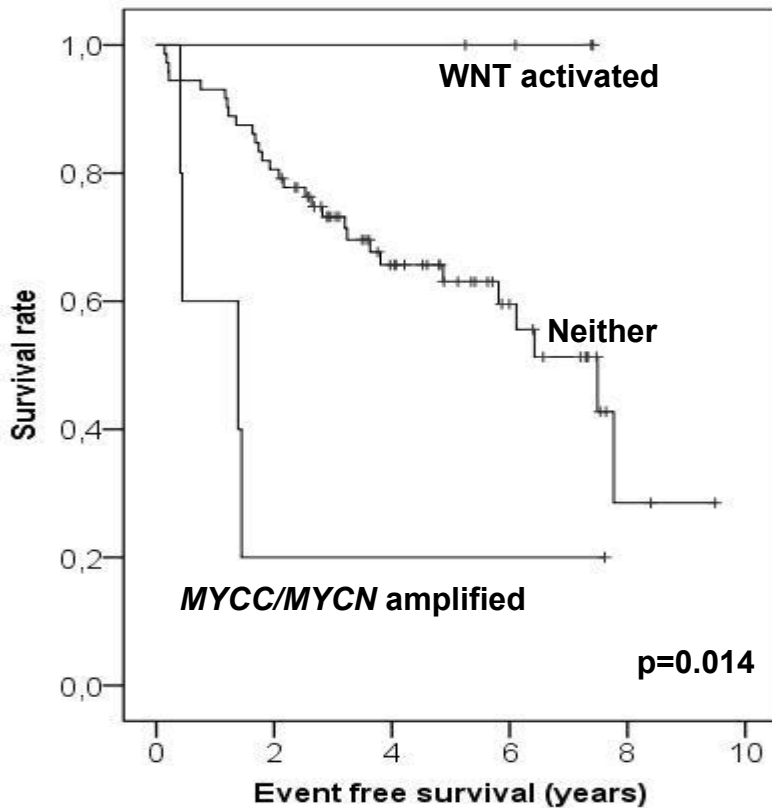
2008	2014
<p>Пациентам с десмопластической/нодулярной МБ до 4 лет и M0-стадия</p>	<p>Пациентам до 5 лет с десмопластической/нодулярной МВ, независимо от инициальной степени распространенности процесса, проводится ПХТ по протоколу HIT-SKK <u>без использования ЛТ</u></p>

# Современный консенсус клинико-биологической классификации медуллобластомы

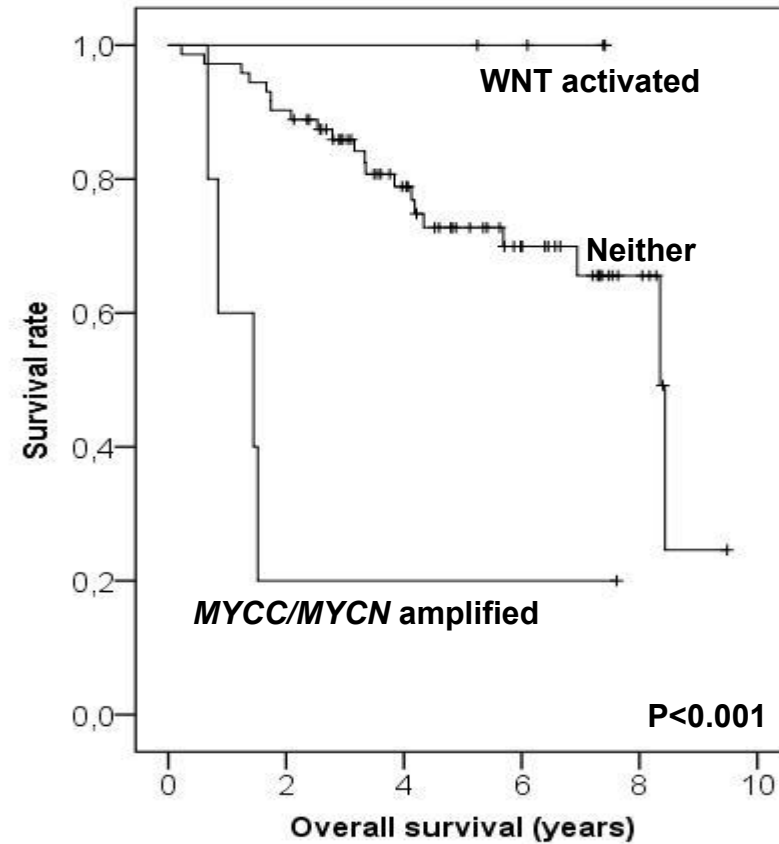
Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C, D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:   				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
	 CTNNB1 mutation	 PTCH1/SMO/SUFU mutation GLI2 amplification MYCN amplification	 i17q MYC amplification	 i17q CDK6 amplification MYCN amplification
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC +	SHH signaling MYCN +	Photoreceptor/GABAergic MYC +++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

# Молекулярно-генетические маркеры МБ

## EFS



## OS



# Оценка молекулярно-биологических маркеров (MYSS/MYCN) для решения вопроса о редукции дозы КСО у пациентов старшего возраста с M0R0

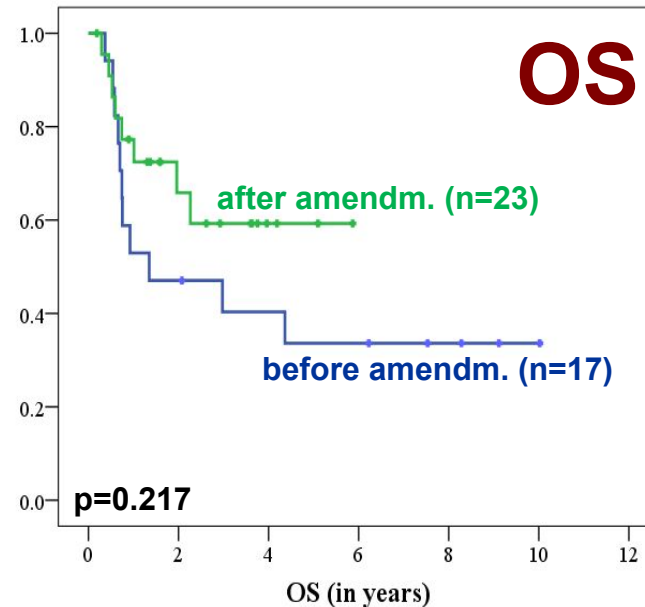
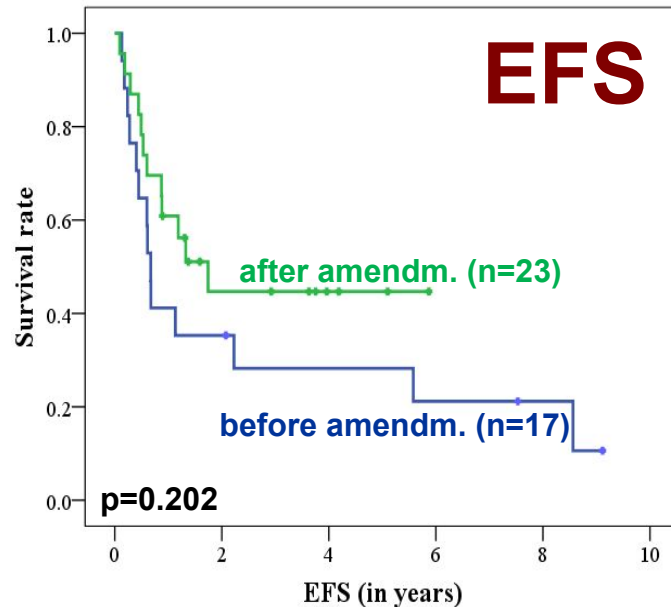
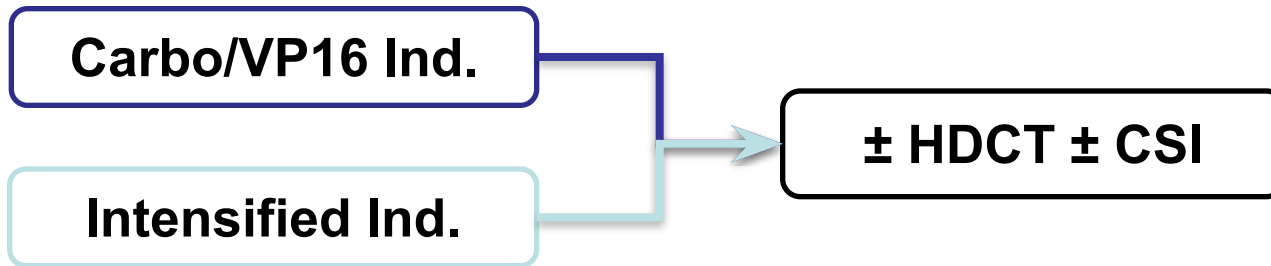
2008	2014
<p data-bbox="267 539 965 585"><b>Данная опция отсутствовала</b></p> <p data-bbox="267 654 1030 925">У пациентов старшего возраста (&gt;4 лет) с десмопластической/нодулярной и классической МВ (M0R0) - редукция дозы КСО</p>	<p data-bbox="1129 539 1914 868">У пациентов с классической МВ &gt; 3 лет и с десмопластической/нодулярной МВ &gt; 5 лет с M0R0 при негативной MYSS/MYCN – редукция дозы КСО до 23.4 Гр</p>



# Медуллобластомы группы WNT

- ОПРЕДЕЛЕНИЕ 2 МЕТОДАМИ
- мутация гена CTNNB1 методом секвенирования,
- ядерная экспрессия бета-катенина иммуногистохимически
  
- ДЕЭСКАЛАЦИЯ ТЕРАПИИ – СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ КСО ДО 18 ГР, СНИЖЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

# СМВ М+ < 4 лет: (интенсификация терапии у пациентов с гистологически неблагоприятными вариантами опухоли)



# Опухоли мозга у детей и подростков

## Заключение

- Наиболее частая группа среди солидных опухолей у детей
- Большая гетерогенность группы
- Важнейшие клинические симптомы неспецифичны
- Ограниченные терапевтические возможности
- Тяжёлые поздние эффекты
- Улучшение прогноза возможно, но зависит от критических факторов:
  - Правильно организованная междисциплинарная команда в центре
  - Логистика больных и их лечение только в рамках мультицентровой научно-клинической группы в виде контролируемых клинических исследований
  - Обязательный референс визуализации, хирургического вмешательства, морфологии, лучевой терапии, химиотерапии и сопроводительной терапии
  - Поиск молекулярных маркёров – молекулярная точечная терапия?

# Федеральный центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва

**Спасибо за внимание**

