



Фонд помощи детям
с онкологическими
и онкогематологическими
заболеваниями



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
**ФОНДА
ПРЕЗИДЕНТСКИХ
ГРАНТОВ**

Важность второго мнения и дополнительных исследований в детской онкологии

Программа благотворительного фонда «Жизнь»
«Изучить болезнь и вылечить»

Авторы: Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, О.Г. Желудкова

**Москва
2022 год**

Оглавление

Введение	4
Цели программы «Изучить болезнь и вылечить».....	4
Медицинский фактор	5
Социальный (родительский) фактор	5
Биологический фактор.....	5
Роль гистологического исследования	7
Цели гистологического исследования.....	7
Роль молекулярно-генетических исследований	8
Нейробластома (НБ).....	9
Саркома Юинга (СЮ).....	10
Нефробластома (НФ) или опухоль Вильмса	11
Саркомы мягких тканей (СМТ).....	11
Опухоли ЦНС.....	13
Эмбриональные опухоли ЦНС.....	13
Медуллобластома	14
Эпендимома	14
Астроцитомы.....	15
Определение тактики лечения опухолей ЦНС.....	15
Заключение	19

Введение

За прошедшие несколько лет представление о возможностях терапии солидных опухолей кардинально изменилось благодаря совершенствованию методов диагностики, позволяющих изучить иммуногистохимические (ИГХ) особенности и молекулярно-генетический профиль опухолей. Выявление различных генетических aberrаций, маркеров по ИГХ позволило точно устанавливать правильный диагноз, а также использовать полученные данные в качестве прогностических биомаркеров и терапевтических мишеней, а разработка новых селективных молекул, ингибирующих действие активных белков, позволила перейти на персонализированный подход в лечении злокачественных новообразований (ЗНО).

Ежегодно в России ЗНО заболевает 3700–4100 детей, показатель заболеваемости составляет 14 на 100.000 детского населения. Так, по данным Министерства Здравоохранения РФ, в 2018 г. заболело 3782 ребёнка. Благодаря улучшению диагностики и стандартизации терапии пациентов с ЗНО, общая выживаемость всех детей с онкологическими заболеваниями составляет более 80%, а для ряда заболеваний — 90 % (опухоль почек, лимфома Ходжкина).

Несмотря на вышеуказанное, на сегодняшний день критическое значение для улучшения результатов имеет ранняя диагностика и верно поставленный диагноз.

Большинство эпизодов несвоевременного начала лечения детей в России связано с отсутствием онкологической настороженности среди врачей и населения, поздней и неполной диагностикой.

Цели программы «Изучить болезнь и вылечить»

В рамках проекта «Изучить болезнь и вылечить» мы хотим выделить две большие проблемы, на которые следует обратить внимание как врачам всех специальностей, так и родителям маленьких пациентов с онкологическими диагнозами.

К первой проблеме можно отнести позднюю диагностику, которая зачастую является следствием отсутствия онкологической настороженности.

В детской онкологии выделяют три фактора, которые приводят к поздней диагностике злокачественных новообразований.

Медицинский фактор

- Недостаточно знаний о детском раке у врачей всех специальностей.
- Редкие заболевания. Врачи знают, но не ожидают встретить в клинической практике.
- Знают, обращают внимание, но сомневаются в предполагаемом диагнозе (направляют детей к узким специалистам, зачастую не по профилю заболевания).

Социальный (родительский) фактор

- Не обращаются к врачам.
- Обращаются, но не доверяют мнению врачей.
- Обращаются, но выбирают нетрадиционные методы лечения.
- Обращаются, соглашаются с диагнозом (принимают диагноз), но отказываются от лечения в российских клиниках.

Биологический фактор

Особенности биологического поведения опухоли, которые связаны с малым первичным очагом и быстрой диссеминацией.

Таким образом, мы можем утверждать, что диагностика злокачественных новообразований у детей — это взаимодействие родителей, врачей, медицинского персонала, общественных, профессиональных и благотворительных организаций. В связи с чем, необходимо повышать онкологическую осведомлённость среди всего населения: проводить больше информационных кампаний в СМИ, повышать уровень профессиональной подготовки региональных врачей, рассказывая о необходимости получения второго мнения и проведения дополнительной диагностики.

Важно отметить, что на сегодняшний день Национальное общество детских гематологов и онкологов, а также ведущие онкологические центры страны (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России) проводят семинары, школы, конференции для повышения осведомленности о детском раке. В эту масштабную работу включаются и пациентские организации, и благотворительные фонды (БФ), в частности БФ «Жизнь».

Второй проблемой, решаемой в рамках проекта «Изучить болезнь и вылечить», является постановка правильного онкологического диагноза у детей.

В современных реалиях невозможно переоценить важность диагностики в медицине, так как она определяет исход болезни и возможность выздоровления. Даже квалифицированный специалист не сможет назначить адекватное лечение без знания точного диагноза пациента. Первостепенное значение в онкологии имеет установка морфологической разновидности новообразований и стадий их роста.

Важнейшую роль в диагностике онкологического заболевания играет врач-патоморфолог. Именно на его заключение ориентируется лечащий врач при выборе наиболее рациональной тактики ведения конкретного пациента. Цена диагностической ошибки высока, но, к сожалению, некорректная диагностика — нередкое явление в нашей медицине. И если ложноположительный результат не угрожает человеческой жизни, то ложноотрицательный может стать фатальным. Неправильный диагноз или поздняя его коррекция затягивает сроки начала адекватной терапии, что в итоге приводит к снижению показателей выживаемости в целом.

Важно понимать, что точность онкологического диагноза зависит от многих факторов: качества цитологических и гистологических препаратов, сложности случая, квалификации врача и его опыта в диагностике конкретного онкологического заболевания, оснащённости патоморфологической лаборатории, других факторов.

Именно поэтому было разработано новое направление в диагностике — референс гистологии, или «второе мнение в гистологии», позволяющее максимально снизить процент постановки неверных диагнозов.

Благодаря второму мнению, гистология проходит тщательный анализ в референс-лабораториях, а пациент получает экспертное мнение патолога. В этой ситуации второе мнение специалиста из федерального центра, как минимум, может скорректировать план лечения и улучшить результаты, а как максимум — спасти пациенту жизнь.

Проект «Изучить болезнь и вылечить» играет важную роль и для врачей, и пациентов и их родителей. Врачи благодаря проекту могут повысить доступность морфологической диагностики и минимизировать возможные ошибки, а пациенты — получить правильный диагноз и нужное лечение.

Роль гистологического исследования

Гистологическое (патоморфологическое) исследование — это исследование фрагмента ткани пациента, полученного с помощью биопсии или в процессе оперативного вмешательства.

Полученный биологический материал подвергается специальной обработке, затем происходит приготовление гистологических препаратов (стекол), которые исследуются врачом с помощью микроскопии. Кроме того, в спорных и неоднозначных случаях, для постановки диагноза, а также для уточнения типа опухоли, определения прогноза и тактики лечения используется обработка гистологических препаратов специальными веществами — красителями или антителами (гистохимическое или иммуногистохимическое (ИГХ) исследование).

Цели гистологического исследования

- Диагностика — постановка диагноза.
- Исследование операционного материала, помимо гистологической характеристики опухоли, позволяет оценить качество и полноту операции, края резекции, уточнить локальную стадию, что влияет на прогноз заболевания и тактику ведения пациента.
- Подбор лекарственного лечения.
- Оценка ответа на системную противоопухолевую терапию.

Гистологические препараты могут длительно храниться, это не требует специальных условий. При необходимости они могут быть пересмотрены.

Существует много заболеваний, которые маскируются друг под друга: доброкачественный процесс может быть похож на злокачественный, а злокачественный выглядеть доброкачественным.

Бывают случаи, когда целая группа специалистов-морфологов из одного лечебного учреждения не может прийти к единому мнению по поводу опухоли. В таком случае требуется помощь узкого специалиста в той или иной области онкологии.

Именно поэтому рекомендуется выполнять пересмотр гистологических материалов в разных медицинских учреждениях. Особенно в случаях, когда

мнения клинициста и врача-морфолога расходятся и сложно установить окончательный диагноз. При пересмотре гистологического материала в референс-центре можно практически полностью исключить ошибку.

Второе мнение, или *second opinion*, в онкологии становится стандартом диагностики.

Мы хотим, чтобы родители пациентов с онкологическими диагнозами имели возможность получить второе мнение, чтобы поставленный диагноз не вызывал у них сомнений и лечение было назначено правильно.

Роль молекулярно-генетических исследований

Возможна ли постановка верного диагноза без проведения молекулярно-генетической диагностики?

Молекулярно-генетическая диагностика при злокачественных новообразованиях стала неотъемлемой частью практической онкологии. Наиболее стандартизированной областью применения ДНК-тестов является диагностика наследственных опухолевых синдромов. Важно отметить, что генетические исследования не всегда оплачиваются за счет ОМС. В рамках программы «Изучить болезнь и вылечить» благотворительного фонда «Жизнь» дети могут получить помощь в оплате этих исследований.

Назначение целого ряда таргетных препаратов основывается на анализе соматических мутаций в опухолевой ткани, которые невозможно выявить без проведения молекулярно-генетической диагностики.

При ряде опухолей без дополнительного проведения цитогенетических исследований невозможно установить окончательный диагноз, опираясь только на морфологическое и ИГХ исследования, например, при саркоме Юинга. Для некоторых опухолей молекулярные маркеры играют важную роль в стратификации в группу риска, например, при нейробластоме.

Ниже мы подробнее рассмотрим наиболее распространённые у детей виды опухолей и прогностически значимые маркеры для них.

Нейробластома (НБ)

НБ относят к самому частому варианту экстракраниальных солидных опухолей раннего возраста. На её долю приходится 8–10% всех злокачественных новообразований у детей. Примерно 95% НБ обнаруживают у детей до пяти лет, а 28,6–35% всех случаев диагностируют на первом году жизни ребёнка.

В проведённых исследованиях было показано, что наследственная предрасположенность НБ встречается крайне редко — лишь у 0,7–1,2% пациентов болезнь имеет семейный характер (ассоциированы с герминальными мутациями в генах *ALK* и *RHOX2B*). Возможно развитие НБ в рамках определённых генетических заболеваний, таких как нейрофиброматоз 1 типа (*NF1*) и синдромы Сотоса (*NSD1*), Уивера (*EZH2*), Ли-Фраумени (*TP53*), Костелло (*HRAS*), Нунан (*PTPN11*), семейной параганглиомы/феохромоцитомы (*SDHB*) и Беквита–Видемана (*CDKN1C*, *H19*, *ICR1*, *KCNQ10T1*).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевого материала — основные методы окончательной верификации диагноза у пациентов с НБ. Принадлежность к группе высокого риска определяется оценкой молекулярно-генетических маркеров методом FISH в ткани опухоли или костном мозге (если поражение опухолевыми клетками превышает 60%) по присутствию *MYCN*-амплификации, делеции и дисбаланса или потере гетерозиготности по локусу *1p*. Если этих признаков нет, риск оценивают как нормальный.

Так как терапия НБ зависит от сочетания прогностических факторов, пациентов делят на группы риска. В России клинические рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания основаны на протоколе NB2004, разработанном в Германии.

Группа наблюдения:

- Стадия 1; возраст 0–18 лет; отсутствие амплификации гена *MYCN*.
- Стадия 2; возраст 0–18 лет; отсутствие амплификации гена *MYCN*; отсутствие аберраций *1p* (*del1p*, *imb1p*).
- Стадия 3; возраст 0–2 года; отсутствие амплификации гена *MYCN*; отсутствие аберраций *1p* (*del1p*, *imb1p*).
- Стадия 4s; возраст до 1 года; отсутствие амплификации гена *MYCN*.

Промежуточная группа:

- Стадия 2/3; возраст 0–18 лет; отсутствие амплификации гена MYCN; наличие абберрации 1p (del1p, imb1p).
- Стадия 3; возраст 2–18 лет; отсутствие амплификации гена MYCN.
- Стадия 4; возраст до 1 года; отсутствие амплификации гена MYCN.

Группа высокого риска:

- Стадия 4; возраст 1–18 лет.
- Амплификации гена MYCN независимо от стадии заболевания и возраста (0–18 лет).

Как видно из классификации, группа риска может отличаться в зависимости от наличия/отсутствия прогностических маркеров, в связи с чем важно всем пациентам выполнять оценку молекулярно-генетических маркёров методом FISH в ткани опухоли или костном мозге.

Саркома Юинга (СЮ)

Саркома Юинга — это новообразование из мелких голубых круглых клеток, характеризующееся высокой степенью злокачественности и поражающее кости и мягкие ткани. Его главной характеристикой является обнаружение перестройки EWSR1 с генами-партнёрами семейства ETS.

Пик заболеваемости саркомой Юинга приходится на возраст от 10 до 25 лет. Около 90% больных находятся во второй и третьей декадах жизни. Однако в литературе описаны клинические наблюдения развития саркомы Юинга у младенцев и лиц старческого возраста (75–90 лет). Саркома Юинга составляет 10-15% от всех опухолей костей.

Основным критерием подтверждения диагноза является гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования с обязательным определением перестройки генов EWSR1 с генами-партнёрами семейства ETS.

Таким образом, если ребенку установлен диагноз СЮ и не выполнено/или не выявлена перестройка EWSR1, необходимо пересмотреть гистологический материал.

Нефробластома (НФ)

Нефробластома (НФ) или опухоль Вильмса — злокачественная эмбриональная опухоль почки у детей, развивающаяся из плюрипотентных клеток предшественников нефрогенной ткани.

Частота встречаемости от 0,7-0,8 до 1 случая на 100 000 населения детского возраста до 14 лет, что составляет около 5% от общего числа злокачественных новообразований детского возраста. На долю нефробластомы приходится примерно 90% случаев опухолей почек у детей. Около 80% случаев диагностируется в возрасте до 5 лет, из них 15% до 1 года, медиана возраста составляет 3,5 года. Частота заболевания у девочек и мальчиков приблизительно одинакова. В 5-10% случаев встречается билатеральное поражение почек.

В мировой литературе описано до 40 генов, альтерации которых приводят к развитию нефробластомы. Наиболее изученными из них являются гены WT1, WT2, ассоциированные с рядом генетических синдромов, таких как: синдромы Беквита-Видемана, Дениса-Драша, Перлмана, изолированная гемигипертрофия, WAGR-синдром. Генетические синдромы встречаются в 10-20% случаев нефробластом и в основном представляют собой сочетание опухоли с пороками развития мочеполовой системы, нефропатию, макросомию. Клиническими критериями наследственного характера развития НФ являются: билатеральность (до 10% в структуре нефробластомы) и мультифокальность поражения, ранний детский возраст клинической манифестации заболевания, наличие аналогичной опухоли у других членов семьи (семейная форма встречается в 1% случаев), сочетание опухоли с генетическими синдромами.

Принимая во внимание вышеуказанное, все пациенты с НФ должны быть проконсультированы клиническим генетиком.

Саркомы мягких тканей (СМТ)

СМТ — гетерогенная группа злокачественных новообразований, первично возникающих в мягких тканях и имеющих мезенхимальное происхождение.

Саркомы мягких тканей занимают третье место в структуре заболеваемости экстракраниальными солидными опухолями у детей 0-14 лет, после опухолей ЦНС и нейробластомы. СМТ чаще встречаются у мальчиков. Соотношение мальчики-девочки составляет 1,5:1. СМТ представляют собой гетерогенную

группу ЗНО, представленную большим количеством отдельных нозологических единиц. Наиболее частыми гистологическими вариантами у детей являются рабдомиосаркомы (РМС). Они составляют более 60% всех случаев сарком мягких тканей. Чаще всего рабдомиосаркома возникает в раннем детском возрасте — средний возраст пациентов в момент постановки диагноза составляет 5 лет. Показатель заболеваемости РМС составляет 0,45 случаев на 100 тыс. детского населения, при этом выделяют два возрастных пика заболеваемости — возраст от 2 до 6 лет и от 15 до 18 лет.

Риск развития саркомы мягких тканей незначительно повышен при некоторых генетических нарушениях, в частности при синдроме базально-клеточных невусов, туберозном склерозе, синдроме Вернера, аденоматозном полипозе кишечника, включая синдром Гарднера. При болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа) приблизительно в 15% случаев развивается злокачественная опухоль оболочек периферических нервов. РМС может развиваться при генетических синдромах: синдром Ли-Фраумени (мутация гена TP53), синдром Беквита-Видеманна, болезнь Реклингхаузена (мутация гена NF1), синдром Костелло, синдром Нунан, синдром Горлина (базально-клеточная карцинома).

Основным критерием подтверждения диагноза СМТ является гистологическое и иммуногистохимическое исследования, однако в ряде случаев трудно определить гистологический тип саркомы мягких тканей без молекулярно-генетических тестов. Важно отметить, что молекулярно-генетические маркеры являются высокоспецифичными (патогномоничными) критериями отдельных типов сарком мягких тканей.

Например, для инфантильной фибросаркомы характерен химерный ген ETV6-NTRK3, и на сегодняшний день пациентам доступна таргетная терапия. Для злокачественной рабдоидной опухоли характерен ген SMARCB1, для альвеолярной рабдомиосаркомы FOXO1, для синовиальной саркомы SYT.

Таким образом, принимая во внимание гетерогенную группу СМТ в ряде случаев без ИГХ и молекулярно-генетических исследований установить правильный диагноз невозможно.

Опухоли ЦНС

Опухоли головного и спинного мозга — гетерогенная группа новообразований, локализованная в структурах головного и спинного мозга. Данные новообразования имеют гистологические отличия, разную степень злокачественности.

Пики заболевания опухолями головного мозга:

- Первый пик — первые 10 лет жизни ребёнка, чаще встречается у мальчиков.
- Второй — характерен для пациентов 30-40 лет и достигает пика к 60 годам.

В структуре первого пика для пациентов детского возраста наиболее распространены эмбриональные опухоли ЦНС и пилоидная астроцитома.

С третьего десятилетия резко повышается заболеваемость опухолями головного мозга, типичными для взрослых — супратенториальными глиомами.

Эмбриональные опухоли ЦНС

Эмбриональные опухоли ЦНС — наиболее распространенная группа злокачественных опухолей у детей. Она составляет порядка 25% от всех опухолей ЦНС у детей.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эмбриональные опухоли центральной нервной системы относят к группе высоко злокачественных опухолей (Grade IV).

К эмбриональным опухолям ЦНС можно отнести такие опухоли, как медуллобластома (МБ), эмбриональная опухоль с многорядными розетками и эмбриональная опухоль ЦНС без уточнения (NOS, not otherwise specified), пинеобластома (ПБЛ), эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными признаками, нейробластома ЦНС, ганглионейробластома ЦНС, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО).

Медуллобластома

Медуллобластома — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у детей. Около половины (45-50%) первичных пациентов имеют метастазирование в пределах ЦНС и крайне редко за её пределами, определяемое соответственно классификации по Чангу (M стадия). В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. выделяют 4 гистологических варианта медуллобластомы:

- Классическая.
- Анапластическая/крупноклеточная.
- Десмопластическая/нодулярная.
- Медуллобластома с повышенной нодулярностью.

В настоящее время на основании молекулярно-генетических исследований выделяют 4 молекулярных варианта медуллобластомы:

- Медуллобластома с активацией WNT сигнального пути диагностируется на основании выявления мутации гена CTNВ1.
- Медуллобластома с активацией SHH сигнального пути и мутацией гена TP53 диагностируется на основании выявления мутации генов PTCH1/SMO/SUFU и мутации в гене TP53.
- Медуллобластома с активацией SHH без мутации в гене TP53.
- Медуллобластома не WNT/не SHH.

Группа 3 характеризуется экспрессией гена Photoreceptor/GALAgic, группа 4 устанавливается на основании цитогенетических aberrаций: амплификация CDK6, количественные изменения на хромосоме 17 и делеция хромосомы 10q.

Молекулярное выделение группы медуллобластомы обуславливает прогноз заболевания: WNT — очень хороший; SHH — у младшего возраста — хороший, у взрослых — промежуточный; группа 3 — плохой; группа 4 — промежуточный.

Эпендимома

Эпендимома — третья по частоте опухоль ЦНС среди пациентов детского возраста. Опухоль локализована в задней черепной ямке, она вызывает гидроцефалию, может быть причиной судорог, двигательных и сенсорных нарушений. Вызывает болевой синдром, нарушение чувствительности в нижних конечностях и нарушение функции тазовых органов.

Согласно классификации ВОЗ 2021 г., выделяют эпендимомы интратенториальные, супратенториальные и спинного мозга. Все эпендимомы имеют риск метастазирования и рецидива.

Астроцитомы

Астроцитомы — гетерогенная группа опухолей, происходящих из глиальных клеток, которые составляют 40–50% среди всех опухолей ЦНС.

Пилоцитарная астроцитома — наиболее распространенный вариант опухоли у детей. Составляет порядка 80% от числа всех астроцитом.

Диффузная астроцитома (15% всех астроцитом), гистологически она относится к опухоли II степени злокачественности, характеризуется медленным ростом, может локализоваться в любом отделе ЦНС, но большинство располагается супратенториально и часто подвергается трансформации в злокачественную глиому.

Диффузная злокачественная глиома локализуется в области ствола мозга, в таламусе и спинном мозге, имеет астроцитарную дифференцировку и мутацию гена K27M, относится по классификации ВОЗ к опухолям IV степени злокачественности. Астроцитомы редко метастазируют в головной и спинной мозг.

Астроцитомы низкой степени злокачественности в 15% случаев встречаются у детей с нейрофиброматозом I типа, глиомы в области хиазмы — у 50% детей с нейрофиброматозом I типа.

Определение тактики лечения опухолей ЦНС

Основным критерием определения тактики лечения, а также прогностическим фактором является гистологический диагноз. Правильное установление диагноза осуществляется с помощью молекулярно-генетического исследования опухоли.

Диагностика опухолей центральной нервной системы включает выявление первичной опухоли, а также метастазов.

Наличие клинических симптомов является показанием для проведения инструментальных методов обследования.

Лабораторная диагностика

В диагностике герминативно-клеточных опухолей (ГКО) ЦНС важным является определение уровня онкомаркеров в спинномозговой жидкости и сыворотке крови: альфа-фетопротеина (АФП) и человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ). Выявление повышенного уровня АФП и ХГЧ является адекватным для постановки диагноза ГКО. В этом случае не требуется морфологическое подтверждение опухоли.

Исследование онкомаркеров АФП и ХГЧ в ликворе до операции при наличии внутричерепной гипертензии невозможно, поэтому рекомендовано исследование только в крови. Выявление диагностического уровня онкомаркеров является показанием для проведения лечения.

Диагностические уровни онкомаркеров в крови и ликворе составляют: АФП ≥ 25 нг/мл и/или ХГЧ ≥ 50 МЕ/л.

Исследование онкомаркеров в крови и ликворе рекомендовано проводить у пациентов с локализацией опухоли в пинеальной области и/или в области гипофиза, подкорковых структурах до удаления опухоли.

Инструментальная диагностика

Магнитно-резонансная томография (МРТ) без контрастирования и с контрастированием является идеальным методом диагностики опухоли ЦНС.

Стандартом инструментального обследования является МРТ без и с контрастным усилением в трех проекциях и в трех режимах (T1, T2 и Flair) с толщиной срезов 1–1,5 мм.

Техника проведения КТ и МРТ:

- Аксиальные срезы по обычному методу, параллельно линии orbitamedia для предотвращения нагрузки на хрусталик.
- Толщина срезов: инфратенториально 1–1,5 мм при КТ и МРТ, супратенториально 1–1,5 мм при КТ и 1–1,5 мм при МРТ.
- Обязательное нанесение масштабной линейки на снимки.
- Введение контрастного вещества (КВ).
- Оценка исходного и остаточного объема опухоли.

В динамике МРТ головного и/или спинного мозга без и с контрастом выполняется перед и после облучения, перед началом ПХТ, далее в течение ПХТ — каждые 2–2,5 мес.

Компьютерная томография (КТ) без контрастирования и с контрастированием информативна при диагностике кровоизлияния/гематомы в структуре опухоли.

КТ стандартно проводится с толщиной срезов 1–1,5 мм.

Нейросонография рекомендуется для скрининговой диагностики у детей в возрасте до 6 мес.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) рекомендуется с целью дифференциальной диагностики опухоли головного мозга и неопухолевых заболеваний.

Информативным для диагностики опухоли головного мозга является исследование с введением метионина. ПЭТ-КТ также актуальна для дифференциального диагноза остаточной опухоли и лучевого некроза.

Люмбальная пункция с забором ликвора рекомендована для цитологического исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) с определением опухолевых клеток у пациентов с эмбриональными опухолями, ГКО и эпендимомой.

Цитологическое исследование СМЖ проводится для оценки распространения опухолевого процесса и рекомендовано у всех пациентов после удаления опухоли и внутричерепной декомпрессии с 10 по 21 дни, включает подсчет клеток и выявление опухолевых.

МРТ спинного мозга без контрастирования и с контрастированием и цитологическое исследование СМЖ рекомендовано не более, чем за 14 дней до начала лечения.

С целью раннего выявления генерализации опухолевого процесса и определения стадии метастазирования используют классификацию по Чангу:

- Стадия М₀ — отсутствуют признаки субарахноидальных и гематогенных метастазов;
- Стадия М₁ — опухолевые клетки обнаруживаются в ликворе (более 10-14 дней после операции);

- Стадия М2 — наблюдается интракраниальное лептоменингеальное распространение опухоли;
- Стадия М3 — опухолевые узлы присутствуют в спинальном субарахноидальном пространстве;
- Стадия М4 — экстракраниальные метастазы.

У небольшого процента пациентов с эмбриональными опухолями при прогрессировании болезни после проведения комплексного/комбинированного лечения могут выявляться метастазы в костный мозг, кости, лимфатические узлы, печень, легкие. Частота экстракраниального метастазирования при прогрессировании болезни составляет около 3–5%. Исследование костного мозга, радиоизотопная диагностика скелета с технецием, компьютерная томография брюшной полости рекомендованы у больных с рецидивом/метастазами после предшествующего лечения для оценки экстракраниального метастазирования.

Для точного установления диагноза рекомендуется выполнить пересмотр гистологических препаратов врачом–патологоанатомом в профильной (референсной) медицинской организации. Референсными лабораториями для верификации опухоли ЦНС у детей являются лаборатория нейроморфологии ФГАУ «НМИЦНХ им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, отделение патанатомии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России.

Молекулярно-генетические методы в детской онкологии (FISH, ПЦР, NGS на ткани опухоли и крови) применяется с диагностической целью для верификации диагноза, а также для выявления прогностических факторов.

Стратификация на группы риска с интегрированным геномным анализом обеспечивает дифференцированный подход в лечении опухолей ЦНС. Молекулярные маркеры в зависимости от гистологического варианта имеют значение для прогноза, а также могут быть мишенью для таргетной терапии.

При глиальных опухолях низкой степени злокачественности определяются мутации в гене BRAF V600 и слияние в гене BRAF KIAA1549, для которых доказано эффективное применение ингибиторов тирозинкиназы дабрафениб, селуметиниб, вемурафениб и мекинист.

Мутации в гене BRAF V600 могут выявляться также при злокачественной глиоме, а именно: глиобластоме, анапластической астроцитоме, анапластической плеоморфной ксантоастроцитоме.

Известно, что мутация H3K27M выявляется при диффузной астроцитоме, локализующейся в области ствола мозга, зрительных буграх и спинном мозге. Выявление данной мутации имеет неблагоприятный прогноз. Сейчас проводятся исследования по изучению и определению вариантов таргетной терапии для этого варианта опухоли.

В настоящее время известны мутации, для которых определены эффективные варианты таргетной терапии:

- PARP – олапариб,
- CDK 4/6 — палбоциклиб,
- NTRK 1/2/3 — энтректиниб,
- MEK — мекинист, селуметиниб,
- ALK - энзартениб.

Эти протоколы утверждены в зарубежных институтах, а также применяются в нашей стране.

Лечение опухолей ЦНС изменилось за последние несколько десятилетий. Это связано с возможностью анализировать ткани в масштабах всего генома и не полагаться только на морфологию для диагностики, а использовать молекулярные методы.

Заключение

Проект «Изучить болезнь и вылечить» не ставит перед собой цель вызвать сомнения у родителей в правильности диагноза и назначенной терапии.

Задача проекта заключается в снижении числа возможных ошибок при установке онкологического диагноза у детей. Для этого фонд «Жизнь», помимо помощи конкретным детям с проведением дополнительной диагностики, осуществляет информационную работу на своих ресурсах, в том числе на сайте изучитьболезнь.рф.

В рамках этой деятельности освещается важность проведения дополнительных исследований, пересмотров гистологического материала в референс-центрах, цитогенетических анализов, позволяющих верифицировать опухоль.

Мы полагаем, что одной из начальных ступеней к решению проблемы ошибочных онкологических диагнозов является повышение осведомленности как родителей детей с онкологическими заболеваниями, так и региональных врачей-онкологов о важности и возможности проведения дополнительной диагностики.

Зачастую, подобные исследования не покрываются за счет средств ОМС, а родителям пациентов сложно их оплатить самостоятельно. Помощь таким пациентам может быть оказана в рамках благотворительной программы «Изучить болезнь и вылечить».

Если среди ваших пациентов есть нуждающиеся в данных обследованиях, отправьте заявку на электронную почту info@deti-life.ru с пометкой «Изучить болезнь» или заполните заявку через форму на сайте изучитьболезнь.рф.

