

# Перспективы мультицентровых исследований в детской нейроонкологии в России



**Кумирова Элла Вячеславовна, зав. отд. нейроонкологии, д.м.н.  
ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева**

Опухоли ЦНС у детей занимают **2-ое место** по частоте встречаемости после гемобластозов

Заболеваемость у детей составляет **4 на 100 000** детского населения в год

Ежегодно в России регистрируется около **1200 новых случаев опухолей ЦНС**

ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

**855** больных с опухолями ЦНС **за 2014 год**

# Протоколы для лечения опухолей ЦНС у детей, используемые на территории России

| Название протокола                                                                                | Нозология                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| HIT-MED guidance for patients with Medulloblastoma, Ependymoma, CNS-PNET and Pineoblastoma (2014) | Первичные МБ, Эп, ПНЭО, ПБЛ                             |
| HIT-2000/2008                                                                                     | Первичные МБ, Эп, ЦНС-ПНЭО, ПБЛ                         |
| HIT-REZ-2005                                                                                      | Рецидивы МБ, Эп, ЦНС-ПНЭО, ПБЛ                          |
| CLDE225C2301 (сонидегиб)                                                                          | Рецидивы МБ SHH группы                                  |
| ATPO-2006/EU-RHAB-2010                                                                            | Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль                   |
| HIT-HGG-2007                                                                                      | Первичные злокачественные глиомы: АА, ГБ, глиомы ствола |
| SIOP-LGG-2004                                                                                     | Первичные доброкачественные глиомы                      |
| SIOP-GCT-2010                                                                                     | Первичные герминогенно-клеточные опухоли ЦНС            |
| Противорецидивный протокол для лечения злокачественных глиом (ФНКЦ ДГОИ)                          | Рецидивы злокачественных глиом                          |
| М-2000 (НИИ ДГ)                                                                                   | Первичные МБ у детей старше 3-х лет                     |
| Протоколы St.Jude/POG/CCG                                                                         | Различные                                               |

# М-2000

(для детей с МБ > 3-х лет)

|                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1<br>Директор НИИ МХ им. Н.И. Пирогова, РАМН, профессор<br>А.Н. Александров<br>2000 г.                                                            | 1<br>Директор НИИ ДГ МЗ РФ, академик РАЕН, профессор<br>А.Г. Рулевский<br>2000 г.                  | 1<br>Главный врач РДКБ, о.м., профессор И.Н. Виноградов<br>2000 г.                        |
| 1<br>Директор Российского Научного Центра Радиационной Медицины, академик РАМН, профессор<br>В.П. Марочкин<br>2000 г.                             | 1<br>Главный врач МДКБ, академик РАЕН, профессор<br>М.А. Караманов<br>2000 г.                      | 1<br>Директор НИЦ им. В.А. Троицкого, академик РАЕН, профессор<br>А.Г. Протыко<br>2000 г. |
| 1<br>Директор Российского Научно-исследовательского онкологического центра им. Л.П. Павлова, академик РАЕН, профессор<br>В.П. Марочкин<br>2000 г. | 1<br>Главный врач городского онкологического центра Санкт-Петербурга<br>А.Ф. Виноградов<br>2000 г. | 1<br>Главный врач ДБС 19 им. Бурдукова Санкт-Петербурга<br>М.А. Золотых<br>2000 г.        |
| 1<br>Главный врач ДБС 5 Санкт-Петербурга<br>А.А. Голышев<br>2000 г.                                                                               | 1<br>Главный врач городского онкологического центра Санкт-Петербурга<br>Г.М. Маммаев<br>2000 г.    | 1<br>2000 г.                                                                              |
| 1<br>2000 г.                                                                                                                                      | 1<br>2000 г.                                                                                       | 1<br>2000 г.                                                                              |

**ПРОТОКОЛ**  
**МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО-**  
**КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:**  
**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ**  
**У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ**  
**М-2000**

- 12.05.00-16.07.09
- 222 б-х
- Продолжительность наблюдения 14 лет
- OS 0,75
- PFS 0,78



| Город/клиника/<br>к-во всех коек | п<br>б-х/<br>год | Со-<br>гласие | Технологические возможности |                                           |                                                            |                    |                  |                    |
|----------------------------------|------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                                  |                  |               | Опера-<br>ция/<br>Оммайо    | МРТЦНС/КТ<br>/МРТ<br>поднарк/<br>референс | Гистология/молек-<br>генетич/цитология<br>ликвора/референс | ПХТ/<br>5 г МТХ/iv | ЛТ/ЛТ<br>гиперфр | ЛТ под<br>наркозом |
| Москва<br>ФНКЦ                   | 30               | +             | ++                          | +/+/+/+                                   | +/+/+/+                                                    | +/+/+              | +/+              | +                  |
| Москва<br>РДКБ                   | 15               | +             | -/+                         | +/+/+/-                                   | +/-/-/-                                                    | +/+/+              | -/-              | -                  |
| СПБ<br>31 б-ца                   | 10?              | +             | -/-                         | +/+/?/-                                   | -/-/+/-                                                    | +/+/+              | +/?              | -                  |
| Благовещенск                     | 5?               | +             | -/-                         | -/+/-/-                                   | +/-/+/-                                                    | +/-/-              | -/-              | -                  |
| Хабаровск                        | ?                | ?             | ++                          | +/?/?/-                                   | +/-/+/-                                                    | ?/?                | +/?              | -                  |
| Якутск                           | ?                | +             | ++                          | +/                                        | -/-/-/-                                                    | +/?/?              | -                | -                  |
| Киров/30                         | ?                | ?             | -                           | -                                         | -                                                          | +/+/?              | ?                | ?                  |
| Воронеж                          | ?                | +             | ++                          | +/?/?/-                                   | +/-/+/-                                                    | +/+                | -/-              | ?                  |
| Красноярск                       | ?                | +             | ++                          | +/?/-/-                                   | +/-/+/-                                                    | +/?/?              | +/?              | -                  |
| Томск                            | 5-10             | +             | +/-+/-                      | +/?/?/-                                   | +/-/+/-                                                    | +/?/+              | ?/?              | ?                  |
| Сургут                           | ?                | ?             | ?                           | ?                                         | ?                                                          | ?                  | ?                | ?                  |
| Курск                            | ?                | +             | ?                           | ?                                         | ?                                                          | ?                  | ?                | ?                  |
| Брянск/22                        | 2                | +             | -/-                         | +/?/?/-                                   | -/-/-/-                                                    | +/-/-              | ?                | ?                  |
| Екатеринбург                     | ?                | +             | ?                           | +/?/?/?                                   | +/-/-/-                                                    | +/+/+              | ?                | ?                  |
| Пермь                            | ?                | +             | -/-                         | +/+/?/-                                   | +/-/+/-                                                    | +/+/+              | +/-              | ?                  |
| Иваново/9                        | ?                | +             | +/?                         | 0,3Т/-/-                                  | +/-/-/-                                                    | +/-/-              | -/-              | -                  |

# Molecular Subgroups of Medulloblastoma

## CONSENSUS

Cho (2010)  
Northcott (2010)  
Kool (2008)  
Thompson (2006)

## WNT

C6  
WNT  
A  
B

## SHH

C3  
SHH  
B  
C', D

## Group 3

C1/C5  
Group C  
E  
E, A

## Group 4

C2/C4  
Group D  
C/D  
A, C

## DEMOGRAPHICS

Age Group:   

Gender: ♀ ♂

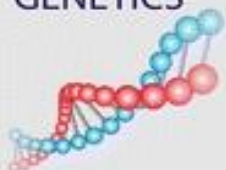
## CLINICAL FEATURES

Histology

Metastasis

Prognosis

## GENETICS



## GENE EXPRESSION



♂ ♂ : ♀ ♀

classic, rarely LCA

rarely M+

very good



CTNNB1 mutation

WNT signaling

MYC +

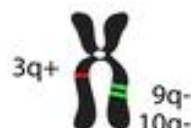


♂ ♂ : ♀ ♀

desmoplastic/nodular,  
classic, LCA

uncommonly M+

infants good, others  
intermediate



PTCH1/SMO/SUFU mutation  
GLI2 amplification  
MYCN amplification

SHH signaling

MYCN +

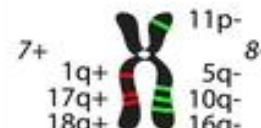


♂ ♂ : ♀

classic, LCA

very frequently M+

poor



i17q  
MYC amplification

Photoreceptor/GABAergic

MYC +++

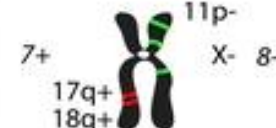


♂ ♂ : ♀

classic, LCA

frequently M+

intermediate



i17q  
CDK6 amplification  
MYCN amplification

Neuronal/Glutamatergic

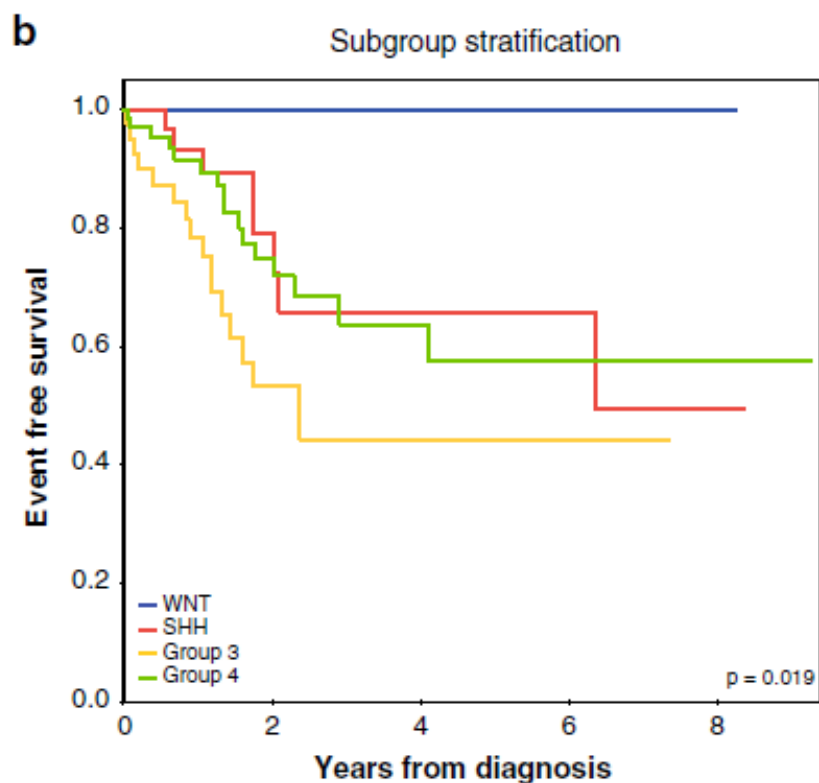
minimal MYC / MYCN

# PNET5 Risk group

- **Низкий риск**: M0 стадия, классический вариант, без *MYC* amplification, b-catenin положительная;
- **Высокий риск**: крупноклеточная/анапластическая или M+ или *MYC* amplification;
- **Стандартный риск** – оставшиеся больные.

# Выживаемость (NIT2000/2008 Pietsch T. et al, 2014)

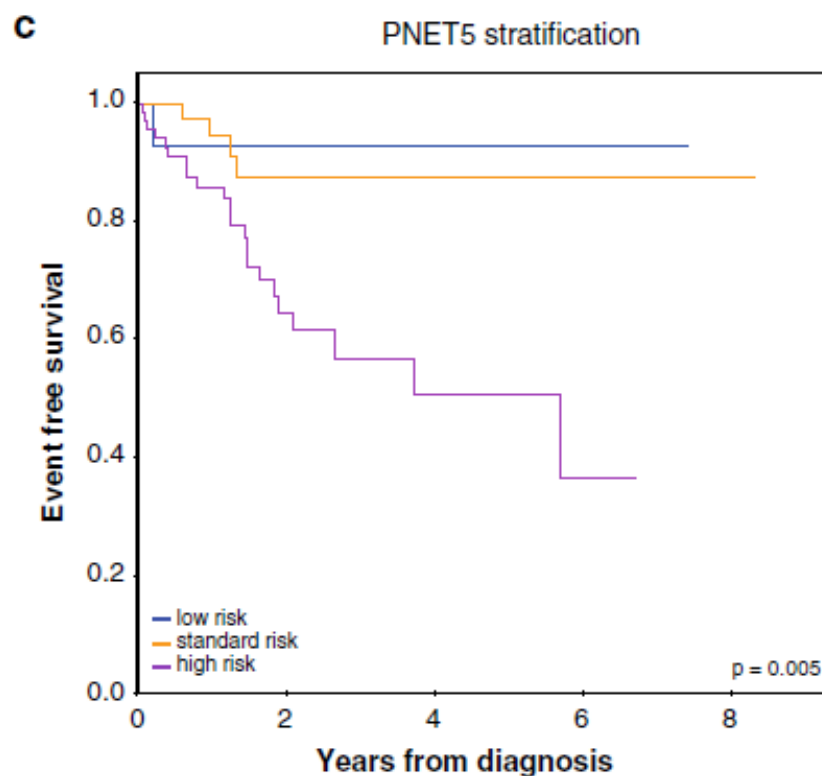
## Субгруппы МБ



|         |    |    |    |   |   |
|---------|----|----|----|---|---|
| WNT     | 15 | 6  | 2  | 1 | 1 |
| SHH     | 42 | 12 | 4  | 4 | 1 |
| Group 3 | 46 | 10 | 3  | 2 | 0 |
| Group 4 | 72 | 26 | 10 | 6 | 1 |

Numbers at risk

## PNET5 группы риска



|               |    |    |   |   |   |
|---------------|----|----|---|---|---|
| low risk      | 16 | 7  | 2 | 1 | 1 |
| standard risk | 52 | 18 | 6 | 5 | 1 |
| high risk     | 70 | 23 | 8 | 5 | 0 |

Numbers at risk



# Прогностические факторы при МБ (2015 г)

## НИЗКИЙ РИСК >90% PFS

- WNT <16 лет
- Группа 4 Chromosome 11 loss, M0?

## ВЫСОКИЙ РИСК 50-75% PFS

- SHH M+
- Группа 4 M+
- SHH MYC N
- Другие маркеры (i17q, ch11, ch1q)

## СТАНДАРТНЫЙ РИСК 75-90% PFS

- M0 SHH не TP53, нет амплификации MYC N, нет LCA
- Группа 3 M0, нет амплификации MYC N
- Группа 4 M0, нет ch 11 loss?

## ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ РИСК <50% PFS

- Группа 3 M+
- SHH/TP53

## ТРЕБУЕТСЯ УТОЧНЕНИЕ:

WNT M+

Группа 3, M0 MYCA

17q в Группе 3

Меланоцитарная медуллобластома

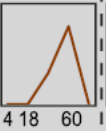
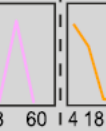
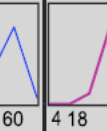
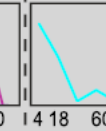
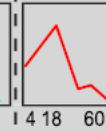
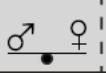
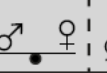
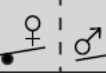
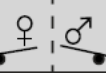
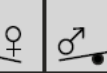
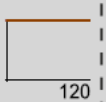
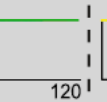
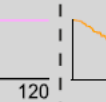
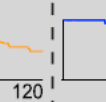
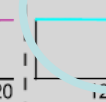
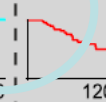
Медулломиобластома

Анаплазия в группе 3 или 4

# ПНЭО

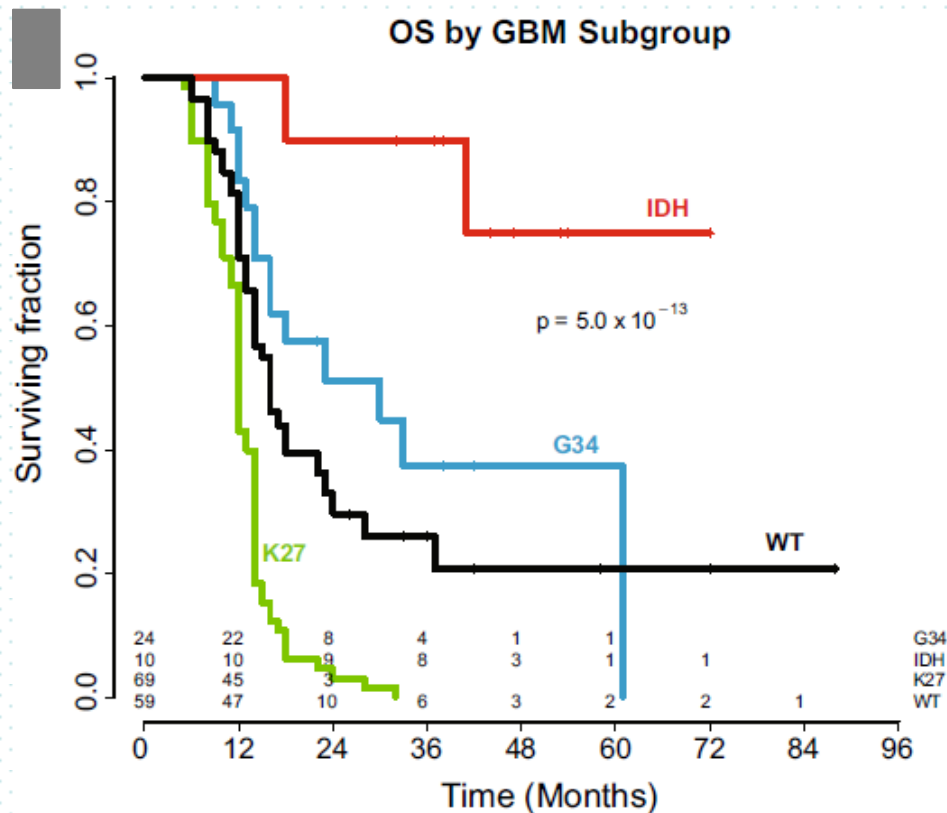
- “It is time to say good by to CNS-PNET. Most of the CNS PNET (20%) are not PNETs (but at least they are still in the CNS) *D. Sturm, M. Kool, 2015*
- Как минимум 4 группы ПНЭО (PNET1.1, PNET1.2, PNET1.3, PNET1.4, PNET1.5)
- Планируется реклассификация ЦНС ПНЭО в соответствии с молекулярным профилем

# Эпендиммома (9 групп)

| Anatomic Compartment          | SPINE (SP-)                                                                         |                                                                                     |                                                                                     | Posterior Fossa (PF-)                                                                |                                                                                       |                                                                                       | Supratentorial (ST-)                                                                  |                                                                                       |                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Molecular Subgroup            | SE                                                                                  | MPE                                                                                 | EPN                                                                                 | SE                                                                                   | EPN-A                                                                                 | EPN-B                                                                                 | SE                                                                                    | EPN-YAP1                                                                              | EPN-RELA                                                                              |
| Histopathology                | sub-ependymoma (WHO I)                                                              | myxopapillary ependymoma (WHO I)                                                    | (anaplastic) ependymoma (WHO II/III)                                                | sub-ependymoma (WHO I)                                                               | (anaplastic) ependymoma (WHO II/III)                                                  | (anaplastic) ependymoma (WHO II/III)                                                  | sub-ependymoma (WHO I)                                                                | (anaplastic) ependymoma (WHO II/III)                                                  | (anaplastic) ependymoma (WHO II/III)                                                  |
| Genetics                      | 6q del.                                                                             | CIN                                                                                 | CIN                                                                                 | balanced                                                                             | balanced                                                                              | CIN                                                                                   | balanced                                                                              | aberr. 11q                                                                            | aberr. 11q                                                                            |
| Oncogenic Driver              | ?                                                                                   | ?                                                                                   | NF2                                                                                 | ?                                                                                    | ?                                                                                     | ?                                                                                     | ?                                                                                     | YAP1-fusion                                                                           | Chromothripsis<br>RELA-fusion                                                         |
| Tumor Location                |    |    |    |     |     |    |    |    |    |
| Age Distribution (years)      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| Gender Distribution           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Patient Survival (OS; months) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

# Злокачественные глиомы (HGG)

- Среди глиобластом так же выявлены молекулярные различия, влияющие на прогноз



# Современные молекулярные ИССЛЕДОВАНИЯ

Генный сканер

illumina 450K Array

Генный чип





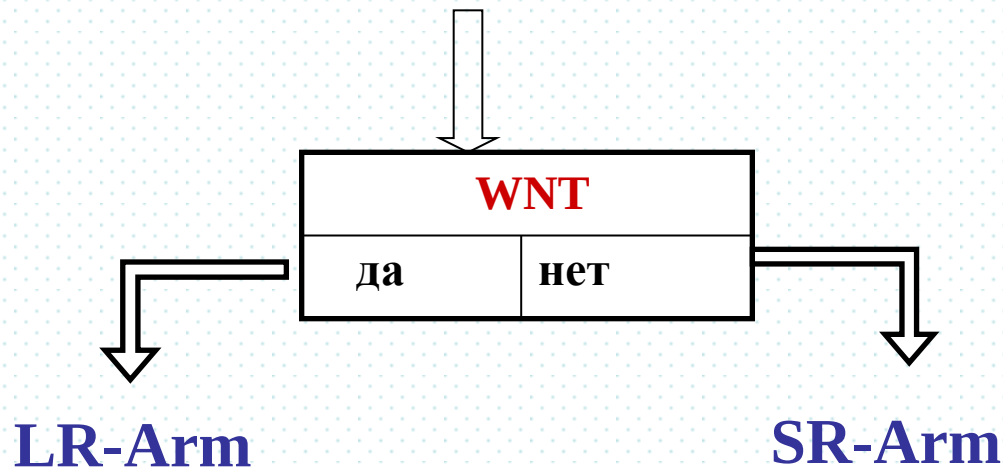
# Участие в международных исследованиях

| N | Исследование                                                                                                                                                                                                                                   |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | SIOP EPENDIMOMA II                                                                                                                                                                                                                             |
| 2 | CNS-PNET retrospective metaanalysis<br>(включено 8 больных)                                                                                                                                                                                    |
| 3 | SIOP-YC MB: An international Prospective Randomised Study for Children Younger than 3 to 5 Years with Metastatic and Non-metastatic medulloblastoma                                                                                            |
| 4 | SIOP PNET 5 Medulloblastoma: An international prospective study on clinical standard-risk medulloblastoma in children older than 3 to 5 years with low-risk biological profile (PNET 5MB-LR) or average-risk biological profile (PNET 5 MB-SR) |
| 5 | I-HIT-MED: International HIT-MED-Registry (for children, adolescents, and adults with medulloblastoma, ependymoma, pineoblastoma, CNS-primitive neuroectodermal tumours)                                                                       |

# PNET5 – Критерии включения

## март 2015

|                              |                                                  |
|------------------------------|--------------------------------------------------|
| Гистология                   | CMB > 3 лет<br>DMB > 5 лет                       |
| Биология                     | Мус отриц                                        |
| Предоперационная МРТ ГМ + СМ | M0                                               |
| Постоперационная МРТ         | R0 или<br>остаточная опухоль <1.5cm <sup>2</sup> |
| цитология                    | M0                                               |



# PNET5

- LR-пациенты:
  - Возраст не более 16 лет
  - Определение группы WNT:
    - **обязательно** по результатам двух методов:
      - иммуногистохимия
      - молекулярная генетика (мутации),
      - по возможности - моносомия 6;
  - снижение дозы краниоспинального облучения до 18 Гр;
  - Обязательна отправка крови на germline анализ
- SR-пациенты: применение карбоплатины одновременно с ЛТ;

## **SIOP-Ependymoma II (2015-2020) 3 ветви**

**Нейрохирургический референс-центр:  
Централизованная оценка степени  
удаления опухоли при первичной  
операции,**

**Возможность проведения повторной  
операции**

**YC MB : European trial for children < 3-5 years  
(all MB subtypes, all M-stages)**

**Основная цель: оценить клиническое  
значение прогностических факторов для  
стратификации на группы риска**

**YC MB-LR  
SHH  
(DMB, MBEN)**

**YC MB-HR  
(CMB, AMB,  
LCMB,  
DMB with  
*myc* +)**

**Common reference histology and diagnostics, neuropsychological  
assessment and co-studies (incl. imaging and biology)**

# Схема взаимодействия с другими клиниками





Благодарим всех за сотрудничество и поддержку!  
+7-909-655-63-02  
[k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru)

