

*На правах рукописи*

**ПАПУША ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ КАК ОСНОВА  
ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

3.1.21. – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

**Новичкова Галина Анатольевна** – профессор, доктор медицинских наук

**Карачунский Александр Исаакович** – профессор, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Кадыров Шавкат Умидович** – доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, ведущий научный сотрудник ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения РФ

**Конопля Наталья Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Семенова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном Государственном бюджетном учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1 и на сайте <http://www.fnkc.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Жуков Николай Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) составляют около 22% среди всех злокачественных заболеваний у детей, при этом более половины из них представлены глиальными опухолями (глиомами) (Ostrom Q.T., 2023). В группу глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) входят опухоли 1 и 2 степеней злокачественности, на их долю приходится около 35 - 40% случаев всех глиом. Глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) представлены опухолями 3 и 4 степеней злокачественности (15 - 20%). В актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года, кроме морфологических характеристик опухоли, для постановки интегрального диагноза обязательно требуется определение молекулярно-генетических особенностей опухоли (Louis D.N., 2021).

ГНСЗ могут развиваться в рамках наследственного синдрома – нейрофиброматоза 1 типа (НФ1) или спорадически (Lobbous M. 2020). НФ1-ассоциированные ГНСЗ встречаются реже и характеризуются более благоприятным течением по сравнению со спорадическими ГНСЗ и не рассматриваются в данной работе.

Спорадические ГНСЗ представлены различными гистологическими вариантами, имеющими разнообразный профиль молекулярно-генетических aberrаций. Они могут развиваться во всех отделах ЦНС, и соответственно, отличаются большим разнообразием клинических проявлений. В случае радикальной резекции возможно достижение полного излечения без дополнительной терапии, а 10 - летняя выживаемость без прогрессирования (ВВП) составляет 85% и более. Основную проблему представляют случаи со срединной локализацией опухоли (хиазмально-селлярная область, ствол головного мозга, таламус), когда радикальное удаление опухоли зачастую невозможно и требуется проведение химио- или лучевой терапии. Несмотря на высокие показатели общей выживаемости (ОВ) (5 - летняя ОВ 85 - 90%), 5 - летняя ВВП при использовании стандартного режима химиотерапии (ХТ) карбоплатин+винкристин не превышает 45% (Ater J.L., 2016; Gnekow A.K., 2012). В Российской Федерации эффективность режима карбоплатин+винкристин оценивалась только у детей с ГНСЗ зрительного пути. 5-летняя ВВП в этом исследовании составила 57% (Валиахметова Э.Ф., 2019). Использование альтернативных химиотерапевтических режимов также не привело к значимому увеличению ВВП (Bouffet E., 2012; Cappellano A.M., 2015; Gnekow A.K., 2017).

Повторные операции и терапия второй и последующих линий приводят к развитию тяжелых осложнений (утрата зрительных функций, развитие эндокринопатий, неврологического дефицита и др). Применение лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с ГНСЗ хотя и позволяет достичь высоких показателей выживаемости, но сопряжено с высоким риском осложнений (Krishnatry R., 2016). В связи с чем, согласно современным международным клиническим рекомендациям, ЛТ при ГНСЗ назначается крайне редко (Gnekow A.K., 2019).

В наибольшей степени в проведении исследований с целью улучшения результатов терапии нуждаются пациенты с инфантильными ГНСЗ срединной локализации, преимущественно хиазмально-селлярной области (ХСО), имеющие наихудшие результаты на фоне стандартного лечения: показатели 5-летней ОВ у этой группы пациентов не превышают 70% (Guerreiro Stucklin A.S., 2019).

Известно, что центральная роль в молекулярном патогенезе ГНСЗ принадлежит aberrантной активации сигнального пути MAPK (Jones D.T.W., 2008; Pfister S., 2008). Основным механизмом запуска каскада является тандемная дупликация хромосомного региона 7q34, приводящая к формированию химерного онкогена *KIAA1549::BRAF*. Альтернативным механизмом активации сигнального пути MAPK являются активирующие мутации в киназном домене гена *BRAF*. Наиболее распространенным нуклеотидным вариантом является миссенс замена с.1799T>A, приводящая к замене аминокислотного остатка валина на глутаминовую кислоту в 600 кодоне протеинкиназы B-Raf – мутация *BRAF V600E*. Значительно реже в ГНСЗ наблюдаются другие нуклеотидные варианты в компонентах сигнального пути RAS-RAF-МЕК (*FGFR1/2*, *MAP2K1*), а также химерные транскрипты с участием генов *RAF1*, *FGFR1,2*, *MYB*, *MYBL1*, *NTRK1,2,3*, *ALK*, *ROS1* (Ryall S., 2020).

В отличие от ГНСЗ, подавляющее большинство ГВСЗ имеют крайне неблагоприятный прогноз (ОВ не превышает 15% - 25% при применении агрессивной мультимодальной терапии – хирургии, ЛТ и ХТ) и характеризуются отсутствием мишеней для таргетной терапии. Исключение составляют пациенты с инфантильными полушарными глиомами (ИПГ) и со злокачественными плеоморфными ксантоастроцитомами (ПКА 3-ей степени злокачественности). ИПГ – крайне редкая и малоизученная группа опухолей ЦНС с высокой частотой встречаемости перестроек генов *ALK*, *ROS1* и *NTRK1/2/3* (Guerreiro Stucklin A.S., 2019). Отличительной генетической особенностью ПКА 3-ей степени злокачественности является мутация *BRAF V600E*, которая в ряде случаев сочетается с гомозиготной делецией *CDKN2A/B*.

Несмотря на впечатляющие успехи в изучении биологии опухолей и интеграцию генетических характеристик глиом в новую классификацию опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, определение молекулярно-генетических aberrаций, лежащих в основе патогенеза ГНСЗ и ГВСЗ, не учитывается при стратификации пациентов на группы риска в качестве прогностических маркеров и не влияет на принятие терапевтических решений в стандартных протоколах терапии.

Одним из новых методов лечения глиальных опухолей является таргетная (молекулярно-направленная) терапия, особенностью которой является избирательное воздействие на внутриклеточные молекулярные мишени, вовлеченные в процесс неопластической трансформации. В настоящее время эффективность таргетной терапии у детей с ГНСЗ и с ГВСЗ анализируется в различных международных клинических исследованиях, кроме того, описаны серии отдельных случаев, демонстрирующие эффективность таргетной терапии у детей с глиомами различной степени злокачественности при наличии молекулярной мишени. Опубликованы результаты нескольких международных исследований, а также ряд отдельных клинических наблюдений,

демонстрирующих успешное применение таргетных препаратов (BRAF, MEK, NTRK/ALK/ROS1 ингибиторов) у детей с глиомами (Desai A.V., 2022; Nobre L., 2020; Selt F., 2020).

### **Степень разработанности темы исследования**

В Российской Федерации в настоящее время практически отсутствуют работы, посвященные исследованию молекулярно-генетических характеристик глиом у детей и применению таргетной терапии в российской популяции пациентов. При этом, несмотря на подробное описание генетических особенностей ГНСЗ у детей в зарубежных исследованиях, прогностическая значимость отдельных генетических маркеров является недостаточно изученной и имеются противоречивые данные о влиянии на выживаемость наиболее частых генетических аберраций, таких как *BRAF V600E* и *KIAA1549::BRAF*.

Наименее изученными из редких ГНСЗ можно считать ИПГ, выделенные в отдельную группу в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. К настоящему моменту общее количество опубликованных случаев не превышает 100. Для этой группы не уточнены степень злокачественности и не выработаны рекомендации по терапии.

В целом у детей с глиомами молекулярно-генетические критерии стратификации на группы риска и показания к назначению таргетной терапии на сегодняшний день не определены, что диктует необходимость разработки оптимального алгоритма молекулярно-генетической диагностики с целью поиска мишеней для таргетных препаратов и включения их в схемы терапии для повышения выживаемости и улучшения качества жизни у данной группы пациентов.

### **Цель исследования**

Разработка и научное обоснование дифференцированного подхода к терапии детей с глиальными опухолями ЦНС на основании данных молекулярно-генетической диагностики для улучшения результатов лечения.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик и оценить их прогностическое значение при ГНСЗ у детей.
2. Оценить эффективность стандартных методов терапии (ХТ, ЛТ) у пациентов с ГНСЗ.
3. Разработать клинико-биологическую стратификацию на группы риска у пациентов с ГНСЗ.
4. Изучить эффективность и безопасность комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK-ингибиторами у пациентов с ГНСЗ с мутацией *BRAF V600E*.
5. Изучить эффективность и безопасность таргетной терапии MEK-ингибиторами у пациентов с ГНСЗ с наличием химерных транскриптов с участием гена *BRAF*.
6. Провести сравнительный анализ эффективности таргетной терапии и стандартных методов терапии у пациентов с ГНСЗ.

7. Описать клинические, морфологические и молекулярно-генетические характеристики редких форм ГВСЗ у детей (ИПГ, ПКА 3-ей степени злокачественности) и оценить эффективность стандартной терапии у этих пациентов.

8. Изучить эффективность и безопасность таргетной терапии NTRK/ALK/ROS1-, MET- и KIT-ингибиторами и комбинированной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами у пациентов с редкими ГВСЗ с наличием соответствующих активирующих аберраций.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов изучены клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей, в том числе редких форм ГНСЗ и ГВСЗ у детей. Доказано, что среди молекулярно-генетических аберраций у пациентов с ГНСЗ особо важное прогностическое значение имеет мутация *BRAF V600E*, а также ее сочетание с делецией *CDKN2A/B*, наличие перестроек генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK/ALK/ROS1*) и мутации *H3 K27M*.

Впервые разработана схема стратификация пациентов с ГНСЗ на группы риска, учитывающая в том числе молекулярно-генетические особенности опухоли.

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с глиальными опухолями проведена оценка эффективности и переносимости новых терапевтических опций, таких как таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами, NTRK/ALK/ROS1-ингибиторами, мультикиназными ингибиторами. Впервые показано преимущество таргетной терапии над стандартной химиотерапией у пациентов с *BRAF V600E* – позитивными ГНСЗ. Определен профиль токсичности, характерный для каждого вида таргетных препаратов.

Впервые продемонстрировано, что при использовании таргетной терапии у пациентов с инфантильными глиомами ХСО с наличием аберраций гена *BRAF* могут быть достигнуты показатели ОВ, значимо превосходящие результаты ранее доступной терапии.

Впервые в Российской Федерации подробно описаны детальные характеристики большой группы редких ГВСЗ. Определена важная роль нейросонографии/пренатальной МРТ в раннем выявлении ИПГ.

Впервые описаны механизмы формирования резистентности к антиROS1 препаратам у пациентов с ГВСЗ с наличием перестроек гена *ROS1*, а также выявлены способы ее преодоления.

### **Практическая значимость**

На основании результатов исследования разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм молекулярно-генетической диагностики для пациентов с глиальными опухолями, позволяющий идентифицировать молекулярно-генетический драйвер у 95% пациентов. Установлена частота встречаемости различных генетических аберраций в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли. Подтверждена значимость молекулярно-генетических исследований для постановки интегрального диагноза и выбора

тактики терапии, включая персонализированную терапию. Показано, что большинство выявляемых молекулярно-генетических aberrаций является мишенями для молекулярно-направленной терапии. Разработан алгоритм ведения пациентов с глиальными опухолями с учетом новых современных диагностических и терапевтических подходов (молекулярно-генетические исследования и таргетная терапия). Полученные результаты высокой эффективности таргетной терапии позволили рекомендовать ее для внедрения в клиническую практику.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с задачами исследования, носила ретроспективно-проспективный характер. На первом этапе были проанализированы клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с ГНСЗ и с редкими видами ГВСЗ. Проведена оценка эффективности стандартных методов терапии. С использованием однофакторного и многофакторного анализа определены основные прогностические маркеры, влияющие на ВБП. На основании полученных результатов разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики глиальных опухолей и стратификация на группы риска пациентов с ГНСЗ. Вторая часть работы была посвящена детальной оценке эффективности и безопасности различных видов таргетной терапии – комбинированной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами, монотерапии MEK-ингибиторами, NTRK/ALK/ROS1-ингибиторами.

Результаты работы были проанализированы с использованием методов математической статистики.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа выполнена по специальностям 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» и 3.1.21 «Педиатрия» и соответствует паспортам специальностей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основными клиническими факторами, влияющими на прогноз заболевания у пациентов с ГНСЗ полушарной локализации, является степень резекции и степень злокачественности опухоли, у ГНСЗ срединных локализаций – возраст пациента, наличие дизэнцефального синдрома и метастатического распространения. У пациентов с нерадикально удаленными опухолями срединной локализации отмечается хроническое течение заболевания, требующее назначения множественных линий терапии. ВБП при стандартных методах терапии у этих пациентов остается неудовлетворительной (не превышает 45%).

2. У большинства пациентов с ГНСЗ (81%) выявляются рекуррентные генетические aberrации, приводящие к активации сигнального пути MAPK: химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* или мутация *BRAF V600E*. Редкими генетическими событиями оказались перестройки генов рецепторных тирозинкиназ (3,5%) и мутация *H3 K27M* (2,0%). При этом, наличие перестроек генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK/ALK/ROS1*) является фактором благоприятного прогноза, а наличие мутации *H3 K27M*, напротив, определяет крайне агрессивное течение заболевания. Aberrации гена *BRAF* (*BRAF V600* и

*KIAA1549::BRAF*) имеют различное прогностическое значение в зависимости от локализации опухоли и сочетания с другими генетическими aberrациями.

3. С целью определения тактики терапии пациентов с ГНСЗ целесообразно использовать клинико-биологическую стратификацию на группы риска на основании клинических (возраст, локализация и гистологический вариант опухоли, степень резекции) и молекулярно-генетических маркеров (мутация *BRAF* V600E, мутация *H3* K27M, перестройки генов *NTRK/ALK/ROS1*, делеция *CDKN2A/B*).

4. Комбинированная терапия *BRAF* и MEK ингибиторами (дабрафениб и траметиниб) является более эффективным методом лечения пациентов с ГНСЗ с мутацией *BRAF* V600E в сравнении со стандартными методами терапии. Таргетная терапия у пациентов с инфантильными ГНСЗ хиазмально-селлярной области с наличием aberrацией гена *BRAF* позволяет добиться высоких показателей ОБ.

5. Инфантильные полушарные глиомы – редкая гетерогенная группа ГВСЗ, представляющая сложности для морфологической диагностики. Перестройки генов *NTRK/ALK/ROS1*, выявляемые во всех случаях ИПГ, являются одновременно дифференциальным диагностическим маркером и определяют чувствительность к препаратам молекулярно-направленной терапии.

6. Стандартные методы терапии малоэффективны у пациентов с редкими ГВСЗ. У подавляющего большинства этих пациентов выявляются мишени для таргетной терапии: перестройки *NTRK/ALK/ROS1* у пациентов с инфантильными полушарными глиомами; мутация *BRAF* V600E и *NTRK/ALK/ROS1* – у пациентов с ПКА 3-ей степени злокачественности.

7. Таргетная терапия *NTRK/ALK/ROS1*- (энтректиниб, лорлатиниб) MET- (кабозантиниб) и *BRAF*- ингибиторами у пациентов с редкими ГВСЗ приводит к быстрому ответу на терапию, однако в ряде случаев (у пациентов с *ROS1*-позитивными опухолями) сопровождается развитием быстрой резистентности, что требует назначения ингибиторов последующих поколений.

### **Личный вклад автора**

Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов выполнено лично автором. Автор непосредственно участвовала в обследовании и лечении включенных в исследование пациентов, проводила динамическое наблюдение за пациентами на этапе катamnестического наблюдения. Диссертантом была разработана оригинальная база данных для регистрации пациентов с глиальными опухолями в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, проведен расчет и анализ полученных результатов, положенных в основу выводов данной работы.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается значительным объемом выборки пациентов, адекватным статистическим анализом. В исследование было включено 290 пациентов с ГНСЗ, 33 пациента с редкими ГВСЗ (ИПГ, ПКА 3-ей степени злокачественности, диффузные ГВСЗ). Научные

положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Основные результаты работы доложены на следующих научно-практических конференциях: 10-м Конгрессе НОДГО Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии - онкологии в Российской Федерации, г. Сочи, 25-27 апреля 2019 г., 19-м Международном Симпозиуме Международного общества детской нейроонкологии (ISPNO 2020), г. Токио, Япония, декабрь 2020 г., 54 – м Конгрессе Международного общества детской онкологии – SIOP Барселона, Испания, 2022 г., 15 - м Конгрессе Азиатского общества детских онкологов SIOP Asia, г. Ереван, 20.05.2023 г., Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунопатологии: от науки к практике», г. Москва, 01.06-03.06.2023 г., 7-м Конгрессе Международного общества детской нейроонкологии, г. Вашингтон, июнь 2023 г., Школе по детской нейроонкологии и нейрохирургии с международным участием, г. Москва, 28-29.03.2024, Научно-практической конференции с международным участием «Фармакогеномика в онкопедиатрии», г. Санкт-Петербург, 05.04.2024, 21 -м Международном Симпозиуме Международного общества детской нейроонкологии (ISPNO 2024), г. Филадельфия, США июнь 2024, Российском конгрессе «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии», г. Москва, 26-28.09.2024, V объединенном конгрессе РОДОГ. Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2024, г. Москва, 21-23.11.2024, IX Международной Школе по детской нейрохирургии — 2024 «Нейроонкология», 11-13.12.2024

### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение**

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделений Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), специализированных подразделений региональных и федеральных клиник. Полученные результаты послужили основой для разработки клинических рекомендации по лечению пациентов с глиальными опухолями. Материалы диссертационной работы используются в лекциях и на практических занятиях по подготовке клинических ординаторов и курсах профессиональной переподготовки врачей детских онкологов/гематологов

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы было опубликовано 27 научных работ, из них 15 статей в центральных медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. Педиатрия и 11 статей в зарубежных научных журналах.

## **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 291 странице машинописного текста и состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Практические рекомендации». Дополнительно представлен список используемых сокращений и список литературных источников, который включает 13 отечественных публикаций и 333 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 78 рисунками и 30 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

#### **Критерии отбора пациентов**

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 01.01.2016 по 31.12.2023 годы. Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В исследование включено 290 пациентов с установленным диагнозом ГНСЗ и 33 пациента с редкими ГВСЗ, зарегистрированных за этот период в исследовательской базе данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование носит ретроспективно-проспективный характер.

Гистологические диагнозы были сформулированы в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. Гистологические диагнозы, выставленные в период с 2016 по 2021 гг. были пересмотрены и приведены в соответствие с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г.

Диагноз ГНСЗ включал в себя различные гистологические варианты глиальных и глионейрональных опухолей 1-ой и 2-ой степеней злокачественности.

К диагнозу «ГНСЗ» были отнесены следующие нозологические единицы – пилоцитарная астроцитома (ПА) 1-ой степени злокачественности (n=218), ганглиоглиома (ГГ) 1-ой степени злокачественности (n=9), плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА) 2-ой степени злокачественности (n=28), диффузная астроцитома (ДА) с перестройкой гена *MYB/MYBL1* 1-ой степени злокачественности (n=2), десмопластическая инфантильная ганглиоглиома (ДИГ) 1-ой степени злокачественности (n=5); диффузная ГНСЗ с альтерацией сигнального пути МАРК (n=9), полиморфная нейроэпителиальная опухоль молодых низкого потенциала злокачественности (ПНЭОМ) 1-ой степени злокачественности (n=6), дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) 1-ой степени злокачественности (n=1), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (ДЛГО) 2-ой степени злокачественности (n=10).

Редкие ГВСЗ включали: ИПГ (n=15), ПКА 3-ей степени злокачественности (n=14) и, в случае наличия мишени для таргетной терапии, диффузные ГВСЗ (без уточнения диагноза) (n=4).

**Критерии включения пациентов в исследование:**

- возраст на момент постановки диагноза: 0–18 лет
- пациенты с диагнозом ГНСЗ независимо от предшествующего лечения
- пациенты с редкими ГВСЗ: ИПГ, ПКА 3-ей степени злокачественности и в случае наличия мишени для таргетной терапии диффузные ГВСЗ независимо от предшествующего лечения
  - верификация и/или подтверждение диагноза в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
  - первичные пациенты и пациенты с прогрессией/рецидивом заболевания
  - достаточное количество опухолевого материала, необходимого для проведения молекулярно-генетических исследований
  - информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований

**Критерии невключения пациентов в исследование:**

- пациенты с НФ1-ассоциированными глиомами
- пациенты с ГВСЗ, кроме ИПГ, ПКА 3-ей степени злокачественности, а также диффузных ГВСЗ, имеющих мишени для таргетной терапии

Сбор данных включал регистрацию клинических параметров, молекулярно-генетических характеристик, информации обо всех этапах терапии.

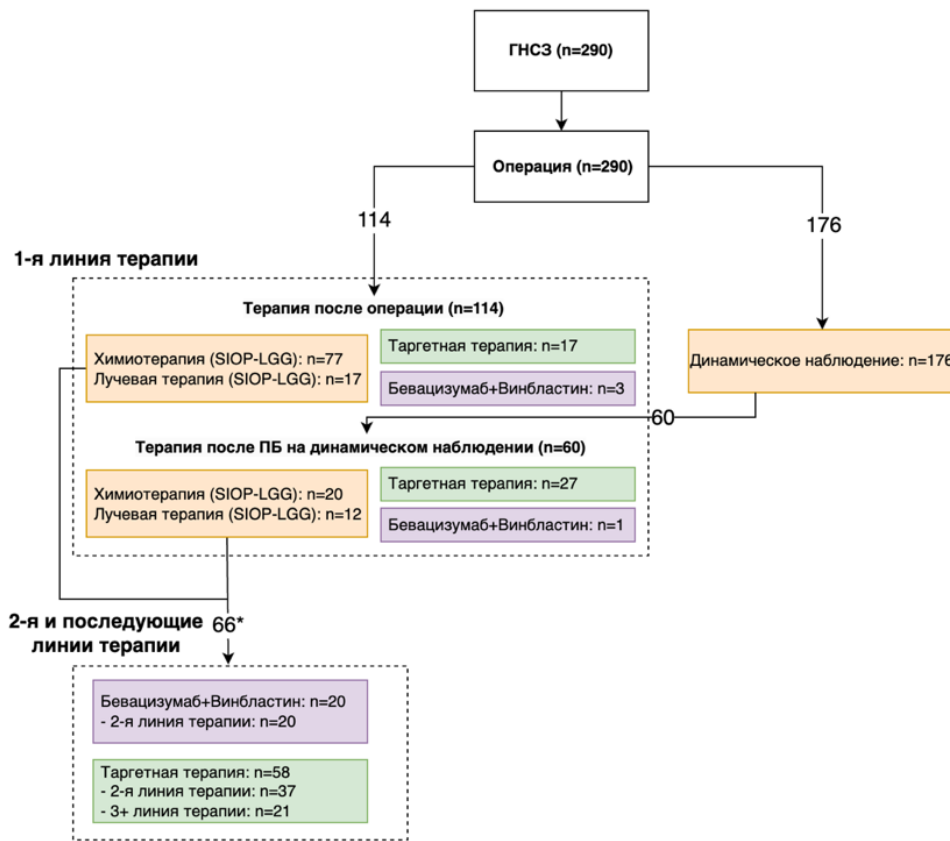
Анализ данных включал в себя оценку клинических, визуализационных и молекулярно-генетических характеристик опухоли, а также объема и эффективности терапии. Для всех пациентов с ГНСЗ дополнительно проводился анализ факторов, влияющих на ВВП и ОВ на стандартных линиях терапии в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли с целью выделения групп риска и формирования стратификации.

**Оценка эффективности терапии у пациентов с ГНСЗ и с ГВСЗ**

Стандартная терапия осуществлялась по общепринятым в России протоколам лечения для детей с глиальными опухолями: SIOP LGG 2004 (версия 2010), схема НИТ SKK, НИТ HGG 2007 (версия 2013), Baby POG.

Оценка эффективности стандартных опций терапии (ХТ и ЛТ) проводилась ретроспективно, эффективности и безопасности таргетной терапии – проспективно (ГНСЗ n=102, ГВСЗ n=20).

Анализируемые терапевтические опции пациентов с ГНСЗ и ГВСЗ представлены на Рисунке 1 и Рисунке 2.



\* 12 пациентов после ПБ на фоне терапии Бевацизумаб+Винбластин получили таргетную терапию

Рисунок 1 - Схема, представляющая распределение пациентов с ГНСЗ в анализируемых группах

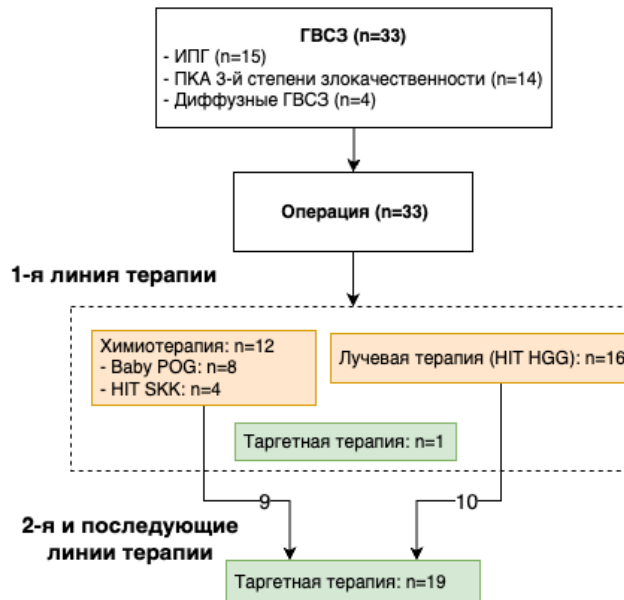


Рисунок 2 - Схема, представляющая распределение пациентов с ГНСЗ в анализируемых группах

**Объем обследования пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и глиомами высокой степени злокачественности и стадирование болезни**

1. Оценка неврологического, офтальмологического и соматического статуса.
2. Визуализационные методы исследования.

Всем пациентам на этапе постановки диагноза обязательно выполнялось МРТ головного и спинного мозга для оценки локализации опухоли и метастатического распространения патологического процесса. Все исследования проводились с использованием контрастного усиления (КУ). В случае выполнения визуализации в другом лечебном учреждении проводился референс всех данных в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования были выполнены в ПАО ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с критериями 5-го издания Классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г.

4. Молекулярно-генетические исследования проводились всем пациентам в лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Для выявления наиболее распространенных вариантов химерных транскриптов *KIAA1549::BRAF* (15::9, 16::9 и 16::11) и химерного транскрипта *FGFR1::TACC1* проводилась ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Для обнаружения редких вариантов *KIAA1549::BRAF* и перестроек генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK1/2/3/ALK/ROS1/MET*) проводилось таргетное секвенирование РНК. Для выявления нуклеотидных вариантов (мутаций) – аллель-специфическая ПЦР (мутации *BRAF V600E*, *H3 K27M*). Всем образцам опухолей ПКА 2-ой и 3-ей степени злокачественности дополнительно был выполнен анализ числа копий генов *CDKN2A/2B* методом MLPA. Для редких вариантов опухолей, а также в случае неоднозначной морфологической картины проводилось исследование полногеномного профиля метилирования ДНК.

**Стадирование заболевания**

Стадия заболевания определялась согласно международным критериям (по Chang) на основании модифицированной классификации по Чанг, впервые опубликованной в 1969 г. (Chang С.Н., 1959).

Пациенты с ДЛГО расценивались как первично диссеминированные с поражением оболочек головного и спинного мозга.

**Стандартная терапия пациентов с глиомами низкой степени злокачественности по протоколу SIOP LGG 2004 (версия 2010 г)**

Всем пациентам с ГНСЗ (n=290) при рентгенологической постановке диагноза проводилась резекция первичной опухоли. Степень резекции опухоли определялась на основании послеоперационной МРТ головного мозга без и с КУ, выполненной в течение 24-72 часов после операции и трактовалась следующим образом:

- полное удаление (ПУ) – отсутствие остаточного компонента опухоли (R0)
- субтотальное удаление (СУ) – объем остаточной опухоли (R+) менее 1,5 см<sup>3</sup>

частичное удаление (ЧУ) – объем остаточной опухоли (R+) более 1,5 см<sup>3</sup>  
 биопсия – забор небольшого количества материала для постановки диагноза без уменьшения объема опухоли.

Под динамическим наблюдением находились пациенты (n=176) с полной резекцией опухоли (R0), а также пациенты после неполной резекции (R+) в случае отсутствия показаний к проведению ХТ.

Стандартная химиотерапия (комбинация карбоплатин и винкристин) проводилась в первой линии 97 пациентам. Локальная лучевая терапия в первой линии проводилась 29 пациентам в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) – 54 Гр. Протонная ЛТ не была проведена ни одному пациенту.

### **Режим терапии «бевацизумаб и винбластин»**

С учетом отсутствия стандартов терапии ГНСЗ при развитии прогрессии заболевания, а также с учетом зарубежных данных об эффективности бевацизумаба и винбластин у детей с ГНСЗ, особенно хиазмально-селлярной области, в НМИЦ ДГОИ в качестве терапии второй линии наиболее часто назначался этот режим терапии (Hwang E.I., 2013; de Marcellus C., 2022; Packer R.J., 2009).

Терапия в составе бевацизумаба и винбластин была назначена в качестве терапии 2 линии двадцати пациентам. Четырём пациентам данный режим терапии применялся в первой линии.

### **Стандартная терапия пациентов с редкими глиомами высокой степени злокачественности**

Пациентам с ИПГ и двум пациентам с диффузными ГВСЗ проводилось хирургическое лечение и ХТ по общепринятым протоколам для детей младшего возраста со злокачественными глиомами - Baby POG, режим SKK (модифицированные блоки без высокодозного метотрексата). Всем пациентам с ПКА 3-ей степени злокачественности (n=14) и двум пациентам с диффузными ГВСЗ после удаления опухоли проводилась ЛТ по протоколу для злокачественных глиом НИТ HGG 2007. ЛТ проводилась с параллельной ХТ темозоломидом. Далее проводилось 12 курсов поддерживающей ХТ темозоломидом.

### **Таргетная терапия пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и с глиомами высокой степени злокачественности и критерии включения в группу таргетной терапии**

Таргетная терапия назначалась при прогрессировании заболевания на фоне или после окончания стандартной терапии (ГНСЗ, ГВСЗ) или на динамическом наблюдении (только в случае ГНСЗ). Назначение терапии было возможно только при наличии выявленной молекулярной мишени в ткани опухоли – химерных транскриптов с участием гена *BRAF* или мутации *BRAF* V600E, химерных транскриптов с участием генов *NTRK1/2/3*, *ALK*, *ROS1*, *MET*.

Решение о назначении таргетной терапии принималось на основании проведения врачебной комиссии НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева.

Таргетная терапия начиналась после подписания информированного согласия родителями ребенка на проведение терапии.

Инициация таргетной терапии осуществлялась в условиях национального центра (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) для прицельного мониторинга возможных ранних нежелательных явлений. В случае удовлетворительной переносимости пациент продолжал терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

Таргетная терапия была назначена 122 пациентам: 102 пациентам с ГНСЗ и 20 пациентам с ГВСЗ. Пациентам с мутацией *BRAF* V600E назначалась комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб), либо монотерапия BRAF-ингибиторами (вемурафениб или дабрафениб), пациентам с химерными транскриптами *KIAA1549::BRAF*, *PID1::BRAF*, *RIN2::BRAF* – монотерапия MEK ингибитором траметинибом. При наличии перестроек генов *NTRK/ALK/ROS1* назначался энтректиниб, *ALK/ROS1* - лорлатиниб. Терапия мультикиназным ингибитором кабозантинибом была назначена двум пациентам с мутацией гена *KIT* и перестройкой гена *MET*.

Вторую линию таргетных препаратов в связи с развитием ПБ получили четыре пациента: два пациента с ГНСЗ – товофафениб RAF ингибитор 2 типа и два пациента с ГВСЗ – лорлатиниб, при дальнейшей прогрессии им была назначена комбинация лорлатиниба + кабозантиниба. В дальнейшем один из пациентов с ГВСЗ получил комбинацию репотректиниба (*NTRK/ROS1*-ингибитор нового поколения) и кабозантиниба.

Расчет дозы таргетных препаратов осуществлялся в зависимости от возраста, веса или площади поверхности тела. Прием препаратов – пероральный. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Оценка токсичности терапии проводилась по критериям NCI CTCAE V5.0 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (Shah S., 2022).

### **Оценка ответа на стандартную и таргетную терапию**

Оценка ответа на лечение проводилась по данным МРТ ЦНС согласно международным критериям RAPNO для детей с ГНСЗ и с ГВСЗ и включала анализ T1 взвешенных и T2 FLAIR изображений для пациентов с ГНСЗ и оценку постконтрастных серий для пациентов с ГВСЗ (Erker C., 2020; Fangusaro J., 2020).

Объективным ответом считался малый частичный (МЧО), частичный (ЧО), большой частичный (БЧО) или полный ответ (ПО) на терапию.

В группе пациентов, получавших таргетную терапию, оценивали частоту объективных ответов на терапию (ЧОО), определяемую как долю объективных ответов среди всех ответов на терапию.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета R.

Для непрерывных величин приводятся медиана и размах. Категориальные признаки описаны с помощью абсолютных или относительных частот. Сравнение

независимых выборок по количественным признакам проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Кривые ОВ и ВБП оценены с помощью метода Каплана-Мейера. ОВ считалась от даты диагноза до даты смерти от любых причин. ВБП считалась от даты диагноза до даты радиологической/клинической прогрессии остаточной опухоли, или рецидива после полного удаления опухоли, или смерти от любых причин, если иного события не зафиксировано. Выживаемость в точках указана вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение времени до события (ОВ, ВБП) в двух группах выполнялось с использованием лог-рангового критерия. Для изучения прогностического влияния клинико-молекулярных факторов на ВБП использовалась модель регрессии Кокса с расчетом откорректированного отношения рисков (hazard ratio – HR) и его 95% ДИ, а проверка гипотез осуществлялась с использованием критерия типа Вальда. Статистически значимым считалось  $p < 0.05$ .

Для ИПГ по причине наличия конкурирующих рисков использовались кумулятивная частота развития прогрессии и тест Грея.

Для исследования необходимости множественных линий терапии использовалась мультистейт модель (multistate model), для чего были выделены 6 состояний.

Медиана времени наблюдения для всей когорты и в подгруппах оценивалась с помощью метода Reverse Kaplan-Meier.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Анализ клинических характеристик и результатов стандартных методов терапии у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности

#### Общая характеристика когорты пациентов с глиомами низкой степени злокачественности

В исследование включено 290 пациентов с ГНСЗ (НФ1-неассоциированными) в период 01.01.2016 – 31.12.2023 гг, находившихся под наблюдением или получавших лечение в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Общая характеристика больных представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с ГНСЗ

	<b>N = 290</b>
<b>Пол</b>	
Мужской	146 (50%)
Женский	144 (50%)
<b>Медиана возраста на момент постановки диагноза, лет</b>	5,9 (0,2, 17,7)
<b>Возраст на момент постановки диагноза</b>	
До 3 лет	74 (25%)
Старше 3 лет	216 (75%)
<b>Локализация</b>	

## Продолжение таблицы 1

ХСО	97 (33%)
Ствол	59 (20%)
Полушарие	59 (20%)
Мозжечок	40 (14%)
Таламус	18 (6,2%)
Диссеминированное лептоменингеальное поражение у пациентов с ДЛГО	10 (3,4%)
Спинальный мозг	7 (2,4%)
<b>Гистология</b>	
ПА 1-ой степени злокачественности	218 (75%)
ПКА 2-ой степени злокачественности	28 (9,6%)
ДЛГО 2-ой степени злокачественности	10 (3,4%)
Диффузная ГНСЗ с альтерацией сигнального пути MAPK степень злокачественности не установлена	9 (3,1%)
ГГ 1-ой степени злокачественности	9 (3,1%)
ПНЭОМ 1-ой степени злокачественности	6 (2,1%)
ДИГГ 1-ой степени злокачественности	5 (1,7%)
ДА с перестройкой гена <i>MYB/MYBL1</i> 1-ой степени злокачественности	2 (0,7%)
ДНЭО 1-ой степени злокачественности	1 (0,3%)
ГНСЗ БДУ (без дополнительного уточнения)	2 (0,7%)
<b>Генетический маркер опухоли*</b>	
<i>KIAA1549::BRAF</i>	160 (55%)
<i>BRAF V600E</i>	76 (26%)
Перестройка генов <i>NTRK1/NTRK2/NTRK3/ROS1/ALK</i>	10 (3,5%)
<i>H3 K27M</i>	6 (2,0%)
Другая перестройка ( <i>RAF1, BRAF, FGFR1, Myb/Mybl1</i> )	19 (6,5%)
Другая мутация ( <i>BRAF V600M, BRAF T599dup</i> )	3 (1,0%)
Драйвер не обнаружен	16 (5,5%)
<b>Диэнцефальная кахексия</b>	
Да	16 (5,5%)
Нет	274 (94,5%)
<b>Метастазы</b>	
Да	40 (14%)
Нет	250 (86%)
* За исключением одного случая, сочетавшего <i>KIAA1549::BRAF</i> и <i>H3 K27M</i> , генетические события были взаимоисключающими	

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,9 лет (0,2-17,7 лет), при этом ГНСЗ в ХСО выявлялись в более раннем возрасте (медиана 3,6 лет), тогда как локализация в полушариях головного мозга была характерна для более позднего возраста (медиана 10,8 лет) по сравнению с другими локализациями опухоли. Возраст был значимо ассоциирован с локализацией: все попарные сравнения групп пациентов с опухолями в ХСО, стволе, полушарии и мозжечке по возрасту демонстрируют значимые различия с  $p < 0.01$  (после поправки Холма на множественное тестирование), за исключением пары опухолей ствола и мозжечка (Рисунок 3).

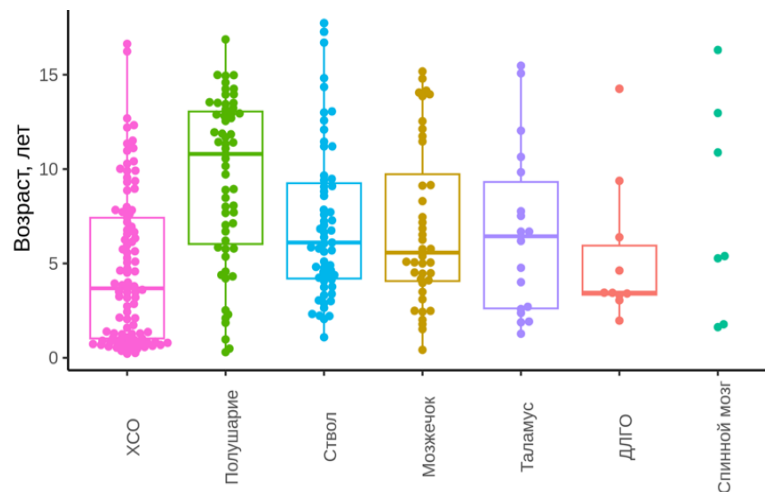


Рисунок 3 - Распределение возраста пациентов с ГНСЗ в зависимости от локализации опухоли

При проведении анализа была отмечена связь между локализацией опухоли и ОВ. Так, показатели 5-летней ОВ были наилучшими у пациентов с опухолями мозжечка (100%) и существенно ниже у детей с опухолями ствола мозга, спинного мозга и диффузным распространением опухоли (79% (95% ДИ 66-95%), 83% (95% ДИ 58-100%) и 86% (95% ДИ 63-100%), соответственно),  $p < 0,001$  (Рисунок 4 Б). Летальность составила 6,2% ( $n=18$ ). Непосредственной причиной смерти у 16 пациентов была прогрессия заболевания, двое пациентов умерли от причин, не связанных с основным заболеванием. Медиана времени до смерти среди умерших пациентов составила 3,4 года, медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 4 года. Несмотря на высокие показатели 5-летней ОВ 93% (95% ДИ 89-97%) (Рисунок 4 А), у 51% пациентов наблюдалось прогрессирование опухоли (медиана времени до развития прогрессии заболевания составила 3 года). 5-летняя ВБП была 38% (95% ДИ 31-46%) (Рисунок 5 А). На момент проводимого анализа 272 пациента живы. Злокачественная трансформация опухоли при проведении повторных операций, выполненных в связи с прогрессией заболевания, была гистологически подтверждена у семи пациентов (2,4%).

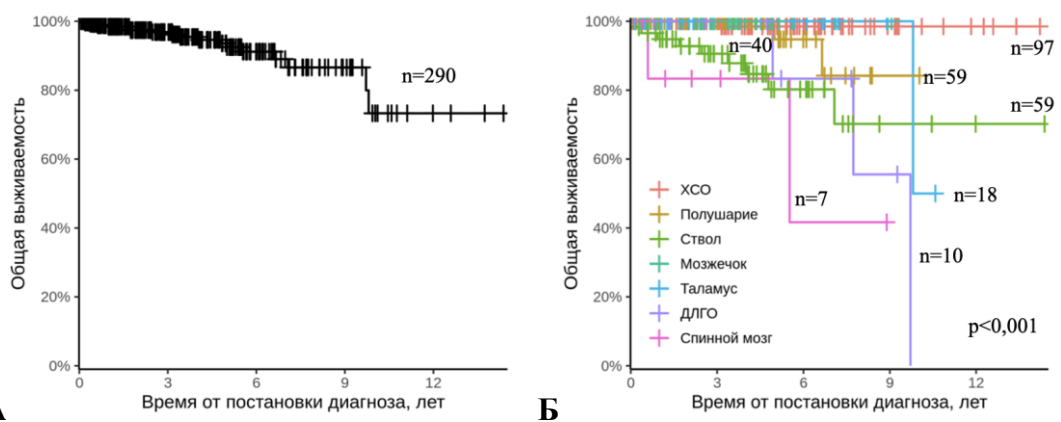


Рисунок 4 - Общая выживаемость для всей когорты (А) и общая выживаемость в зависимости от локализации опухоли у пациентов с ГНСЗ (Б)

ВБП ГНСЗ мозжечка и полушарий оказалась значимо выше в сравнении с ГНСЗ срединных локализаций – показатели 3-летней ВБП составили 76% (95% ДИ 57-100%), 63% (95% ДИ 50-80%), 44% (95% ДИ 37-52%),  $p < 0,001$  (Рисунок 5Б).

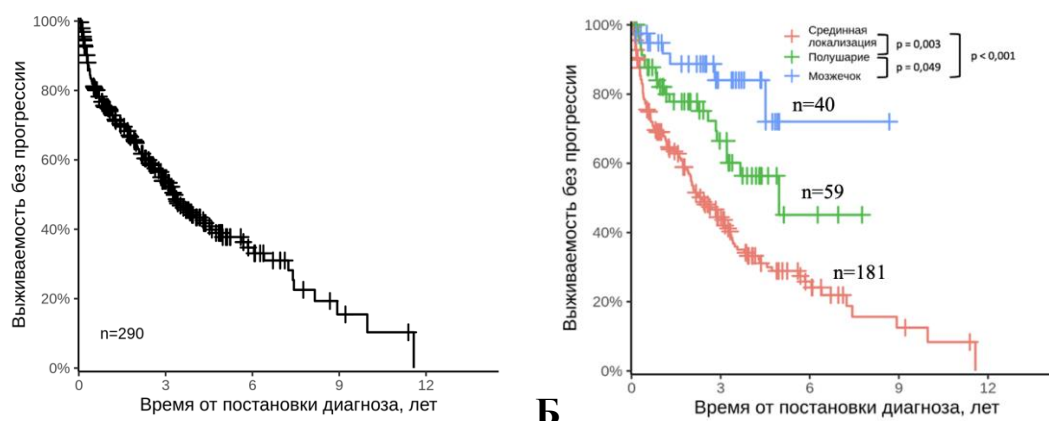


Рисунок 5 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ в общей когорте (А) и в зависимости от локализации опухоли (Б)

### Хирургический этап лечения

Первым этапом после рентгенологической диагностики во всех случаях являлось хирургическое вмешательство. При срединном расположении опухоли (ХСО, ствол головного мозга, таламус, спинной мозг) оперативное вмешательство во многих случаях ограничивалось биопсией или частичным удалением (Таблица 2). Опухоли, локализованные в полушариях ( $n=59$ ) и мозжечке ( $n=40$ ) в 78% и 85% случаев были удалены субтотально или тотально.

Таблица 2 - Радикальность удаления опухоли в зависимости от локализации у пациентов с ГНСЗ

	Биопсия, n = 41	Частичное удаление, n = 122	Субтотальное удаление, n = 61	Полное удаление, n = 66	Всего, n = 290
<b>Локализация</b>					
ХСО	17 (17%)	72 (74%)	8 (8,2%)	0 (0%)	97 (100%)
Ствол	16 (27%)	14 (24%)	15 (25%)	14 (24%)	59 (100%)
Полушарие	0 (0%)	12 (20%)	20 (34%)	27 (46%)	59 (100%)
Таламус	2 (11%)	13 (68%)	1 (5,3%)	2 (11%)	18 (100%)
Мозжечок	0 (0%)	4 (15%)	14 (35%)	22 (50%)	40 (100%)
Диффузное поражение	6 (60%)	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
Спинной мозг	0 (0%)	3 (43%)	3 (43%)	1 (13%)	7 (100%)

После проведения хирургического вмешательства в группу динамического наблюдения было включено 176 из 290 (61%) пациентов, медиана возраста 6,7 лет (0,3-17,7).

При анализе исходов динамического наблюдения в зависимости от локализации опухоли получены следующие результаты. В группе пациентов с опухолями полушарий и мозжечка прогноз определялся в первую очередь степенью резекции опухоли: 3-летняя ВБП при радикальном и нерадикальном удалении опухоли составила 88% (95% ДИ 77-100%) и 47% (95% ДИ 32-71%),  $p$

$<0,001$ , соответственно (Рисунок 6). При этом значимой разницы в ВБП пациентов с субтотальным и частичным удалением не зафиксировано,  $p > 0,9$ .

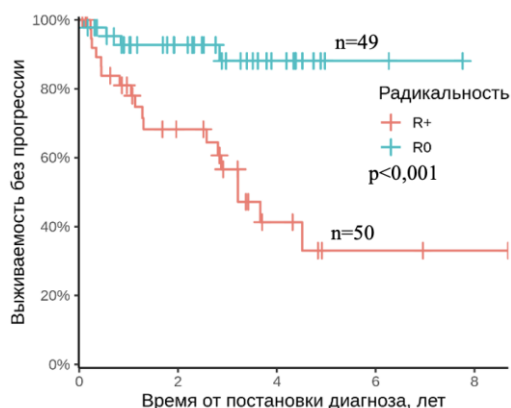


Рисунок 6 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ мозжечка и полушарий в зависимости от радикальности удаления опухоли

Для пациентов со срединной локализацией ГНСЗ неблагоприятными прогностическими факторами оказались локализация опухоли в таламусе ( $p=0,0024$ ), а также биопсия ( $p=0,003$ ) и частичное удаление ( $p=0,005$ ) в сравнении с радикальным удалением (данные представлены в Таблице 3).

Таблица 3 - Многофакторный анализ выживаемости без прогрессии для ГНСЗ срединных локализаций на динамическом наблюдении

	HR	95% ДИ	p
<b>Радикальность</b>			
ПУ	—	—	
СУ	1,75	0,64-4,80	0,3
ЧУ	3,98	1,53-10,4	0,005
Биопсия	4,89	1,73-13,8	0,003
<b>Локализация</b>			
ХСО	—	—	
Таламус	2,72	1,14-6,50	0,0024
Спинной мозг	1,87	0,41-8,51	0,4
Ствол	0,88	0,43-1,77	0,7
<b>Метастазы</b>	0,86	0,28-2,66	0,8
<b>Возраст от 3 лет</b>	1,01	0,55-1,84	$>0,9$

#### Результаты стандартной химиотерапии по протоколу SIOP LGG 2004

Стандартную ХТ (карбоплатин+винкристин) в первой линии получили 97 из 290 (33,4%) пациентов. Медиана возраста на момент начала терапии составила 3,6 лет (0,2-13,3). Медиана времени наблюдения – 4 года. Основными локализациями опухоли были ХСО ( $n=72$ , 74%) и ствол головного мозга ( $n=12$ , 12%), более редкими – таламус ( $n=5$ , 4,9%), спинной мозг ( $n=4$ , 4%) и диффузное лептоменингеальное распространение опухоли у пациентов с ДЛГО ( $n=4$ , 4%). Гистологические варианты опухоли включали ПА ( $n=91$ , 94%), ДЛГО ( $n=4$ ) и ГГ

(n=2). Дизэнцефальная кахексия на момент начала ХТ была отмечена у 15 пациентов с опухолями ХСО, метастатическое распространение опухоли – у 26 пациентов.

У 74 из 97 пациентов выявлена прогрессия заболевания на фоне или после окончания стандартного лечения. Показатели 3-летней ВБП составили 42% (95% ДИ 33-54%), 5-летней ВБП – 27%. Медиана времени до прогрессии составила 2,4 года.

У большинства пациентов (n=70, 72%) на фоне проведения стандартной ХТ отмечалась гематологическая токсичность 3-4 степени. У 15 пациентов развивались тяжелые инфекционные осложнения, включающие венитрикулит (n=2), мукозит (n=3), клостридиальный колит (n=6), пневмонию (n=3), сепсис (n=1). От осложнений ХТ (сепсис) умер один пациент. У 18,5% (n=18) пациентов отмечались проявления полинейропатии, обусловленной применением винкристина.

Возраст младше 3 лет оказался неблагоприятным прогностическим фактором,  $p = 0,004$  (Рисунок 7Б). По результатам международных исследований неблагоприятным считается возраст до 12 мес (Gnekow А.К., 2017). В нашей когорте различий в выживаемости без прогрессии у детей в возрасте до 12 мес и в возрасте 1-3 лет не получено: 3-летняя ВБП составила 33% (95% ДИ 16-65%) и 27% (95% ДИ 14-51%) соответственно,  $p=0,5$  (Рисунок 7А). Таким образом, возрастной порог включения в группу высокого риска может быть увеличен до 3 лет.

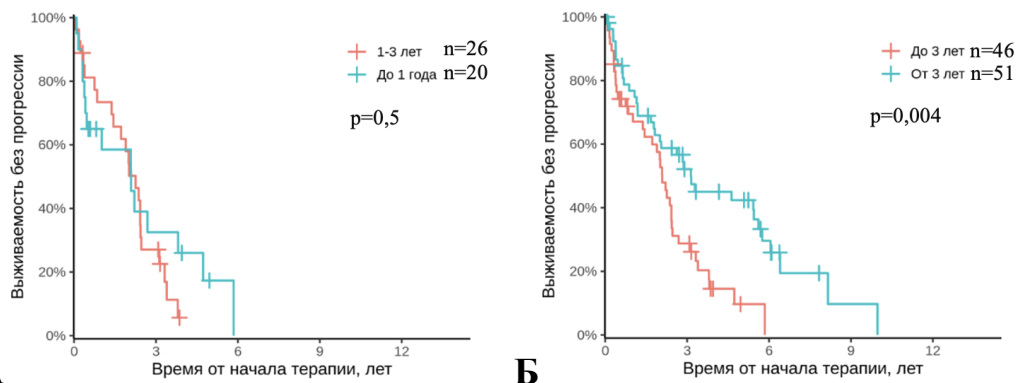


Рисунок 7 - Выживаемость без прогрессии на химиотерапии карбоплатин+винкристин 1-й линии в зависимости от возраста А – до года и 1-3 лет, Б – до 3 лет и старше 3 лет

Стоит отметить, что среди пациентов в возрасте до 3 лет преобладали пациенты с локализацией опухоли в ХСО (35/46, 76%).

Наличие метастатического распространения опухоли и дизэнцефальной кахексии в дебюте заболевания также имели неблагоприятное прогностическое значение, что согласуется с результатами международных исследований (Gnekow А.К., 2017; Mirow С., 2014). 3-летняя ВБП пациентов без ДК составила 47% (95% ДИ 36-60%), в то время как для пациентов с ДК этот показатель составил лишь 7,1% (95% ДИ 1,1-47%),  $p < 0,001$  (Рисунок 8А). Для пациентов с метастазами 3-летняя ВБП составила 22% (95% ДИ 10,0-47%), а для пациентов без метастатического распространения – 48% (95% ДИ 38-62%),  $p=0,003$  (Рисунке 8Б).

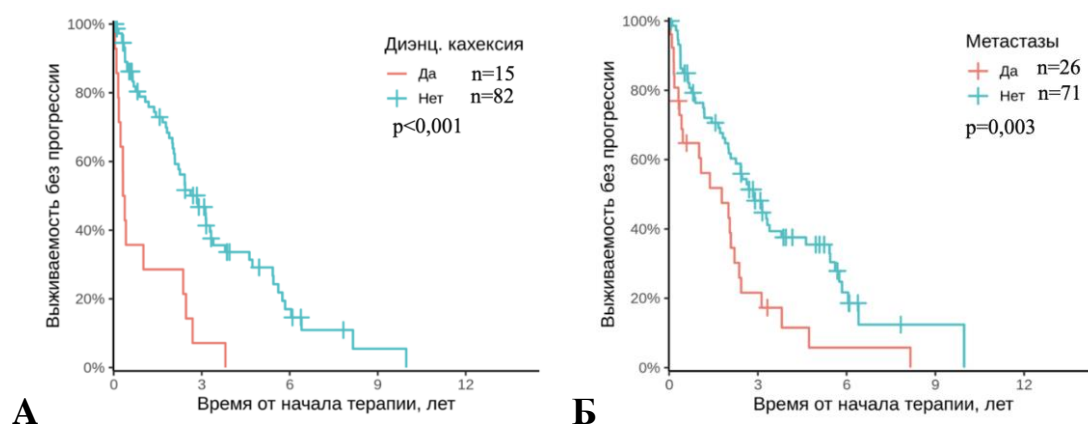


Рисунок 8 - Выживаемость без прогрессии на химиотерапии карбоплатин+винкристин в 1-й линии в зависимости от наличия дизэнцефальной кахексии (А) и метастазов (Б)

### Результаты терапии комбинацией бевацизумаб и винбластин

Терапия бевацизумабом в сочетании с винбластином проводилась 24 пациентам. Серьезных нежелательных явлений не было выявлено ни у одного из пациентов.

Все четверо пациентов, получивших эту комбинацию в первой линии, живы без признаков прогрессии. Среди пациентов, получавших данное лечение во второй линии, в 15 из 20 случаев констатирована прогрессия (медиана времени до развития ПБ – 1,8 лет), показатели 3-летней ВБП составили 20% (95% ДИ 7,3 – 54%).

У детей с опухолями, затрагивающими зрительные пути (n=18), на фоне терапии проводилась оценка динамики офтальмологического статуса. Улучшение зрительной функции было зафиксировано у 4 из 18 (22%) пациентов.

### Результаты лучевой терапии по протоколу SIOP LGG 2004

ЛТ в первой линии проводилась 29 из 290 пациентов (10%): 12 пациентам после развития ПБ на динамическом наблюдении, 17 – сразу после проведения операции. ЛТ назначалась преимущественно пациентам старшего возраста, а также в случае агрессивного клинического течения болезни. Медиана возраста на момент начала терапии составила 9,8 лет (3,0 – 16,7). Локализациями опухоли были: ствол головного мозга n=10, полушария n=9, таламус n=6, ХСО n=4. Гистологические варианты были представлены ПА в 21 случае и ПКА в 8 случаях.

Показатели 3 - летней ВБП составили 48% (95% ДИ 33-72%), 5-летней – 39% (95% ДИ 24-64%). Медиана времени наблюдения составила 4 года. Прогрессия болезни развилась у 16 пациентов. Злокачественная трансформация опухоли после ЛТ была зафиксирована у двух пациентов с ПКА через 10 мес. и 3 года после окончания терапии.

### Характеристика хронического течения ГНСЗ

Хроническое течение ГНСЗ и связанная с этим необходимость в множественных линиях терапии может быть проиллюстрирована с помощью multi-state модели (Рисунок 9). Были выделены шесть взаимоисключающих состояний пациентов: «R0 на наблюдении», «R+ на наблюдении», «1-я линия», «2-я линия»,

« $\geq 3$  линия» и «Смерть». В каждый момент времени каждый пациент может находиться только в одном из этих состояний, при этом перемещение пациента из одного состояния в другое обусловлено, преимущественно, прогрессией заболевания. График демонстрирует, что пациенты со статусом R0 (20%), длительно продолжают находиться в ремиссии без терапии. При нерадикальном удалении 40% от общего числа пациентов изначально рекомендовано наблюдение; в течение года у трети из них наблюдалась прогрессия, требующая терапии. Терапия 1-й линии начата сразу после операции 39% от общего числа пациентов, при этом к концу 1 года 9% уже нуждались в терапии 2-й линии; через 3 года 16% получали препараты 2-й линии, а 7% – уже 3-й линии. Спустя 5 лет после диагноза 15% от общего числа пациентов получали 3-ю линию терапии, а 6% пациентов умерли.

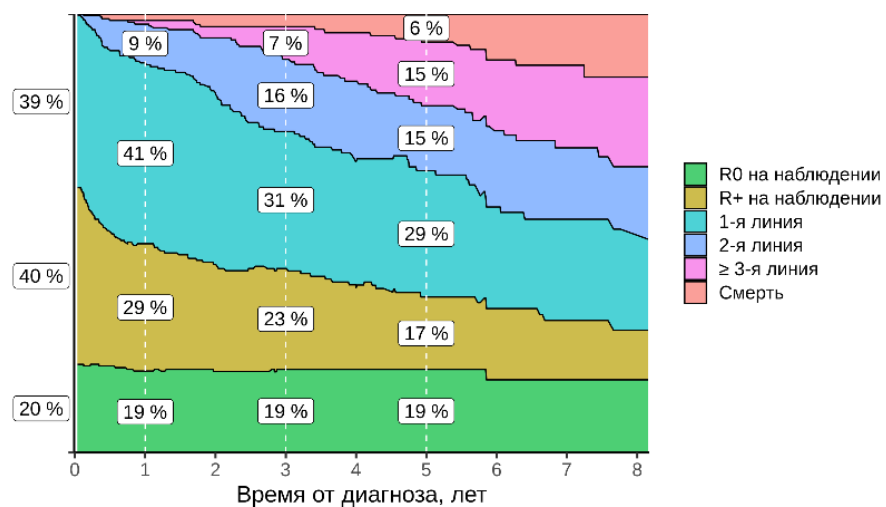


Рисунок 9 - Изменение доли пациентов на терапии и динамическом наблюдении

### Частота встречаемости и прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности

С использованием комплексного подхода к молекулярно-генетической диагностике ГНСЗ (рутинные и высокопроизводительные методы молекулярно-генетической диагностики – ПЦР и секвенирование РНК) у 274 (95%) пациентов удалось выявить драйверную генетическую aberrацию (Рисунок 10).

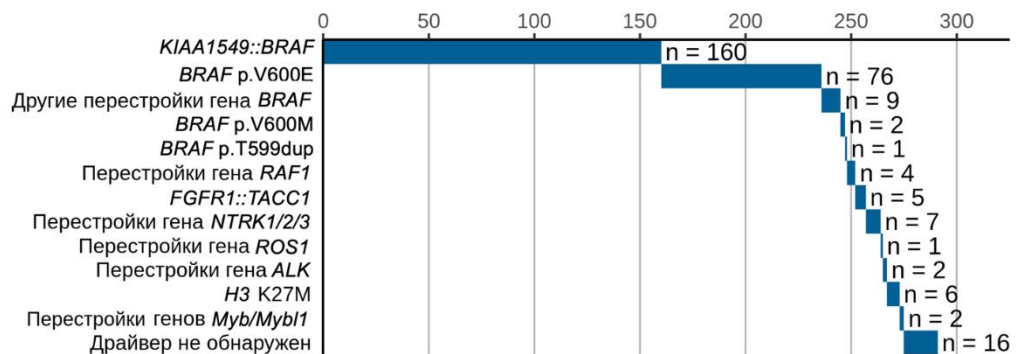


Рисунок 10 - Молекулярно-генетические aberrации у пациентов с ГНСЗ

В подавляющем большинстве случаев был выявлен химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* (n=160, 55%), вторым по частоте встречаемости драйверным событием стала мутация *BRAF V600E* (n=76, 26%), при этом, химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* и мутация *BRAF V600E* были взаимоисключающими. При анализе частоты данных генетических событий в зависимости от гистологического варианта опухоли, было показано, что при ПА и ДЛГО процент выявления химерных транскриптов *KIAA1549::BRAF* достигал 68% и 90%, тогда как при ПКА и ГГ, напротив, наиболее часто встречалась мутация *BRAF V600E* в 58% и 89%, соответственно.

Наиболее часто выявляемыми вариантами химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* были 16-9, 15-9 и 16-11. Они были обнаружены в 67 (42%), 65 (41%) и 17 (10%) случаях, соответственно.

Основным вариантом химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* для всей когорты пациентов, независимо от возраста и локализации опухоли, был вариант 16-9, он был выявлен у 67 пациентов. Однако у пациентов в возрасте до 3 лет с локализацией опухоли в ХСО, а также у пациентов с ДЛГО преобладал вариант транскрипта 15-9. Частота встречаемости данного варианта транскрипта в указанных группах составила 53% и 89% соответственно.

Пациенты с вариантом транскрипта 15-9 в сравнении с другими частыми вариантами химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* 16-9 и 16-11 имели более низкие показатели выживаемости, так 3-летняя ВБП составила 44% (95% ДИ 33-59%), 61% (95% ДИ 49-75%) и 76% (95% ДИ 59-100%), соответственно (Рисунок 11).

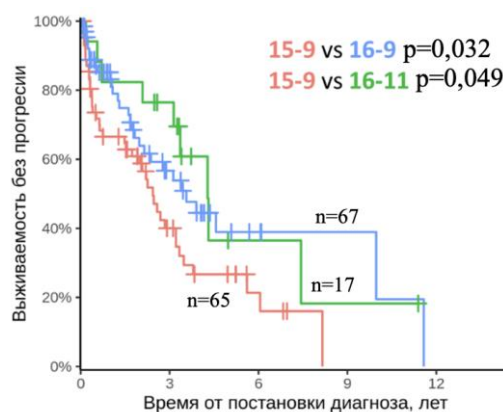


Рисунок 11 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ в зависимости от трех наиболее распространенных вариантов химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* (15-9, 16-9 и 16-11)

Редкие молекулярно-генетические события, приводящие к активации сигнального пути MAPK, обнаружены у 21 пациента, при этом 18 из них – химерные транскрипты. Перестройки гена *RAF1* были выявлены у 4 пациентов, гена *BRAF* с другим геном-партнером – у 9 пациентов. Химерный транскрипт *FGFR1::TACC1* был обнаружен у 5 пациентов (преимущественно со срединной локализацией опухоли, 4 из 5; во всех случаях гистологический диагноз был ПА).

Кроме того, у двух пациентов обнаружена мутация *BRAF* V600M и у одного – мутация *BRAF* T599dup.

У двух пациентов с диффузными ГНСЗ без выявленных молекулярно-генетических маркеров, после проведения анализа профиля метилирования ДНК, был установлен диагноз ДА с перестройкой гена *MYB/MYBL1*.

У 10 (3,5%) пациентов с ГНСЗ как полушарной, так и срединной локализации, выявлены перестройки генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK/ALK/ROS1*). У 6 (2,0%) пациентов с ГНСЗ срединной локализации (ствол головного мозга, таламус) выявлена мутация H3K27M. Во всех случаях, за исключением одного (ГНСЗ БДУ), гистологическим диагнозом была ПА. Прогрессия болезни была отмечена практически у всех пациентов с мутацией H3K27M после ЛТ (в 5 из 6 случаях), а 3 из 6 пациентов в этой подгруппе уже погибли от прогрессии при медиане времени наблюдения 2 года. В то время как лишь у одного из пациентов с перестройками генов рецепторных тирозинкиназ (РТК) отмечалось развитие ПБ после нерадикального удаления опухоли. 3-летняя ВБП у пациентов с мутацией H3K27M и перестройками генов РТК составила 17% (95% ДИ 2,8-100%) и 90% (95% ДИ 73-100%) соответственно ( $p=0,001$ ), а 3-летняя ОВ 67% (95% ДИ 30-100%) и 100% соответственно ( $p=0,007$ ) (Рисунок 12А, Б).

Различий в прогностическом значении мутации *BRAF*V600E и химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* в общей когорте пациентов с ГНСЗ выявлено не было ( $p>0,9$  для ОВ и ВБП), что послужило причиной для анализа влияния этих генетических aberrаций в отдельных группах пациентов в зависимости от локализации опухоли. Для пациентов с редкими перестройками гена *BRAF* была отмечена более низкая ВБП в сравнении с перестройками *KIAA1549::BRAF* ( $p=0,092$ ), однако показатели ОВ не различались ( $p=0,5$ ). Следует отметить, что редкие перестройки гена *BRAF* были выявлены преимущественно у пациентов со срединной локализацией опухоли (6 из 9 случаев) в отличие от транскрипта *KIAA1549::BRAF*, который был определен как при срединной локализации ( $n=113$ ), так и в опухолях мозжечка ( $n=34$ ).

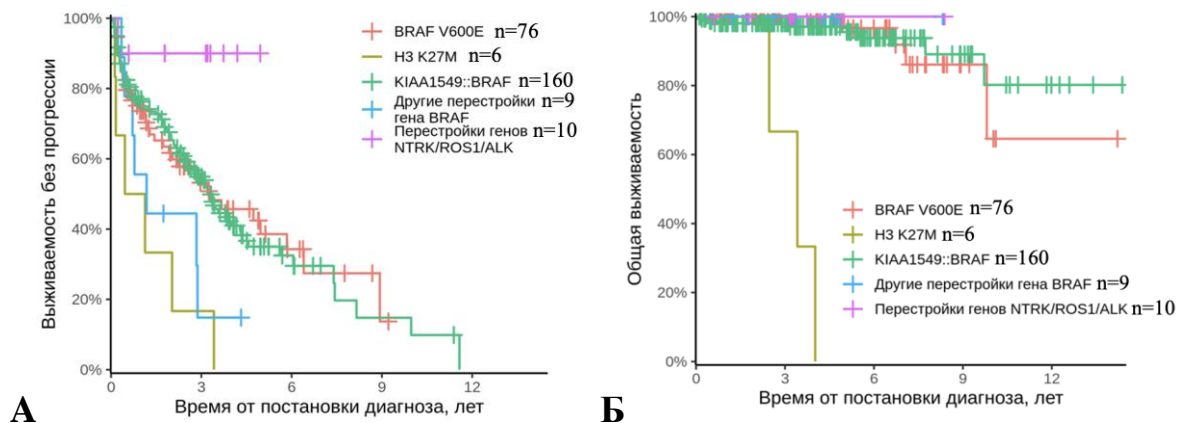


Рисунок 12 - Зависимость ВБП (А) и ОВ (Б) от выявленного молекулярно-генетического маркера ГНСЗ

На основании полученных результатов был разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики ГНСЗ у детей (Рисунок 13).

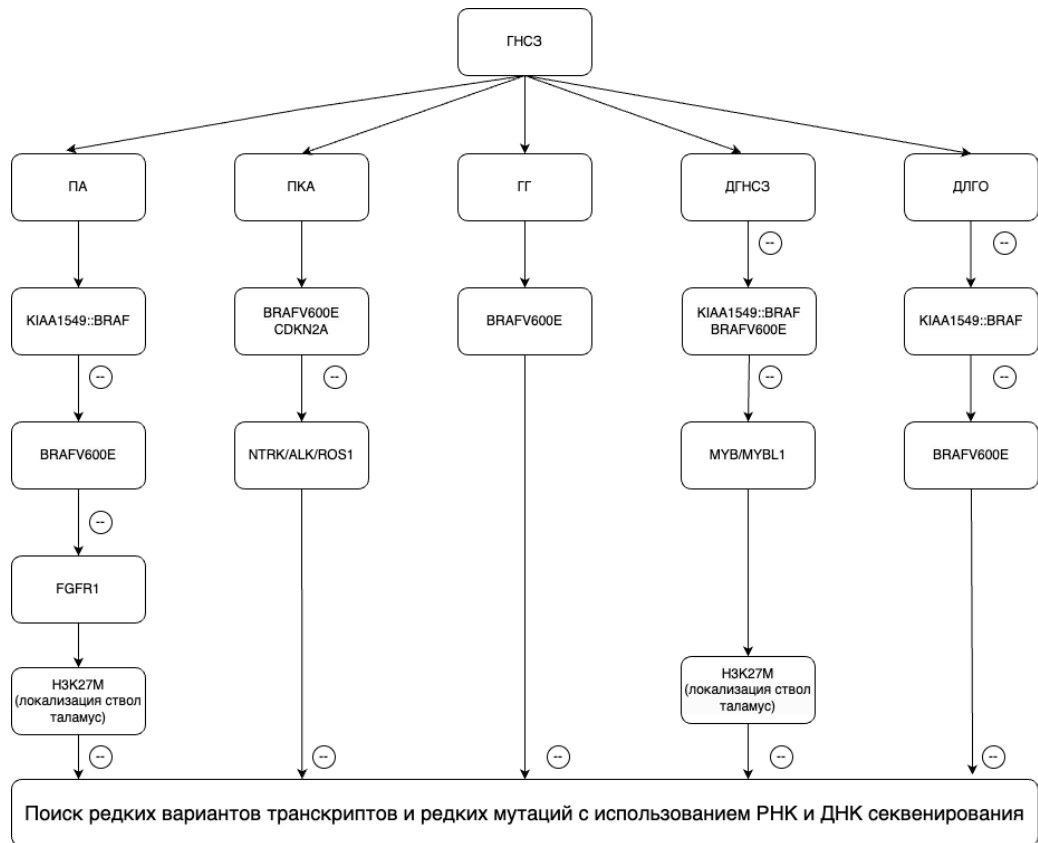


Рисунок 13 - Алгоритм молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ГНСЗ

### Характеристики групп пациентов с глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от локализации

Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с ГНСЗ с различными локализациями опухоли представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристики групп пациентов с глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от локализации

	Мозжечок	Полушарие	Ствол ГМ	ХСО	Таламус	Спинальный мозг
<b>М/Ж</b>	22/18	28/31	30/29	49/48	11/7	0/7
<b>Возраст, лет</b>	5,6 (0,4-15,2)	10,8 (0,3-16,8)	6,1 (1,1-17,7)	3,7 лет (0,2-16,6)	5,5 (1,3-15,4)	5,4 (1,6-16,3)
<b>Гистология</b>						
ПА	39 (97,5%)	11 (18,6%)	50 (85%)	97 (100%)	16 (88,8%)	7 (100%)
ПКА 2-ой степени злокачественности	0	28 (47%)	0	0	0	0
Диффузная ГНСЗ с активацией сигнального пути MAPK	1 (2,5%)	3 (5%)	3 (5,1%)	0	2 (11%)	0
ДА с перестройками MYB/MYBL1	0	2 (3,4%)	0	0	0	0

Продолжение таблицы 4

	Мозжечок	Полушарие	Ствол ГМ	ХСО	Таламус	Спинальный мозг
<b>М/Ж</b>	22/18	28/31	30/29	49/48	11/7	0/7
ПНЭОМ	0	6 (10%)	0	0	0	0
ДИГ	0	5 (8,5%)	0	0	0	0
ГГ	0	3 (5,0%)	4 (6,8%)	0	0	0
ДНЭО	0	1 (1,7%)	0	0	0	0
ГНСЗ БДУ	0	0	2 (3,4%)	0	0	0
<b>Генетика*</b>						
<i>KIAA1549::BRAF</i>	34 (85%)	4 (6,7%)	33 (56%)	67 (69%)	9 (50%)	4 (57%)
<i>BRAF V600E</i>	2 (5%)	34 (57,6%)	12 (22%)	23 (24%)	3 (16,6%)	1 (14,2%)
Другие мутации гена <i>BRAF</i>	1 (2,5%)	0	1 (1,7%)	1 (1%)	0	0
Другие перестройки гена <i>BRAF</i>	0	3 (5,3%)	4 (6,8%)	2 (2,06%)	0	1 (14,2%)
Перестройки <i>NTRK/ALK/ROS1</i>	0	6 (11%)	1 (1,7%)	2 (2,06%)	1 (5,5%)	0
Перестройка <i>RAF1</i>	1 (2,5%)	2 (3,5%)	0	0	0	0
Перестройка <i>Myb/Mybl1</i>	0	2 (3,5%)	0	0	0	0
<i>FGFR1::TACC1</i>	0	1 (1,8%)	3 (5,1%)	0	0	1 (14,2%)
НЗ K27M	0	0	4 (6,8%)	0	2 (11,1%)	0
Драйвер не обнаружен	2 (5%)	7 (12%)	2 (3,4%)	2 (2,06%)	3 (16,6%)	0
<b>Медиана времени наблюдения, лет</b>	2,9	3,6	4,1	4,8	3,9	2,6
<b>Метастатическое распространение</b>	2 (5%)	3 (5%)	1 (1,7%)	24 (25%)	0	1 (14,2%)
<b>ВБП от даты диагноза</b>	3-летняя R0: 100% R+: 61% p=0,04	3-летняя R0: 86% R+: 40% p=0,001	5-летняя 38%	5-летняя 28%	3-летняя 36%	2-летняя 33%

Для наиболее распространенных локализаций (ХСО, ствол, полушария) был проведен дополнительный анализ влияния клинических и молекулярно-генетических факторов на прогноз заболевания на стандартных линиях терапии (химиотерапия, лучевая терапия) и динамическом наблюдении.

### Глиомы низкой степени злокачественности полушарий

В данную подгруппу были включены 59 пациентов. Наиболее частыми гистологическими вариантами были ПКА 2-ой степени злокачественности (n=28) и ПА (n=11).

Основными генетическими абберациями у пациентов с ПКА были мутация *BRAF V600E*, n=17 (59%) и перестройки генов РТК (*VIM::NTRK3*, *NACC2::NTRK2*, *CCDC88A::ALK*, *SFPK::ALK*, *NOS1AP::NTRK1*), n=5 (17%). Стоит отметить, что перестройки генов РТК являются нетипичными генетическими драйверами для ПКА. Аналогичные единичные случаи описаны в зарубежной литературе (Lucas S.H.G., 2022). С помощью анализа профиля метилирования ДНК в двух случаях ПКА с перестройками генов РТК был выявлен высокий коэффициент соответствия, что подтверждало установленный гистологический диагноз. Однако, в остальных

случаях метилиционный профиль не соответствовал ни одному из известных метилиционных классов опухоли. Делеция *CDKN2A/B* была обнаружена у 13 из 28 пациентов с ПКА: в 11 случаях в сочетании с мутацией *BRAF V600E*, в одном случае – в сочетании с перестройкой гена *ALK* и в одном случае как самостоятельное генетическое событие.

У пациентов с ПА (n=11) генетические маркеры были представлены: мутацией *BRAF V600E* – в пяти случаях, *KIAA1549::BRAF* – в двух случаях, по одному случаю – *FGFR1::TACC1*, *SOX6::ROS1*, *TOP2B::RAF1*, и в одном случае драйвер не был обнаружен.

Ни одному пациенту с полушарными ГНСЗ не проводилась ХТ в первой линии. Десяти пациентам была назначена ЛТ (в пяти случаях сразу после операции, в пяти – после развития прогрессии заболевания). У четырех из десяти пациентов после проведения ЛТ развилась ПБ, при этом в трех из четырех случаев были выявлены мутации в гене *BRAF*. Четырем пациентам была назначена таргетная терапия в первой линии.

Из 50 пациентов, находившихся на динамическом наблюдении, у 17 пациентов выявлена ПБ. При проведении однофакторного анализа, единственным фактором, влияющим на развитие прогрессии у пациентов с ГНСЗ полушарной локализации на динамическом наблюдении и ЛТ, была степень резекции опухоли. 3-летняя ВБП у пациентов с радикальным удалением опухоли составила 86% (95% ДИ 69-100%), у пациентов с нерадикальным – 40% (95% ДИ 21-75%) (Рисунок 14).

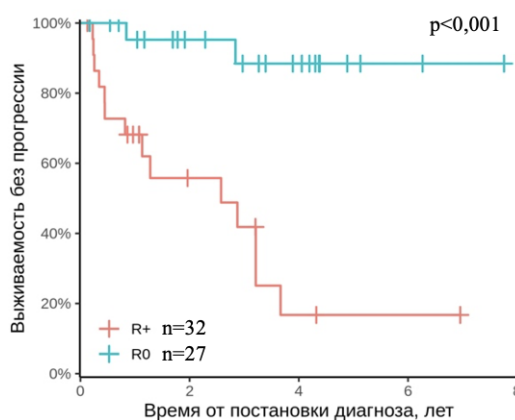


Рисунок 14 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ полушарий в зависимости от радикальности удаления опухоли

В многофакторном анализе значимыми признаками оказались степень резекции опухоли и степень злокачественности опухоли (Таблица 5).

Таблица 5 - Влияние различных показателей на выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ полушарий

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
R0	0,10	0,02 0,42	0,001	0,08	0,02 0,36	0,001
Возраст, на каждый год	0,92	0,83 1,01	0,092	0,88	0,77 1,01	0,077
2-я степень злокачественности	1,70	0,68 4,28	0,3	3,09	1,04 9,13	0,042
<i>BRAF V600E</i>	0,94	0,38 2,27	0,6	1,36	0,48 3,87	0,6

У пациентов с ПКА 2-ой степени злокачественности с сочетанием мутации *BRAF* V600E и делеции *CDKN2A/B* (n=11) отмечалась тенденция к более агрессивному течению заболевания по сравнению с пациентами только с наличием мутации *BRAF* V600E (n=6) (p=0,077) (Рисунок 15). У семи из 11 пациентов этой группы развилась ПБ после проведения стандартных линий терапии, у трех из семи при проведении повторных операций, выполненных в связи с ПБ, подтверждена злокачественная трансформация опухоли в ПКА 3-ей степени злокачественности.

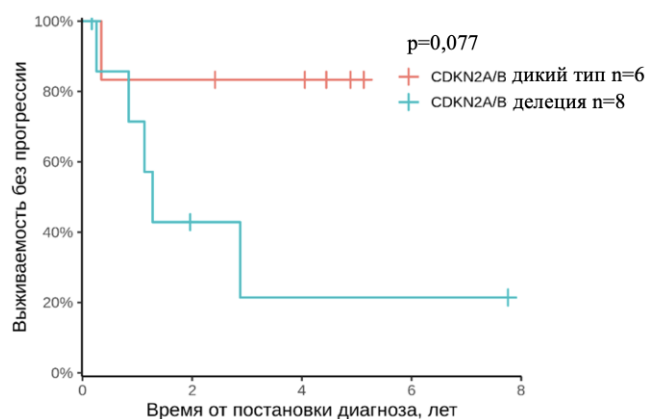


Рисунок 15 – Выживаемость без прогрессии на динамическом наблюдении пациентов с ПКА 2-ой степени злокачественности с мутацией *BRAF* V600E в зависимости от статуса *CDKN2A/B*

33 пациента находятся на динамическом наблюдении, два пациента с ГНСЗ полушарий погибли от прогрессии заболевания после злокачественной трансформацией опухоли (ПКА 2-ей степени злокачественности в ПКА 3-ей степени злокачественности) спустя 4 года и 6,5 лет после постановки диагноза.

### **Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга**

В данную подгруппу были включены 59 пациентов. Локализацией опухоли был продолговатый мозг (n = 25, 40%), средний мозг (n = 9, 14%), мост (n = 4, 6,8%). Распространение опухоли на соседние структуры ствола и прилежащие структуры головного мозга отмечалось у 21 пациента (35,5%). Основным гистологическим вариантом была ПА (n=50, 85%), значительно реже встречались – ГГ, диффузная ГНСЗ с активацией сигнального пути MAPK и ГНСЗ БДУ.

В первой линии терапии после проведения операции ХТ по протоколу SIOP LGG 2004 получили 9 пациентов, ЛТ – 6 пациентов, таргетную терапию – 6 пациентов. У 11 пациентов в последующем развилась ПБ (у 6 пациентов после ХТ, у 4 пациентов после ЛТ, у одного после ТТ).

Инициально на динамическом наблюдении после проведения операции находилось 38 пациентов. У 21 пациента в последующем развилась ПБ. Медиана времени до развития ПБ составила 3,6 лет (1,5 мес – 11,5 л). Повторные операции в связи с развитием ПБ были выполнены семи пациентам, при этом в двух случаях у пациентов с мутацией *H3* K27M была зафиксирована злокачественная трансформация опухоли из ГНСЗ в ГВСЗ.

Показатели 5 - летней ОВ составили 80% (95% ДИ 68-95%), 5 - летней ВБП - 38% (95% ДИ 26-57%) (Рисунок 16А, Б). Всего погибли 9 пациентов. Непосредственной причиной смерти у семи пациентов была ПБ, двое пациентов умерли от причин, не связанных с основным заболеванием.

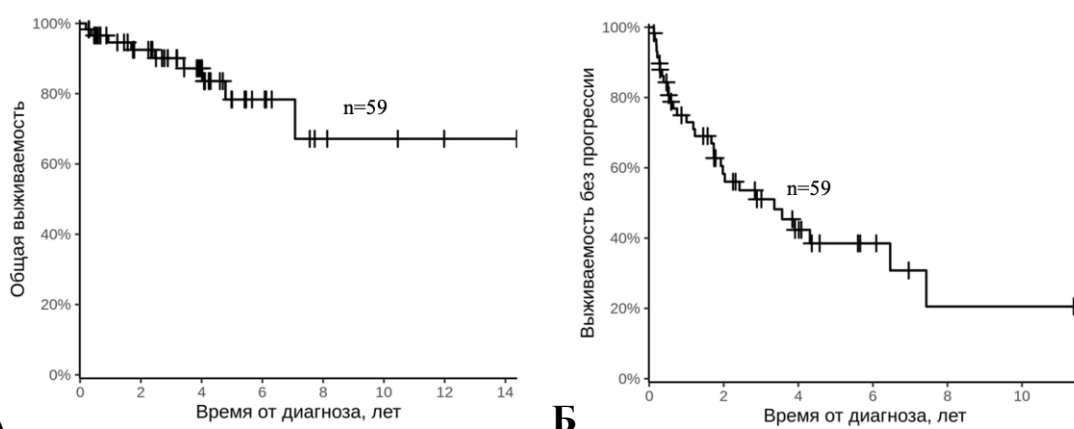


Рисунок 16 - Общая выживаемость (А) и выживаемость без прогрессии (Б) пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

Для выявления факторов неблагоприятного прогноза на стандартной терапии и на динамическом наблюдении были проведены однофакторный и многофакторный анализы (Таблица 6). В качестве исследуемых параметров проанализированы: возраст до 3 лет, степень резекции опухоли, молекулярно-генетические aberrации. В однофакторном анализе прогностически-значимыми факторами, влияющими на ВБП, оказались радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер. Для пациентов с биопсией ВБП оказалась значимо ниже по сравнению с пациентами с полным удалением опухоли. Наличие мутации *BRAF* V600E и *H3* K27M имело неблагоприятное прогностическое значение в сравнении с химерным транскриптом *KIAA1549::BRAF*. Многофакторный анализ подтвердил эти результаты: радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер онкогенеза оказались независимыми факторами, влияющими на показатели ВБП.

Таблица 6 - Влияние различных показателей на выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
<b>Возраст</b>						
До 3 лет	–	–	–	–	–	–
От 3 лет	0,8	0,33-1,95	0,3	2,49	0,75-8,28	0,14
<b>Радикальность</b>						
ПУ	–	–	–	–	–	–
СУ	1,43	0,46-4,43	0,5	1,56	0,48-5,04	0,5
ЧУ	3,02	0,90-10,1	0,073	4,46	1,09-18,3	0,038
Биопсия	4,39	1,43-13,4	0,010	4,67	1,24-17,6	0,023
<b>Молекулярный драйвер</b>						
<i>KIAA1549::BRAF</i>	–	–	–	–	–	–
<i>BRAF</i> V600E	2,75	1,13-6,71	0,026	3,46	1,12-10,7	0,030
<i>H3</i> K27M	6,41	1,99-20,6	0,002	11,2	1,72-72,6	0,011
Другая перестройка	1,62	0,52-5,04	0,4	0,67	0,17-2,61	0,6

\* Модель построена с учетом получаемой терапии (ХТ/ЛТ)

### Глиомы низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области

В данную подгруппу были включены 97 пациентов. У значительного количества пациентов данной группы была выявлена диэнцефальная кахексия в дебюте заболевания ( $n = 16, 16\%$ ). Медиана возраста пациентов с ДК составила 10,2 мес. Метастатическое распространение опухоли изначально определялось у 24 пациентов (25%). Гистологическое заключение – ПА во всех случаях. Большинству пациентов (72/97) проводилась ХТ по протоколу SIOP LGG 2004 в режиме карбоплатин+винкристин, четырем пациентам терапия по схеме бевацизумаб и винбластин.

Прогрессия болезни была выявлена у 54 пациентов после окончания либо на фоне ХТ (карбоплатин и винкристин). Медиана времени до развития прогрессии болезни составила 2,3 года от момента постановки диагноза (0,04 - 5,8 лет). Почти у всех пациентов младшего возраста с диэнцефальной кахексией (15 из 16) отмечалось агрессивное течение болезни с развитием ПБ: в 11 из 15 случаев на ранних сроках (медиана – 3,3 мес).

Показатели 3 - летней ВБП для пациентов младше 3 лет на стандартной ХТ первой линии (карбоплатин+винкристин) составили 28% (95% ДИ 19-46%) 5-летней ВБП – 14% (95% ДИ 5,8-34%) (Рисунок 17А). У детей старше 3 лет - показатели 3-летней ВБП составили 61% (95% ДИ 46-80%), 5-летней ВБП - 49% (95% ДИ 34-71%) (Рисунок 17Б).

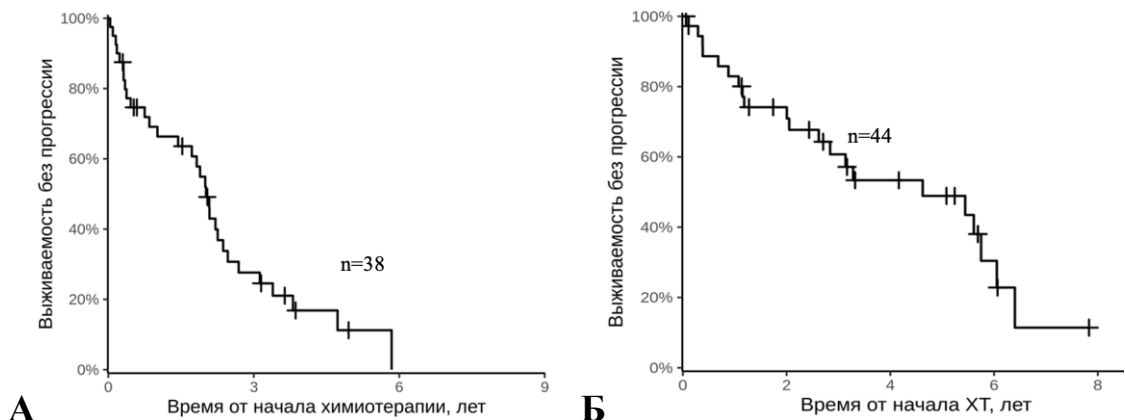


Рисунок 17 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ ХСО (А) младше 3 лет (Б) старше 3 лет на химиотерапии 1-й линии (карбоплатин + винкристин)

Химерный ген *KIAA1549::BRAF* выявлен у 67 (69%) пациентов, мутация *BRAF V600E* у 23 (24%) пациентов. Редкие генетические события были выявлены у 5 пациентов - *RIN2::BRAF*, *MEF2D::NTRK1*, *BCAN::NTRK1*, *BRAF T599dup*, *GNAI1::BRAF* каждый в одном случае. У 2 пациентов молекулярно-генетический драйвер не был идентифицирован.

Таргетная терапия была назначена 48 пациентам (39 пациентам после ХТ в связи с развитием ПБ, 9 пациентам при развитии ПБ на фоне динамического наблюдения).

5 - летняя ОВ пациентов в возрасте до 1 года ( $n = 24$ ) с ГНСЗ ХСО в нашей когорте составила 100%. В работе Stucklin с соавт. показатели 5-летней ОВ в аналогичной подгруппе, получающей только стандартные линии терапии,

достигали лишь 70% (95% ДИ 58 - 86%) (Guerreiro Stucklin A.S., 2019). Сравнение с историческими данными демонстрирует значимый прогресс в терапии инфантильных ГНСЗ (Рисунок 18),  $p = 0,016$ , который наиболее вероятно связан с использованием таргетной терапии у этой группы пациентов.

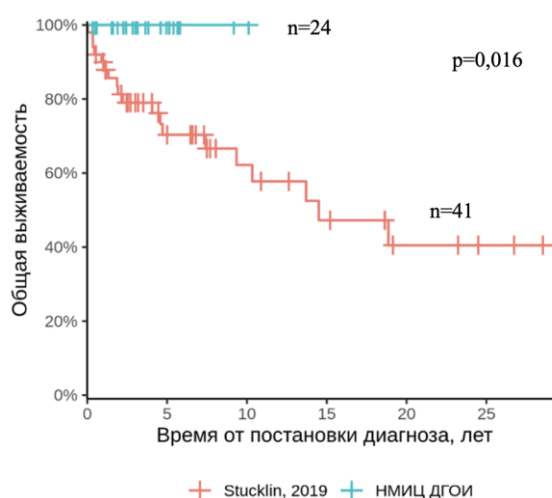


Рисунок 18 - Общая выживаемость пациентов до 1 года с ГНСЗ ХСО

Для выявления факторов неблагоприятного прогноза был проведен многофакторный анализ в когорте пациентов с ГНСЗ ХСО. (Таблица 7). Значимыми признаками оказались возраст, сочетание метастатической формы заболевания и диэнцефальной кахексии. Несмотря на то, что генетические драйверы не оказались статистически значимыми, можно отметить более высокий риск прогрессии для пациентов с *KIAA1549::BRAF* позитивными опухолями.

Таблица 7 - Влияние клинических и молекулярно-генетических показателей на выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ ХСО

Показатель	HR	95% ДИ	p
<b>Возраст до 3 лет</b>	2,17	1,03-4,59	0,049
<b>Генетика</b>			
<i>BRAF</i> V600E	—	—	—
<i>KIAA1549::BRAF</i>	1,76	0,87-3,54	0,12
<b>Метастазы</b>	1,15	0,52-2,54	0,7
<b>Диэнцефальная кахексия</b>	0,86	0,31-2,36	0,8
<b>Метастазы и диэнцефальная кахексия</b>	6,36	1,59-25,5	0,009

Отдельную крайне редкую группу ГНСЗ составили пациенты с ДЛГО (n=10). Медиана возраста на момент постановки диагноза была 3,5 года (2 - 14,2). Медиана времени наблюдения составила 5,2 лет. Отмечено значительное преобладание больных мужского пола (соотношение м:д = 9:1). Учитывая наличие общемозговой симптоматики и диффузное поражение оболочек головного и спинного мозга по данным МРТ ЦНС, в 5 из 10 случаев на первом этапе пациенты были направлены в инфекционный стационар для исключения менингита/менингоэнцефалита.

Хирургическое вмешательство в объеме биопсии было выполнено 5 пациентам, частичное удаление опухоли 5 пациентам. Химерный ген *KIAA1549::BRAF* выявлен у 9 пациентов, мутация *BRAF V600E* обнаружена у одного пациента. ХТ в первой линии получили 5 пациентов, таргетную терапию – 5 пациентов. У всех пациентов, получавших ХТ, развилась ПБ. Повторные операции в связи с прогрессией были выполнены двум пациентам, при этом в двух этих случаях была зафиксирована злокачественная трансформация опухоли. Время до развития злокачественной трансформации от момента постановки диагноза составило 5,5 лет и 5,2 г, соответственно.

У 3 пациентов проводилось 3 и более линии терапии (от 3 до 8). Показатели 5-летней ОВ составили 88% (95% ДИ 67-100%), а 5-летней ВБП – 35% (95% ДИ 14-86%).

### **Стратификация на группы риска пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (основания для выделения групп риска)**

На основании анализа факторов, влияющих на ВБП на стандартных линиях терапии и в группе динамического наблюдения в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли были выделены группы риска и сформирована клиничко-биологическая стратификация.

Наилучшая ВБП была у пациентов с ГНСЗ полушарий, мозжечка и таламуса с радикальным удалением опухоли, а также у пациентов с перестройками *NTRK1/NTRK2/NTRK3/ALK/ROS1*. Эти пациенты были отнесены к группе низкого риска (Рисунок 19А).

Как промежуточную, можно оценить ВБП у следующих категорий пациентов: ГНСЗ полушарий и мозжечка с нерадикальным удалением, ГНСЗ ствола ГМ с химерным транскриптом *KIAA1549::BRAF*, а также ГНСЗ ХСО старше трех лет. Эти пациенты были отнесены в группу промежуточного риска (Рисунок 19Б).

Высокая частота прогрессии наблюдалась у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга с мутацией *BRAF V600E* и ПКА полушарной локализации, сочетавших мутацию *BRAF V600E* и делецию *CDKN2A/B*, ГНСЗ спинного мозга, у пациентов с диффузным распространением опухоли (ДЛГО), ГНСЗ таламуса со статусом R+. Наиболее агрессивное течение заболевания было отмечено у пациентов с ГНСЗ ХСО младшего возраста, с одновременным наличием дизэнцефальной кахексии и метастатического распространения опухоли. Эти пациенты составили группу высокого риска (Рисунок 19В).

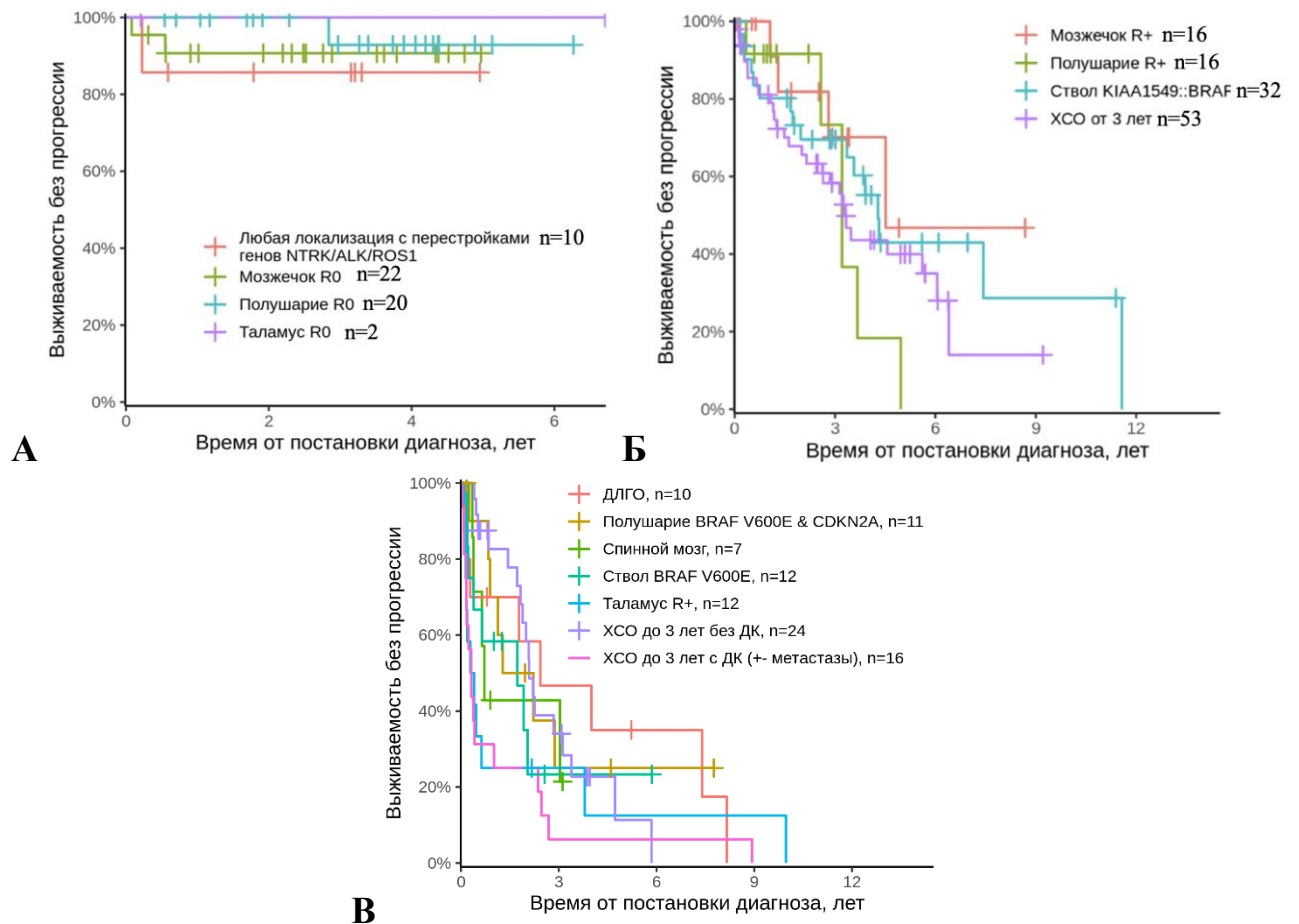


Рисунок 19 - Выживаемость без прогрессии низкой (А), промежуточной (Б) и высокой (В) группы риска пациентов с ГНСЗ

В группу сверхвысокого риска были отнесены пациенты с локализацией опухоли в области ствола головного мозга и таламуса с наличием мутации *N3K27M*. У всех пациентов этой группы наблюдались прогрессии заболевания.

Группа риска была присвоена 93% (n = 269) пациентов: 18% (n = 54) были отнесены к группе низкого риска, 41% (n = 117) – промежуточного, 31% (n = 92) – высокого и 2% (n = 6) – сверхвысокого. Оставшиеся 7% (n = 21) пациентов не удалось отнести ни к одной группе риска. 3 - летняя ВБП в группе низкого риска составила 91% (95% ДИ 82-100%), промежуточного – 65% (95% ДИ 56-76%), высокого – 27% (95% ДИ 18-38%) и сверхвысокого – 17% (95% ДИ 2,8-100%),  $p < 0,001$  (Рисунок 20).

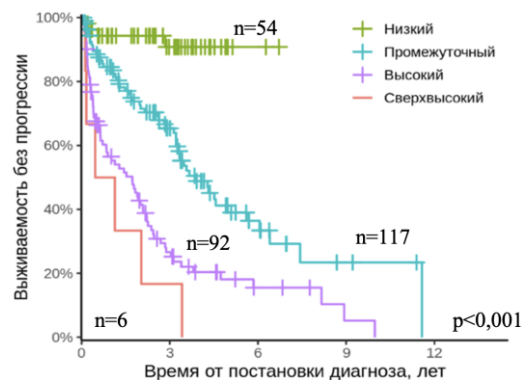


Рисунок 20 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ГНСЗ в зависимости от группы риска

Таким образом, клинические признаки (возраст на момент постановки диагноза, степень резекции опухоли, локализация, диэнцефальная кахексия, метастатическое распространение опухоли), гистологический диагноз и молекулярно-генетический профиль опухоли легли в основу стратификации пациентов на группы риска (низкого, промежуточного, высокого и сверхвысокого) (Таблица 8).

Таблица 8 - Клинико-биологическая стратификация на группы риска пациентов с ГНСЗ

	Низкий	Промежуточный	Высокий	Сверхвысокий
<b>Локализация</b>	Полушарие (R0) Мозжечок (R0) Таламус (R0)	Полушарие (R+) Мозжечок (R+)	ДЛГО Спинной мозг (R+) Таламус (R+)	
<b>Генетика</b>	<i>NTRK1/2/3</i> <i>ALK</i> <i>ROS1</i>	<i>KIAA1549::BRAF</i> (Ствол ГМ)	<i>BRAF V600E &amp; CDKN2A</i> (ПКА) <i>BRAF V600E</i> (Ствол ГМ)	H3 K27M (Ствол ГМ, Таламус)
<b>Возраст</b>		От 3 лет (XCO)	До 3 лет (XCO)	
<b>Доп факторы</b>			Диэнц кахексия +- метастазы (XCO)	
<b>3-летняя ВБП</b>	91% (95% ДИ 82-100%)	65% (95% ДИ 56-76%)	27% (95% ДИ 18-38%)	17% (95% ДИ 2,8-100%)
<b>Рекомендации по терапии</b>	Операция и наблюдение	Стандартная ХТ, ТТ при ПБ	ТТ в 1-й линии	ЛТ

Выделение групп риска позволяет оптимизировать подходы к терапии пациентов с ГНСЗ. Так, для пациентов группы высокого риска, учитывая множественные прогрессии на стандартных линиях терапии, назначение таргетной терапии может быть рассмотрено в первой линии.

Для пациентов группы промежуточного риска таргетная терапия может быть зарезервирована на случай развития прогрессии болезни на стандартной ХТ. Для пациентов группы сверхвысокого риска с ГНСЗ ствола мозга и таламуса с наличием мутации H3 K27M рекомендована смена диагноза на диффузную срединную глиому и проведение ЛТ с последующим включением этих больных в протоколы клинических исследований экспериментальной терапии. Пациенты группы низкого риска с радикально удаленными опухолями могут находиться на динамическом наблюдении после проведения операции. При этом стоит отметить, что, хотя пациенты с перестройками *NTRK/ALK/ROS1* в нашем исследовании были отнесены к группе низкого риска, малое количество пациентов не позволяет достоверно оценить прогностическую значимость данных генетических маркеров, в связи с чем требуются дополнительные исследования с большим количеством пациентов. В случае радикального удаления опухолей с данными химерными транскриптами, возможно динамическое наблюдение. При наличии большого остаточного компонента опухоли стоит рассмотреть назначение ХТ, в случае прогрессии заболевания – таргетную терапию *NTRK/ALK/ROS1*-ингибиторами.

Проведение ЛТ всем пациентам, за исключением группы сверхвысокого риска, может быть рассмотрено в случае развития прогрессии заболевания на предшествующих линиях терапии (ХТ, таргетная терапия) при достижении возраста ребенка 8 лет и старше. Учитывая данные о меньшей частоте отдаленных осложнений терапии протонами в сравнении с фотонами (Breneman J.C., 2018), назначение протонной ЛТ может быть предпочтительным.

## **Результаты эффективности и безопасности таргетной терапии у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности**

### **Комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб)**

Комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб) была назначена 31 пациенту. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,9 лет (0,3 - 15,5). Медиана возраста на момент начала таргетной терапии составила 8,4 года (3,1 - 17,0). Локализациями опухоли были: опухоли ХСО  $n = 10$  (32%), опухоли ствола головного мозга  $n = 9$  (29%), таламуса  $n = 2$  (6,5%), полушарий  $n = 9$  (29%) и спинного мозга  $n = 1$  (3,2%). Основными показаниями к назначению таргетной терапии были радиологическая прогрессия ( $n = 19$ ), наличие большого объема остаточной опухоли ( $n = 9$ ), клиническая прогрессия заболевания ( $n = 3$ ). У всех пациентов мишенью для таргетной терапии была мутация *BRAF* V600E. При этом у четырех пациентов с ПКА с мутацией *BRAF* V600E была выявлена делеция *CDKN2A/B*. Инициальное метастатическое распространение опухоли было выявлено у 4 пациентов (13%). В 12 случаях терапия BRAF- и MEK-ингибиторами была назначена при развитии ПБ после предшествующих линий терапии (ХТ  $n = 9$ , ЛТ  $n = 3$ ). В 19 случаях таргетная терапия была назначена в терапии первой линии.

На момент анализа данных 28 из 31 пациента продолжают комбинированную таргетную терапию. Медиана длительности терапии составила 1,66 лет (0,15 - 4,74).

В трех случаях терапия была полностью прекращена. В одном случае в связи с развитием НЯ, у двух пациентов терапия была отменена при достижении стабилизации заболевания по решению врачебного консилиума через 1 год и 3 года терапии, соответственно.

### **Оценка ответа на комбинированную таргетную терапию BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб)**

Согласно критериям RANO – полный ответ был достигнут у 1 пациента (3,2%), большой частичный ответ у 3 пациентов (9,7%), частичный ответ у 10 (32%), малый частичный ответ у 6 (19%), стабилизация болезни у 11 (35%). Частота объективного ответа на терапию составила 65%.

Медиана времени до лучшего ответа составила 3,5 мес (1 мес, 4 г). Наличие прогностически неблагоприятного маркера – делеции *CDKN2A/B* не влияло на ответ на комбинированную терапию. У всех пациентов ( $n = 4$ ) с мутацией *BRAF* V600E и делецией *CDKN2A/B* был зафиксирован ответ на таргетную терапию (1 – ПО, 2 – ЧО, 1 – МЧО).

При сравнении показателей ВБП на комбинированной таргетной терапии и стандартной ХТ, и ЛТ в первой линии было показано преимущество таргетной терапии. 3 - летней ВБП на комбинированной терапии составила 83% (95% ДИ 62-100%), на химиотерапии - 54% (95% ДИ 35-84%), на лучевой терапии - 22% (95% ДИ 6,5-75%) (Рисунок 21А). Полученные нами результаты о высокой эффективности комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом в сравнении со стандартной ХТ соответствуют недавно опубликованным данным международного клинического исследования, в которое также были включены пациенты из нашей когорты (Bouffet E., 2023).

Среди всех пациентов, кому была назначена терапия BRAF- и MEK-ингибиторами независимо от линии терапии, 3-летняя ВБП составила 85% (95% ДИ 70-100%) (Рисунок 21Б).

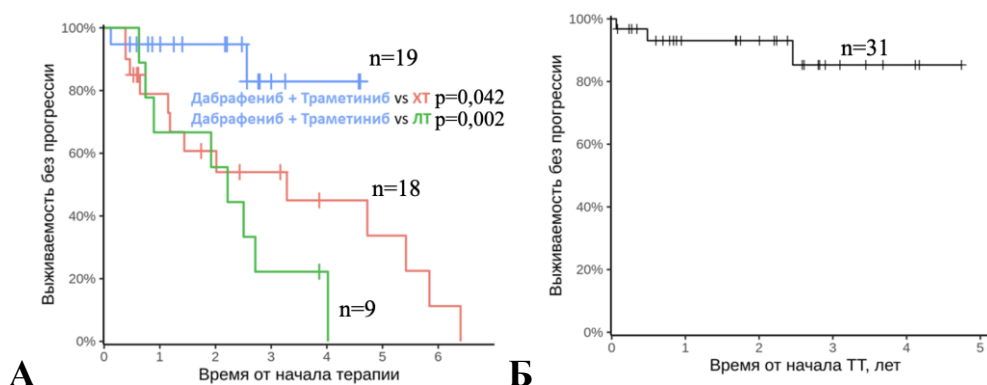


Рисунок 21 - Выживаемость без прогрессии пациентов с *BRAF* V600E-позитивными ГНСЗ на комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом и стандартной терапии (химиотерапия, лучевая терапия) в 1-й линии (А) и всех пациентов, получивших комбинированную таргетную терапию (Б)

### Нежелательные явления комбинированной таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб)

Переносимость комбинированной таргетной терапии была удовлетворительной (Таблица 9). Серьезные НЯ были выявлены в 16 % случаев и включали лихорадку (n = 1), увеличение веса (n = 1), кожную токсичность 3 степени (n = 3).

Таблица 9 - Нежелательные явления на комбинированной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб)

	Степень токсичности < 3	Степень токсичности ≥ 3
Сухость кожи	7 (23%)	1 (3,2%)
Сыпь	7 (23%)	2 (6,5%)
Паронихии	2 (6,5%)	0
Анемия	5 (16%)	0
Лихорадка	8 (26%)	1 (3,2%)
Гипонатриемия	3 (10%)	0
Стоматит	1 (3%)	0
Нейтропения	4 (13%)	0
Снижение фракции выброса левого желудочка	1 (3,2%)	0
Увеличение веса	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Диарея	2 (6,5%)	0
Повышение уровня АЛТ/АСТ	3 (10%)	0

Редукция доз препаратов и кратковременные перерывы (7-21 день) в терапии проводились в 9 случаях в связи с развитием нежелательных явлений (нейтропения, лихорадка, диарея, избыток веса). При этом прогрессия болезни была выявлена у одной пациентки на фоне 3-недельного перерыва в терапии. После возобновления терапии, ответ был на терапию был восстановлен.

### **Монотерапия МЕК-ингибитором траметинибом**

Монотерапия траметинибом была назначена 65 пациентам.

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,42 года (0,46-14,3). Медиана возраста на момент начала таргетной терапии составила 7,7 лет (1,0 - 17,4).

Основными локализациями опухоли были срединные структуры головного мозга: ХСО  $n = 35$  (54%), ствол головного мозга  $n = 13$  (20%) и таламус  $n = 6$  (9,7%), также в одном случае опухоль локализовалась в спинном мозге (1,5%). Метастатическое распространение опухоли было выявлено у 25 пациентов (38%). У 10 пациентов (15%) с опухолями ХСО была выявлена диэнцефальная кахексия на момент начала терапии.

Основной молекулярно-генетической мишенью для таргетной терапии был химерный ген *KIAA1549::BRAF*, в двух случаях были выявлены перестройки *RIN2::BRAF* и *PID1::BRAF*.

Основными показаниями к назначению таргетной терапии были радиологическая прогрессия ( $n = 58$ ) или наличие большого объема остаточной опухоли ( $n=7$ ).

После предшествующих линий терапии траметиниб был назначен 43 пациентам, в первой линии терапии – 22 пациентам. Медиана длительности таргетной терапии траметинибом составила 1,2 года (0,04 - 4,82).

На момент анализа данных 44 (68%) из 65 пациентов продолжают терапию траметинибом. В 21 случае монотерапия траметинибом была полностью прекращена: в десяти случаях в связи с развитием серьезных нежелательных явлений (гематурия и анемия  $n = 1$ , эрозивное поражение ЖКТ  $n = 1$ , внутриопухолевое кровоизлияние  $n = 1$ , кожная токсичность  $n = 7$ ), в 11 случаях в связи с развитием ПБ. Медиана времени до развития ПБ составила 2,9 лет. Двум пациентам после развития ПБ на траметинибом была назначена таргетная терапия препаратом нового поколения – товоорафенибом (RAF ингибитор 2 типа). В обоих случаях зафиксирована стабилизация болезни.

Показатели 3-летней ВБП на монотерапии траметинибом в первой линии составили 67% (95% ДИ 42-100%), на химиотерапии 40% (95% ДИ 30-54%), на лучевой терапии 60% (95% ДИ 29-100%) (Рисунок 22А).

Назначение траметиниба во второй линии оказалось более эффективным по сравнению с химиотерапией второй линии. 3 - летняя ВБП на монотерапии траметинибом во второй линии составила 50% (95% ДИ 30-84%), на химиотерапии – 27% (95% ДИ 12-61%) ( $p=0,019$ ) (Рисунок 22Б). Показатели 3-летней ВБП на терапии траметинибом независимо от линии терапии были 43% (95% ДИ 25-76%) (Рисунок 22В).

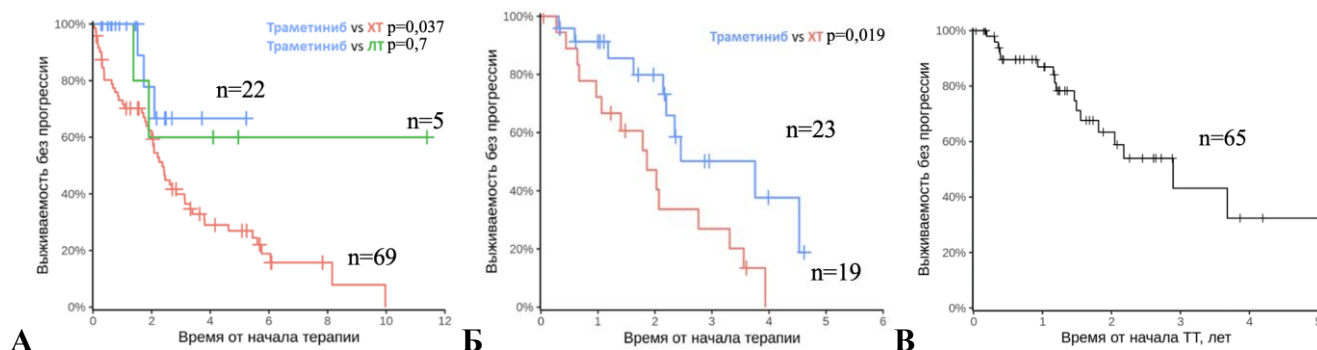


Рисунок 22 – Выживаемость без прогрессии на монотерапии траметинибом и стандартной терапии в 1-ой линии (А), монотерапии траметинибом и химиотерапии во 2-ой линии (Б), всех пациентов, получивших монотерапию траметинибом (В)

### Оценка ответа на монотерапию МЕК-ингибитором (траметиниб)

Согласно критериям RANO большой частичный ответ был выявлен у 5 пациентов (7,7%), частичный ответ у 10 (15%), малый частичный ответ у 12 (18%), стабилизация болезни у 38 (57%). ЧОО составила 42%, при этом полного ответа не было выявлено ни у одного из пациентов. Медиана времени до лучшего ответа составила 3,3 мес (0,5 мес, 3,2 г). У всех пациентов с ДК на терапии траметинибом была зафиксирована выраженная прибавка в весе.

### Нежелательные явления монотерапии траметинибом

У 95% пациентов отмечалось как минимум одно НЯ. Наиболее частым НЯ была кожная токсичность, проявляющаяся в виде сухости кожных покровов и сыпи, что требовало назначения местной терапии. Серьезные НЯ были выявлены у 22 пациентов (34%) и были представлены кожной токсичностью 3 степени (паронихии, генерализованная сыпь, стоматит) у 12 пациентов, тяжелой гипонатриемией у 7 пациентов (во всех случаях с локализацией опухоли в области ХСО), внутриопухолевым кровоизлиянием у одного пациента, гематурией с развитием анемии у одного пациента, гастроинтестинальной токсичностью 1 степени (эрозивный гастрит, острая язва желудка, диффузный колит и терминальный илеит, во всех случаях осложнившиеся желудочно-кишечным кровотечением и анемией, потребовавшей гемотрансфузий) у 4 пациентов. Стоит отметить, что все случаи эрозивного гастрита и колита наблюдались у детей младшего возраста с глиомами ХСО и ДК на момент начала терапии траметинибом. Аналогичные поражения кишечника, включая язвенный колит, были описаны у взрослых пациентов, получавших анти-МЕК и анти BRAF/МЕК-препараты для лечения меланомы кожи, но никогда у детей, в то время как уротелиальные поражения, вызванные траметинибом, описаны в нашей серии исследований впервые (Mourad N., 2019). Зафиксированные НЯ на фоне терапии траметинибом приведены в Таблице 10.

31 пациенту на фоне терапии траметинибом проводились редукции дозы, 12 пациентам – перерывы в терапии на срок от 7 до 28 дней. После купирования НЯ

терапия была продолжена в редуцированной вдвое дозе с постепенным увеличением до стандартной.

Таблица 10 - Нежелательные явления на монотерапии траметинибом

	Степень токсичности < 3	Степень токсичности ≥ 3
Сухость кожи	29 (45%)	8 (12%)
Сыпь	27 (42%)	10 (15%)
Паронихии	13 (20%)	2 (3%)
Анемия	8 (12%)	4 (6%)
Лихорадка	2 (3%)	0
Гипонатриемия	7 (11%)	7 (11%)
Стоматит	7 (11%)	1 (2%)
Нейтропения	4 (6%)	5 (8%)
Гематурия	3 (5%)	1 (2%)
Желудочное и кишечное кровотечение	0	4 (6%)
Снижение фракции выброса левого желудочка	3 (5%)	0
Увеличение веса	3 (5%)	0
Диарея	2 (3%)	0
Повышение амилазы	2 (3%)	0
Кровоизлияние в опухоль	0	1 (2%)
Повышение уровня АЛТ/АСТ	4 (6%)	0

На фоне отмены траметиниба на срок 3 - 4 недели у 6 пациентов была зафиксирована прогрессия заболевания. В 5 случаях возобновление терапии траметинибом в полной дозе привело к восстановлению ответа опухоли, в 1 случае – к терапии был добавлен бевацизумаб, что привело к стабилизации заболевания. Полученные нами данные о возможности эффективного возобновления терапии теми же таргетными препаратами у пациентов с ГНСЗ соответствуют данным международных исследований (Nobre L., 2020; Fangusaro J., 2024).

### Инфантильные полушарные глиомы

Интегрированный диагноз ИПГ, основанный на морфологических и молекулярно-генетических характеристиках опухоли, был выставлен 15 пациентам согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021.

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,2 мес (2 дня – 22 мес). Соотношение д:м составило 2:1. В 7 из 15 случаев заболевание протекало бессимптомно, а опухоль была выявлена при проведении плановой скрининговой нейросонографии (n= 6) и как случайная находка на экстренной нейровизуализации по причине травмы (n=1). В 1 случае опухоль выявлена при плановом УЗ исследовании на 32 неделе гестации, и подтверждена на пренатальной МРТ. У четырех пациентов опухоли имели гигантские размеры (V=240 – 650 см<sup>3</sup>) и занимали все полушарие головного мозга. Для них были характерны многочисленные внутриопухолевые кровоизлияния.

Радикальное удаление опухоли было проведено 8 пациентам, остальным пациентам проводились операции в объеме частичной или субтотальной резекции, а также биопсии. В двух случаях хирургическое вмешательство осложнилось интраоперационным кровотечением, что привело к летальному исходу.

Морфологическая картина была гетерогенной, абсолютного идентификационного критерия выделено не было. Дифференциальный диагноз проводился с десмопластической инфантильной астроцитомой (ДИА), эпендимомой, астробластомой.

Молекулярно-генетическое исследование, выполненное методом таргетного секвенирования РНК, позволило выявить во всех случаях перестройку генов, кодирующих рецепторные тирозинкиназы: *ROS1* – 5; *ALK* – 3; *NTRK1* – 3; *NTRK3* – 3; *EGFR* – 1. Во всех случаях эпигенетический профиль опухоли соответствовал метилиционному классу ИПГ. Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют значимость молекулярно-генетических исследований для правильной постановки диагноза ИПГ.

Большинству пациентов (10 из 15) проводилась ХТ по протоколам BabyPOG (n = 6) и HIT SKK (n = 4). Два пациента оставались без терапии после проведения радикальной резекции опухоли, поскольку инициальный гистологический диагноз был сформулирован как ГНСЗ (ДИА). На момент анализа данных они сохраняют ремиссию заболевания на протяжении 3 и 1,4 года. Один пациент с наличием перестройки *SRSF1::ROS1* получает таргетную терапию лорлатинибом в первой линии.

У 6 из 10 пациентов, получивших ХТ, была выявлена ПБ, один больной погиб в результате инфекционного осложнения (сепсис). Таким образом, однолетняя ВБП пациентов с ИПГ на ХТ составила 40% (19-85%), (Рисунок 23А).

При этом, у пациентов с радикальным удалением опухоли (n = 4) отмечалась длительная ремиссия заболевания, а у всех пациентов с остаточной опухолью была выявлена ПБ на фоне ХТ в течение первого года от начала терапии (p=0,005), (Рисунок 23Б).

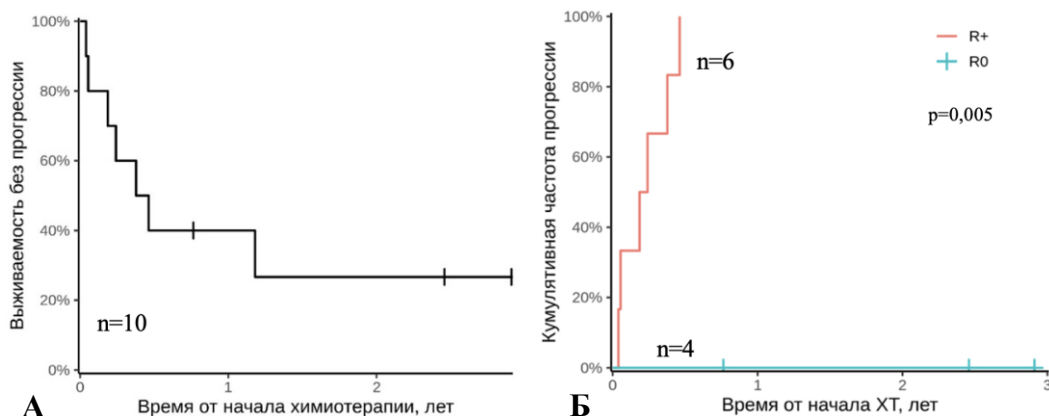


Рисунок 23 - Выживаемость без прогрессии (А) пациентов с ИПГ на химиотерапии и кумулятивная частота прогрессии (Б) в зависимости от степени радикальности удаления опухоли

Из 6 пациентов, у которых была зафиксирована ПБ на ХТ, один погиб, пяти была инициирована молекулярно-направленная терапия (энтректинибом – 4, лорлатинибом – 1). Мишенями для ингибиторов тирозинкиназ послужили перестройки *ZCCHC8::ROS1* (n = 2), *ZBTB48::ROS1* (n = 1), *ETV6::NTRK3* (n = 1) и

*PPP1CB::ALK* (n = 1). У всех пациентов был зафиксирован ответ на таргетную терапию (полный ответ в двух случаях, частичный ответ – в трех случаях). Медиана длительности терапии энтректинибом составила 20 месяцев (8-48 мес).

Два пациента с наличием химерных транскриптов *QKI::ALK* и *CLIP2::EGFR* находятся в полной ремиссии, длящейся 24 и 19 мес., после выполнения радикальной резекции опухоли и завершения полного курса ХТ по протоколу. Один пациент с химерным транскриптом *VIM::NTRK3* после тотального удаления опухоли продолжает получать ХТ, длительность которой на момент анализа данных составляет 12 мес.

2-летняя ОВ пациентов с ИПГ составила 61% (95% ДИ 39-95%) (Рисунок 24). На момент анализа данных 10 пациентов живы, 5 погибли (от хирургических осложнений инициальной операции (n = 2), от ПБ на фоне ХТ (n = 1), от прогрессии на фоне ТТ (n = 1), от инфекционного осложнения в ремиссии заболевания (n = 1).

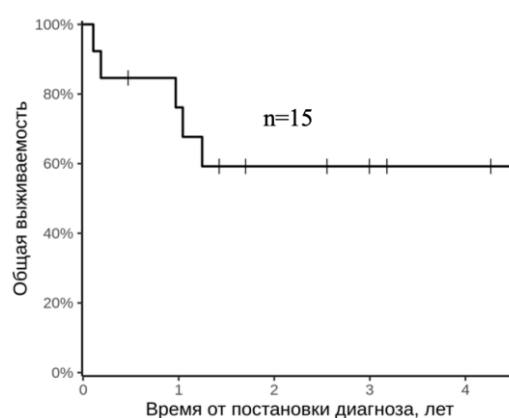


Рисунок 24 - Общая выживаемость пациентов с инфантильными полушарными глиомами

### Плеоморфные ксантоастроцитомы 3-ей степени злокачественности

Данная когорта пациентов включает 14 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 9,6 лет (0,1-17,7 лет). Медиана длительности наблюдения – 3,2 года. Соотношение м:д составило 1:1. Локализацией опухоли в подавляющем большинстве случаев (13 из 14) были полушария головного мозга, в одном случае опухоль локализовалась в спинном мозге. Метастатическое распространение опухоли было выявлено у двух пациентов.

Отличительными рентгенологическими характеристиками ПКА 3-ей степени злокачественности в сравнении с ПКА 2-ой степени злокачественности были наличие перитуморального отека и инфильтративный характер роста опухоли.

Радикальное удаление опухоли было выполнено 3 пациентам, субтотальное – 6, частичное удаление – 5. Молекулярно-генетические маркеры включали – *BRAF* V600E в 10 случаях, в 3 случаях были выявлены перестройки генов РТК – *GOPC::ROS1*, *TPM3::NTRK1*, *ETV6::NTRK2*. В одном случае молекулярно-генетический драйвер не был идентифицирован. У 10 пациентов была выявлена делеция *CDKN2A/B*, при этом у 7 пациентов она сочеталась с мутацией *BRAF*

V600E, а у 3 – с перестройками генов РТК. Анализ профиля метилирования был выполнен пациентам с ПКА с наличием перестроек генов РТК и продемонстрировал в одном случае (*GOPC::ROS1*) – высокий коэффициент соответствия ПКА (0,99), в другом случае (*TPM3::NTRK1*) – низкий коэффициент соответствия ПКА (0,45) и еще в одном случае - отсутствие соответствия известным видам опухолей. Локальная ЛТ в СОД 59,4 Гр была проведена 12 пациентам, ЛТ в объеме краниоспинального облучения двум пациентам с метастатическим распространением опухоли. Прогрессия заболевания после проведения ЛТ развилась у 9 пациентов. Показатели 2-летней ВБП после начала ЛТ составили 31% (95% ДИ 14-70%) (Рисунок 25).

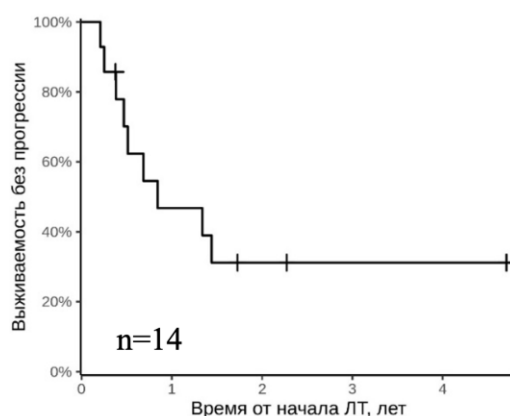


Рисунок 25 - Выживаемость без прогрессии пациентов с ПКА 3-ей степени злокачественности на лучевой терапии

При ПБ таргетная терапия была назначена восьми пациентам. Комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами была назначена 6 пациентам, 2 пациентам (с перестройками *GOPC::ROS1* и *TPM3::NTRK1*) проводилась терапия энтректинибом. В двух случаях комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами была назначена сразу после окончания ЛТ без выявления прогрессии заболевания.

Показатели 4-летней ОВ – 79% (95% ДИ 56-100%). Погибли 4 пациента (*BRAF V600E* – 2, *GOPC::ROS1* – 1, без молекулярно-генетического драйвера – 1), все от ПБ.

#### **Таргетная терапия редких видов глиом высокой степени злокачественности**

Всего таргетную терапию получили 20 пациентов с ГВСЗ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,2 года (0,01 - 17,7 лет), на момент начала терапии – 6 лет (0,1 – 17,7 лет). В данную когорту были включены пациенты с ПКА 3-ей степени злокачественности (n = 10), ИПГ (n = 6) и диффузной ГВСЗ (n = 4). У большинства пациентов (16 из 20, 80%) была полушарная локализация опухоли, в двух случаях мозжечок, в одном случае спинной мозг и еще в одном случае таламус. Метастатическое распространение опухоли наблюдалось у 3 из 20 пациентов. Молекулярно-генетические aberrации включали мутацию *BRAF V600E* (n = 8), перестройки генов рецепторных тирозинкиназ – *NTRK1/2/3* (n = 4), *ROS1* (n = 5), *ALK* (n = 1), *MET* (n = 1), мутацию *KIT P627L* (n = 1). 19 из 20 пациентам

таргетная терапия была назначена после развития ПБ на стандартных линиях терапии, в одном случае таргетная терапия была назначена в первой линии.

### **Комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами**

Семь пациентов с ГВСЗ с наличием мутации *BRAF* V600E получали комбинированную терапию ингибиторами BRAF- и MEK- (дабрафениб и траметиниб) и один пациент монотерапию анти-BRAF (дабрафениб). Гистологический диагноз – ПКА 3-ей степени злокачественности во всех случаях. Локализацией опухоли в подавляющем большинстве случаев были полушария головного мозга (7 из 8), в одном случае – спинной мозг. Метастатическое распространение опухоли было выявлено у двух пациентов. Медиана возраста на момент начала терапии была 10,5 лет. В шести случаях терапия была назначена в связи с развитием ПБ после стандартной терапии, а в двух случаях сразу после окончания ЛТ. Медиана длительности терапии BRAF- и MEK-ингибиторами составила 15 мес. Медиана времени до лучшего ответа – 3 мес. ЧОО составила 57%. У трех пациентов зафиксирован частичный ответ, у одного пациента – полный ответ. Через 12 месяцев после начала терапии BRAF- и MEK-ингибиторами ВБП составила 71% (95% ДИ 45-100%), а через 24 месяца – 57% (95% ДИ 30-100%). У пациента, получающего монотерапию дабрафенибом была зафиксирована стабилизация заболевания. У двух пациентов, которым таргетная терапия была назначена сразу после окончания ЛТ, сохраняется длительный ответ – стабилизация болезни и частичный ответ, в течение 1,3 и 1,5 лет, соответственно. Переносимость терапии в целом была удовлетворительной. Из нежелательных явлений отмечались проявления кожной токсичности, не требовавшие модификации терапии. На момент анализа данных, живы шесть пациентов, два пациента погибли от прогрессии заболевания.

### **Таргетная терапия NTRK/ALK/ROS1 ингибитором энтректинибом у пациентов с ГВСЗ**

Восемь пациентов получали NTRK/ALK/ROS1-ингибитор энтректиниб. Локализациями опухоли были полушария (n = 4), таламус (n = 1), мозжечок (n = 1). Метастатическое распространение опухоли было у 3 пациентов на момент начала таргетной терапии. Мишенями для энтректиниба послужили перестройки *ZCCHC8::ROS1* (n = 2), *ZBTB48::ROS1* (n = 1), *GOPC::ROS1* (n = 1), *ETV6::NTRK3* (n = 1), *TPM3::NTRK1* (n = 1), *KCTD16::NTRK2* (n = 1), *BCR::NTRK2* (n = 1).

Медиана возраста на момент постановки диагноза была 6 мес (0 - 12 лет). Медиана возраста на момент начала терапии составила 14,5 мес. Медиана длительности терапии энтректинибом – 11 мес.

Частота объективного ответа на терапии энтректинибом была 88% (ПО – 2, БЧО – 2, ЧО – 1, МЧО – 2). Медиана времени до ответа - 1,2 месяца. У большинства (6/7) пациентов значимое сокращение размеров опухоли было зафиксировано в течение первого месяца терапии. Через 12 месяцев после начала терапии энтректинибом ВБП составила 53% (95% ДИ 25-100%).

Зафиксированные НЯ на фоне терапии энтректинибом приведены в Таблице 11. Выявленный в настоящем исследовании профиль токсичности энтректиниба соответствует описанному в международном исследовании (Desai A.V., 2022).

Таблица 11 – Нежелательные явления на терапии энтректинибом

	Степень токсичности < 3	Степень токсичности ≥ 3
Снижение фракции выброса	0	1 (12,5%)
Нейтропения	1 (12,5%)	0
Атриовентрикулярная блокада	2 (25%)	0
Предсердная тахикардия, экстрасистолия	1 (12,5%)	0
Компрессионный перелом	1 (12,5%)	0
Увеличение массы тела	2 (25%)	0
Нефротоксичность	1 (12,5%)	0

У трех из четырех пациентов с *ROS1*-позитивными глиомами наблюдалась ПБ на терапии энтректинибом после первоначального хорошего ответа во всех случаях. У всех пациентов с *NTRK1/2/3*-позитивными глиомами сохраняется ответ на терапию. Медиана длительности ответа 10,5 месяцев. На момент даты последнего наблюдения энтректиниб получают три пациента. Пять пациентов завершили терапию – трое в связи с развитием ПБ, двое в связи с длительностью терапии и достижением ПО. Живы шесть пациентов, два пациента с *ROS1*-позитивными опухолями погибли от ПБ.

Графическая иллюстрация событий после начала терапии энтректинибом приведена на Рисунке 26.

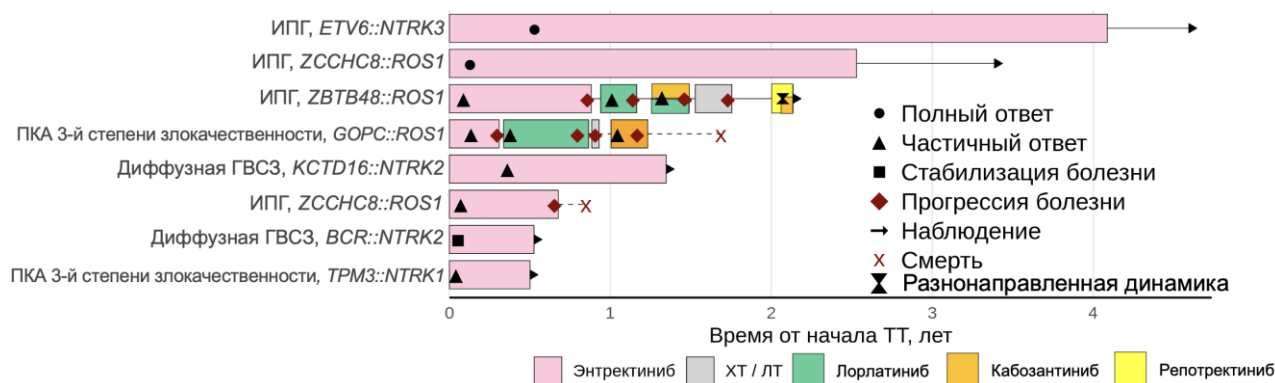


Рисунок 26 – Графическое представление наблюдения за пациентами, получающими терапию NTRK/ALK/ROS1 ингибиторами с указанием ответа на проводимую терапию и неблагоприятных событий

### Механизмы резистентности при *ROS1*-позитивных глиомах высокой степени злокачественности и возможные пути их преодоления

Первичная резистентность к NTRK/ALK/ROS1 ингибиторам является редким и малоизученным событием у педиатрических пациентов с глиомами. В настоящем исследовании во всех случаях ПБ у пациентов с *ROS1*-позитивными ГВС3 были выявлены разные механизмы развития резистентности к таргетной терапии.

В одном случае у пациентки с ИПГ с транскриптом *ZCCHC8::ROS1* на терапии энтректинибом была выявлена мутация резистентности *ROS1* G2032R,

многократно описанная у пациентов с *ROS1*-позитивным немелкоклеточным раком легкого, получающих терапию ингибитором *ROS1* (Jori B., 2022)

У пациентки со злокачественной ПКА *GOPC::ROS1* при повторных прогрессиях заболевания были выявлены уникальные неповторяющиеся мутации альтернативных сигнальных путей - мутации в генах *NF1*, *PTEN* и *NOTCH1*.

У пациента с ИПГ с транскриптом *ZBTB48::ROS1* по результатам молекулярно-генетических исследований в ткани опухоли после каждой прогрессии на разных линиях таргетной терапии отмечалось последовательное появление новых мутаций в киназном домене гена *ROS1* и мутации в гене *TERT* (Рисунок 27).

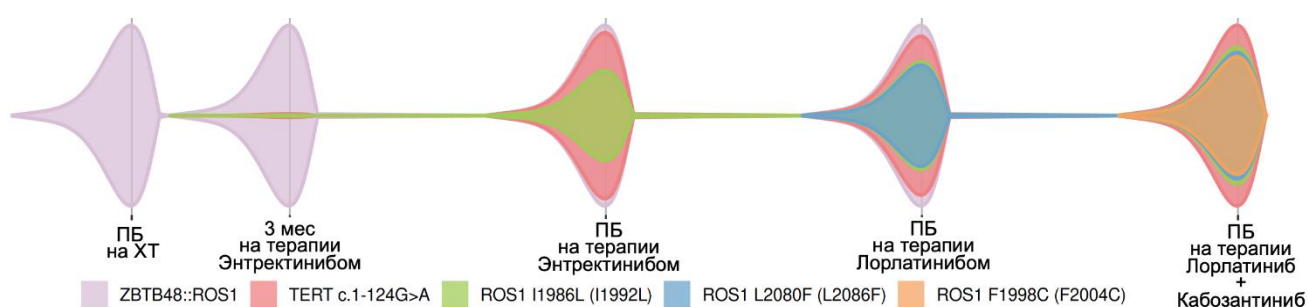


Рисунок 27 – Эволюция мутаций резистентности в *ROS1*-позитивной ГВСЗ

Медиана времени до развития резистентности к таргетной терапии энтректинибом среди *ROS1*-позитивных пациентов составила 8 месяцев. Двум пациентам были назначены *ROS1* ингибиторы последующих поколений (лорлатиниб, репотректиниб), что привело к ответу на терапию.

Полученные нами данные демонстрируют значимость молекулярно-генетических исследований для подбора персонифицированной таргетной терапии у пациентов с ГВСЗ при развитии повторных прогрессий.

В настоящем исследовании был представлен первый успешный опыт терапии кабозантинибом у двух пациентов с диффузными ГВСЗ с перестройкой гена *MET* и мутацией в гене *KIT*. Терапия кабозантинибом привела к длительному полному и частичному ответу в обоих случаях.

Полученные нами результаты демонстрируют высокую эффективность различных видов таргетной терапии у детей с глиомами низкой и высокой степени злокачественности и позволяют рекомендовать ее для внедрения в клиническую практику. Разработанная система стратификации пациентов с ГНСЗ на группы риска позволила выделить пациентов, для которых назначение данной терапии является особенно актуальным. Необходимо дальнейшее изучение редких молекулярно-генетических aberrаций с целью уточнения их прогностической значимости, а также поиск дополнительных клинических и генетических факторов для совершенствования стратификации на группы риска пациентов с глиомами.

Дальнейшие исследования целесообразно посвятить изучению отдаленных побочных эффектов таргетной терапии, возможности комбинации данной терапии со стандартными видами лечения и иммунотерапией.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ГНСЗ полушарной локализации к неблагоприятным клиническим прогностическим факторам относятся нерадикальное удаление ( $p=0,001$ ) и степень злокачественности опухоли (2-ой степени злокачественности,  $p=0,042$ ), с ГНСЗ мозжечка - нерадикальное удаление опухоли ( $p=0,040$ ). При срединной локализации ГНСЗ признаками, ассоциированными с низкой ВБП на ХТ, являются возраст младше 3 лет ( $p=0,005$ ), наличие дизэнцефальной кахексии ( $p<0,001$ ) и метастазов ( $p=0,004$ ), при динамическом наблюдении – локализация опухоли в таламусе ( $p=0,0024$ ).

2. Наиболее распространенные генетические aberrации - aberrации гена *BRAF* (81%) у пациентов с ГНСЗ имеют различное прогностическое значение в зависимости от локализации опухоли и сочетания с другими генетическими aberrациями. При ГНСЗ ствола головного мозга наличие мутации *BRAFV600E* ассоциировано с более низкой ВБП в сравнении с химерным транскриптом *KIAA1549::BRAF* ( $p=0,03$ ). У пациентов с полушарной локализацией опухоли негативное прогностическое значение мутации *BRAFV600E* и случаи злокачественной трансформации опухоли выявлены только для пациентов с ПКА с делецией *CDKN2A/B* ( $p=0,077$ ). При опухолях ХСО не выявлено различий в показателях ВБП у пациентов с *BRAFV600E* и *KIAA1549::BRAF*. Редкие генетические варианты ГНСЗ с перестройками генов *NTRK/ALK/ROS1*, выявляемые в 3,5%, имеют благоприятный прогноз – 2-летняя ВБП – 90%, а мутация H3K27M (2,0% случаев) свидетельствует о крайне агрессивном течении заболевания – 2-летняя ВБП 29% (8,9-92%),  $p=0,001$ .

3. 3-летняя ВБП на стандартной химиотерапии первой линии для всей когорты пациентов с ГНСЗ составила 42%, самая низкая ВБП была у пациентов с инфантильными ГНСЗ ХСО - 28%. 3-летняя ВБП на лучевой терапии составила 48%.

4. На основании клинических и молекулярно-генетических факторов риска разработана схема стратификации, согласно которой выделены 4 группы риска: низкий, промежуточный, высокий и сверхвысокий. 3 - летняя ВБП в этих группах составила 91%, 65%, 27%, 17%, соответственно.

5. 3-летняя ВБП у пациентов с ГНСЗ с мутацией *BRAFV600E* на фоне комбинированной терапии *BRAF* и *MEK* ингибиторами (дабрафенибом и траметинибом) вне зависимости от линии терапии составила 85%. Частота объективных ответов была 65%. Частота развития серьезных НЯ не превышала 16%.

6. 3-летняя ВБП у пациентов с ГНСЗ с химерным геном *KIAA1549::BRAF* на фоне монотерапии *MEK* ингибитором траметинибом вне зависимости от линии терапии составила 43%. Частота объективных ответов была 42%. Частота развития серьезных НЯ составила 34%.

7. При сравнении показателей ВБП на фоне комбинированной таргетной терапии (дабрафениб и траметиниб) и стандартной терапии в первой линии у пациентов с *BRAFV600E*-позитивными ГНСЗ было показано преимущество таргетной терапии. 3 - летняя ВБП на комбинированной таргетной терапии

составила 83%, на химиотерапии (карбоплатин и винкристин) – 54% ( $p=0,042$ ), на лучевой терапии – 22% ( $p=0,002$ ).

8. 3-летняя ВБП на монотерапии траметинибом в первой линии была 67%, на химиотерапии – 40% ( $p=0,037$ ). Назначение монотерапии траметинибом во второй линии оказалось более эффективным по сравнению с химиотерапией. 3-летняя ВБП на монотерапии траметинибом во второй линии составила 50%, на химиотерапии – 27% ( $p=0,019$ ).

9. Назначение таргетной терапии у пациентов с инфантильными ГНСЗ хиазмально-селлярной области с абберациями гена *BRAF* позволяет достичь высоких показателей ОВ – 5-летняя ОВ составила 100%.

10. Инфантильные полушарные глиомы – морфологически и рентгенологически гетерогенная группа опухолей, выявляемая у детей раннего возраста (преимущественно до 2 лет). У всех пациентов с инфантильными полушарными глиомами выявлены перестройки генов *NTRK/ALK/ROS1*, являющиеся одновременно диагностическим критерием и мишенью для таргетной терапии. Однолетняя ВБП у этих пациентов на стандартной химиотерапии составила 40%.

11. ПКА 3-ей степени злокачественности – опухоли преимущественно полушарной локализации, выявляемые в большинстве случаев у детей старшего возраста и характеризующиеся сочетанием мутации *BRAFV600E* и делецией *CDKN2A/B*, реже сочетанием перестроек генов рецепторных тирозинкиназ и делецией *CDKN2A/B*. 2-летняя ВБП на лучевой терапии у этих пациентов составила 31%. Назначение комбинированной терапии *BRAF* и МЕК ингибиторами пациентам с *BRAF*-позитивными ПКА 3-ей степени злокачественности позволяет добиться 2-летней ВБП 57%.

12. Таргетная терапия *NTRK/ROS1/ALK/MET*-ингибиторами у пациентов с редкими ГВСЗ приводит к быстрому ответу, однако у пациентов с *ROS1*-позитивными ГВСЗ в короткие сроки развивается резистентность. Медиана времени до развития резистентности составила 8 месяцев. В то время как у пациентов с *NTRK*-позитивными опухолями случаев развития резистентности не отмечено, медиана длительности ответа 10,5 месяцев.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ГНСЗ необходимо проведение молекулярно-генетического исследования ткани опухоли согласно разработанному алгоритму с целью стратификации на группы риска и поиска мишеней для таргетной терапии. В случае высокого риска послеоперационных осложнений, объем операции может быть ограничен биопсией для ГНСЗ срединных локализаций.

2. Пациентам с ГНСЗ мозжечка и полушарий головного мозга после радикального удаления опухоли возможно динамическое наблюдение.

3. Назначение таргетной терапии (комбинированная терапия *BRAF* и МЕК ингибиторами, монотерапия МЕК ингибиторами) особенно актуально у пациентов с ГНСЗ группы высокого риска и может быть рассмотрено в первой линии терапии.

4. Пациентам группы ГНСЗ сверхвысокого риска (НЗК27М-позитивные глиомы ствола головного мозга и таламуса) рекомендована смена диагноза на диффузную срединную глиому, проведение лучевой терапии и поиск новых эффективных терапевтических опций (в рамках включения в клинические протоколы).

5. Всем пациентам с инфантильными полушарными глиомами, а также с *BRAF*- негативными плеоморфными ксантоастроцитомами и диффузными ГВСЗ показано молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли с целью поиска перестроек генов рецепторных тирозинкиназ, которые являются мишенями для таргетной терапии, назначение которой может быть эффективной терапевтической опцией.

6. Учитывая уникальный профиль токсичности и риск развития серьезных нежелательных явлений, инициация таргетной терапии должна проводиться в центрах, имеющих опыт назначения данных препаратов с целью тщательного мониторинга токсичности. При последующем продолжении терапии в амбулаторных условиях критически важно соблюдение сроков и объема мониторинга токсичности таргетной терапии.

7. При развитии прогрессии заболевания на фоне отмены таргетной терапии *BRAF* и *MEK* ингибиторами у пациентов с ГНСЗ, возможно возобновление терапии теми же препаратами. При развитии прогрессии заболевания на терапии *BRAF* и *MEK* возможно назначение препаратов нового поколения. Назначение лучевой терапии может быть рассмотрено пациентам с ГНСЗ старшего возраста в случае неэффективности предшествующих линий химиотерапии и таргетной терапии.

8. Всем пациентам с редкими ГВСЗ при развитии ПБ на таргетной терапии *NTRK/ALK/ROS1* ингибиторами показано проведение повторных операций и молекулярно-генетических исследований ткани опухоли с целью выявления механизмов резистентности и подбора терапии, позволяющей преодолеть резистентность.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Валиахметова Э. Ф. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии / Э.Ф. Валиахметова, О.И. Быданов, С.К. Горельшев, Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, Н.А. Мазеркина, Ю.Ю. Трунин, С.В. Чулкова, Н.В. Грищенко, А.В. Егорова, **Л.И. Папуша**, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18. – №. 1. – С. 62-72.

2. Зайцева М. А. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей / М.А. Зайцева, Л.А. Ясько, **Л.И. Папуша**, А.Е. Друй. //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18. – №. 4. – С. 109-117.

3. Папуша Л. И. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения и возможности терапии / **Л.И. Папуша**, Э.Ф. Валиахметова, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, К.А. Воронин, М.А. Зайцева, Е.А. Сальникова, Е.В. Райкина, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 58-65.

4. Валиахметова Э. Ф. Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей / Э. Ф. Валиахметова, Л. А. Ясько, **Л. И. Папуша**, А. Е. Друй, А. И. Карачунский //Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6. – №. 2. – С. 28-41.
5. Зайцева М. А. Анализ генетических aberrаций в глиомах высокой степени злокачественности у детей / М. А. Зайцева, А. П. Шехтман, **Л. И. Папуша**, Э. Ф. Валиахметова, Л. А. Ясько, А. Е. Друй //Успехи молекулярной онкологии. – 2020. – Т. 7. – №. 3. – С. 37-47.
6. Кумирова Э. В. Врожденные опухоли центральной нервной системы. Обзор литературы и собственный опыт / Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, Е.А. Сальникова, Л.А. Хачатрян, Г.В. Терещенко, А.В. Пшонкин, А.Е. Самарин, И.Д. Бородина, В.В. Емцова, **Л.И. Папуша**, Ж.С. Супик, А.П. Эктова, И.Э. Гербек, А.И. Карачунский, А.Г. Румянцев //Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – №. 3. – С. 43-50.
7. Меришавян А. А. Случай пилоидной астроцитомы ствола головного мозга / А. А. Меришавян, **Л. И. Папуша**, Э. Ф. Валиахметова, А. Е. Друй, Л. А. Ясько, В. В. Бриллиантова, А. В. Артемов, А. И. Карачунский //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 120-124.
8. Валиахметова Э. Ф. Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия / Э. Ф. Валиахметова, Н. А. Мазеркина, **Л. И. Папуша**, О. И. Быданов, Е. М. Тарасова, О. А. Медведева, Н. К. Серова, Л. А. Лазарева, Л. В. Шишкина, Ю. Ю. Трунин, Г. А. Новичкова, С. К. Горельшев, А. И. Карачунский //Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 34-45.
9. Папуша Л. И. Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации / **Л.И. Папуша**, Е.А. Сальникова, А.В. Панферова, М.А. Зайцева, И.Г. Вилесова, А.А. Меришавян, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – №. 3. – С. 68-73.
10. Валиахметова Э. Ф. Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль у детей: МРТ и молекулярно-генетические характеристики, клинические особенности и исход заболевания. Описание 4 клинических случаев / Э. Ф. Валиахметова, **Л. И. Папуша**, А. В. Артёмов, Г. В. Терещенко, Е. А. Сальникова, Л. А. Ясько, А. Е. Друй, А. П. Шехтман, Г. А. Новичкова, А. И. Карачунский //Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 42-55.
11. Папуша Л. И. Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / **Л.И. Папуша**, М.А. Зайцева, А.В. Панферова, Э.Ф. Валиахметова, К.А. Воронин, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – №. 1. – С. 12-18.
12. Папуша Л. И. Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с диэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии / **Л.И. Папуша**, А.А. Меришавян, М.А. Зайцева, В.А. Дегтярев, Ю.А. Алымова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – №. 4. – С. 118-123.
13. Рыжова М. В. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии / М. В. Рыжова, Л. В. Ольхова, Л. В. Шишкина, А. В. Голанов, О. Г. Желудкова, Э. В. Кумирова, А. Н. Кисляков, Д. А. Скобеев, М. Б. Белогурова, Ю. В. Диникина, Ю. М. Забродская, В. А. Григоренко, А. Е. Друй, **Л. И. Папуша** //Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2023. – Т. 10. – №. 2. – С. 71-76.
14. Новичкова Г.А. Инновационные технологии в детской нейроонкологии / Папуша Л.И., Друй А.Е. // Вестник РАМН. – 2023. - Т. 78. - № 5. -С. 483–491
15. Белогурова М.Б. Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (г. Санкт-Петербург, 31 марта 2023 г., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) / М.Б. Белогурова, К.Ф. Бойко, Н.А. Воробьев, В.А. Григоренко, Р.В. Грозов, Ю.В. Диникова, А.Е. Друй, О.Г. Желудкова, Ю.М. Забродская, И.В. Казашев, А.В. Ким, К.И. Киргизов, С.А. Кулева, Э.В.

Кумирова, Ю.М. Мареева, Д.А. Моргачева, **Л.И. Папуша**, Г.Г. Радулеску, М.В. Рыжова, А.В. Смирнова, А.Ю. Смирнова, А.З. Столпнер // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2023;10(2):107-111.

16. Папуша Л. И. Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга у детей: стратификация на группы риска и оценка эффективности таргетной терапии / **Л. И. Папуша**, А. Е. Друй, Е. А. Сальникова, А. А. Меришавян, А. В. Санакоева, А. В. Артемов, И. Н. Касич, И. Г. Вилесова, А. Н. Флегонтов, А. В. Процветкина, А. В. Нечеснюк, В. В. Горностаев, А. В. Пшонкин, П. В. Андреев, Е. Н. Гришина, И. В. Доронина, Ж. Х. Кумыкова, В. Б. Махонин, М. В. Мушинская, О. А. Побережная, И. В. Безъязычная, А. И. Карачунский, Г. А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – №. 3. – С. 14-23.

17. Fangusaro J. Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group / J. Fangusaro, O. Witt, P. Hernáiz Driever, A. K. Bag, P. de Blank, N. Kadom, L. Kilburn, R. M. Lober, N. J. Robison, M. J. Fisher, R. J. Packer, T. Y. Poussaint, **L. Papusha**, S. Avula, A. A. Brandes, E. Bouffet, D. Bowers, A. Artemov, M. Chintagumpala, D. Zurakowski, M. van den Bent, B. Bison, K. W. Yeom, W. Taal, K. E. Warren // The lancet oncology. – 2020. – Т. 21. – №. 6. – С. e305-e316.

18. Papusha L. The experience of successful treatment of ETV6-NTRK3-positive infant glioblastoma with entrectinib / **L. Papusha**, M. Zaytseva, A. Druy, A. Valiakhmetova, L. Yasko, E. Salnikova, A. Shekhtman, A. Karachunsky, A. Maschan, E.I. Hwang, G. Novichkova, R.J. Packer // Neuro-Oncology Advances. – 2021. – Т. 3. – №. 1. – С. vdab022.

19. Papusha L. Two clinically distinct cases of infant hemispheric glioma carrying ZCCHC8: ROS1 fusion and responding to entrectinib / **L. Papusha**, M. Zaytseva, A. Panferova, A. Druy, A. Valiakhmetova, A. Artemov, E. Salnikova, A. Kislyakov, E. Imyanitov, A. Karachunsky, A. Maschan, E.I. Hwang, G. Novichkova, R.J. Packer // Neuro-oncology. – 2022. – Т. 24. – №. 6. – С. 1029-1031.

20. Bouffet E. et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations / E. Bouffet, J.R. Hansford, M.L. Garrè, J. Hara, A. Plant-Fox, I. Aerts, F. Locatelli, J. van der Lugt, **L. Papusha**, F. Sahm, U. Tabori, K.J. Cohen, R.J. Packer, O. Witt, L. Sandalic, A.B. Pereira da Silva, M. Russo, D.R. Hargrave // New England Journal of Medicine. – 2023. – Т. 389. – №. 12. – С. 1108-1120.

21. Papusha L. Infant hemispheric glioma: clinical and molecular characteristics and results of targeted therapy / **L. Papusha**, A. Druy, M. Zaytseva, E. Salnikova, A. Panferova, A. Samarin, G. Novichkova, E. Hwang, R. Packer // Neuro-Oncology. – 2023. – Т. 25. – №. Suppl 1. – С. i41.

22. Zaytseva M. Supratentorial tumor resembling anaplastic ependymoma in an adolescent / M. Zaytseva, **L. Papusha**, A. Panferova, A. Valiakhmetova, A. Shekhtman, S. Obydenyi, I. Kireev, G. Novichkova, A. Druy // Brain Pathology. – 2023. – Т. 33. – №. 2. – С. e13137.

23. Papusha L. Midline Low-Grade Gliomas of Early Childhood: Focus on Targeted Therapies / **L. Papusha**, M. Zaytseva, A. Panferova, E. Salnikova, A. Samarin, I. Vilesova, K. Voronin, A. Protsvetkina, S. Podlipaeva, I. Zakharov, N. Usman, E. Hwang, A. Karachunskiy, R.J. Packer, G. Novichkova, A. Druy // JCO Precision Oncology. – 2024. – Т. 8. – С. e2300590.

24. Papusha L. Cabozantinib in children with recurrent diffuse gliomas / **L. Papusha**, M. Zaytseva, M. Senchenko, A. Sanakoeva, A. Panferova, T. Sharanda, I. Vilesova, A. Tarakanova, E. Salnikova, N. Usman, A. Artemov, A. Karachunskiy, A. Maschan, E. Hwang, R.J. Packer, G. Novichkova, A. Druy // Pediatric blood & cancer. – 2024. – Т. 71. – №. 9. – С. e31149.

25. Zaytseva M. Methodological challenges of digital PCR detection of the histone H3 K27M somatic variant in cerebrospinal fluid / M. Zaytseva, N. Usman, E. Salnikova, A. Sanakoeva, A. Valiakhmetova, A. Chervova, **L. Papusha**, G. Novichkova, A. Druy // Pathology and Oncology Research. – 2022. – Т. 28. – С. 1610024.

26. Papusha L. Targeted therapy of pediatric high grade gliomas / **L. Papusha**, A. Druy, E. Salnikova, M. Zaytseva, A. Panferova, I. Vilesova, A. Flegontov, I. Kasich, A. Merishavyan, A. Sysoev, V. Degtyarev, M. Koldasheva, A. Sanakoeva, A. Artemov, A. Prosvetkina, A. Karachunskiy, E. Hwang, R. Packer, G. Novichkova // Neuro-Oncology. – 2024. – Т. 26. – №. Suppl 4. – С. 0.

27. Panferova A. *TEAD1::NCOA2* fusion driver in primary central nervous system malignancy: case report / A. Panferova, M. Senchenko, M. Zaytseva, Y. Rasskazova, R. Abasov, A. Tarakanova, N. Usman, **L. Papusha**, A. Druy // *Acta Neuropathologica*. – 2025. – Т. 149. – №. 1. – С. 15.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
 БЧО – большой частичный ответ  
 ВБП – выживаемость без прогрессии  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ГВСЗ – глиомы высокой степени злокачественности  
 ГГ – ганглиоглиома  
 ГНСЗ – глиомы низкой степени злокачественности  
 ДА – диффузная астроцитома  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДИА – десмопластическая инфантильная астроцитома  
 ДИГ - десмопластическая инфантильная ганглиоглиома  
 ДНЭО - дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль  
 ДК – диэнцефальная кахексия  
 ДЛГО – диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль  
 ИПГ – инфантильная полушарная глиома  
 КУ – контрастное усиление  
 ЛТ – лучевая терапия  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 МЧО – малый частичный ответ  
 НЯ – нежелательные явления  
 ОВ – общая выживаемость  
 ПА – пилоцитарная астроцитома  
 ПБ – прогрессия болезни  
 ПКА – плеоморфная ксантоастроцитома  
 ПНЭОМ – полиморфная нейроэпителиальная опухоль молодых  
 ПО – полный ответ  
 ПУ – полное удаление опухоли  
 РОД – разовая очаговая доза  
 РТК – рецепторные тирозинкиназы  
 СБ – стабилизация болезни  
 СОД – суммарная очаговая доза  
 ХСО – хиазмально-селлярная область  
 ХТ – химиотерапия  
 ЦНС – центральная нервная система  
 ЧО – частичный ответ  
 ЧОО – частота объективного ответа  
 ЧУ – частичное удаление опухоли