

## 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)

**Для цитирования:** 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). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):107–11.

**Resolution of the Scientific and Practical Conference with international participation “Targeted and immunotherapy of tumors of the central nervous system in children” (St. Petersburg, March 31, 2023, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia)**

**For citation:** Resolution of the Scientific and Practical Conference with international participation “Targeted and immunotherapy of tumors of the central nervous system in children” (St. Petersburg, March 31, 2023, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):107–11.

31 марта 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (далее — Конференция). Организаторы мероприятия: НЦМУ «Центр персонализированной медицины» при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Российское общество детских онкологов и гематологов (далее — РОДОГ).

Участниками Конференции стали ведущие специалисты в области нейроонкологии у детей (руководители центров диагностики и лечения на базе федеральных и субъектов центров, главные детские внештатные специалисты онкологи Санкт-Петербурга и Ленинградской области). Цель мероприятия — улучшение результатов лечения детей со злокачественными новообразованиями (далее — ЗНО) центральной нервной системы (далее — ЦНС), формирование персонифицированного подхода.

### Врачи-эксперты — участники Конференции:

**М.Б. Белогурова** — д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова;

**К.Ф. Бойко** — врач-детский онколог, заведующий отделением общей онкологии и химиотерапии онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина;

**Н.А. Воробьев** — к.м.н., врач-онколог, врач-радиолог, заведующий отделением протонной лучевой терапии онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина;

**В.А. Григоренко** — врач-радиотерапевт, заведующий радиотерапевтическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Р.В. Грозов** — к.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомической лабораторией лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

**Ю.В. Диникина** — к.м.н., врач-детский онколог, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

**А.Е. Друй** — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

**О.Г. Желудкова** — д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ;

**Ю.М. Забродская** — д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

**И.В. Казанцев** — к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОИТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

**А.В. Ким** — д.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии для детей № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

**К.И. Киргизов** — к.м.н., врач-детский онколог, заместитель директора НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**С.А. Кулева** — д.м.н., профессор, врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

**Э.В. Кумирова** — д.м.н., профессор, врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»;

**Ю.М. Мареева** — врач-детский онколог, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

**Д.А. Моргачева** — врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

**Л.И. Папуша** — к.м.н., врач-детский онколог, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

**Г.Г. Радулеску** — врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова;

**М.В. Рыжова** — д.м.н., врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

**А.В. Смирнова** — врач-рентгенолог отделения МРТ онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина;

**А.Ю. Смирнова** — врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

**А.З. Столпнер** — председатель правления ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина.

Конференция была проведена в гибридном формате с участием более 200 слушателей из субъектов Российской Федерации (врачей-детских онкологов, нейрохирургов, морфологов, специалистов молекулярно-генетической диагностики, рентгенологов, лучевых терапевтов, педиатров).

Заслушано 17 выступлений, посвященных наиболее значимым и нерешенным вопросам использования современных диагностических и терапевтических методов в клинической практике.

Специалистами были рассмотрены вопросы диагностики синдромов предрасположенности к ЗНО ЦНС, а также лечебной тактики при их выявлении, были представлены особенности верификации данной группы заболеваний у детей с необходимостью применения комплексного подхода с включением морфологического, молекулярно-генетического тестирования. Также озвучены нерешенные вопросы в отношении финансирования и организации логистики при диагностике опухолей ЦНС у детей (в том числе с применением молекулярно-генетических методов).

Подробно обсуждены методы визуализации опухолей ЦНС у детей на различных этапах диагностики и лечения, при этом принципиальными вопросами являются использование современного оборудования и стандартных протоколов визуализации, контроль за толщиной срезов при исследовании головного и спинного мозга, последовательностью постконтрастных протоколов визуализации и возможностью выполнения исследований в условиях медикаментозной седации у детей раннего возраста.

В рамках дискуссии неоднократно подчеркивалась необходимость индивидуализации терапевтической

тактики в отношении каждого конкретного пациента в целях достижения максимальной эффективности терапии, снижения рисков ассоциированной ранней и отдаленной токсичности и повышения качества жизни больных и их семей. Эффективность применения таргетной и иммунотерапии при различных опухолях ЦНС у детей на основании международного опыта определяет необходимость включения ряда препаратов в клинические рекомендации (далее — КР) и стандарты лечения, в том числе в качестве первой линии терапии. Детально обсуждены особенности проведения лучевой терапии в детской нейроонкологии с определением очевидных преимуществ метода протонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС в аспектах снижения токсичности на окружающие ткани и органы.

**По результатам обсуждения участники Конференции единогласно приняли следующие положения.**

**Президиуму РОДОГ:**

Создать группу по детской нейроонкологии для регулярного и эффективного обсуждения актуальных вопросов диагностики, лечения, реабилитации детей с опухолями ЦНС.

Срок — ноябрь 2023 г. (Конгресс РОДОГ).

**Рабочей группе по опухолям ЦНС под эгидой РОДОГ:**

1. Разработать стандартные протоколы визуализации в детской нейроонкологии при первичной диагностике ЗНО ЦНС, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

2. Разработать стандартные рекомендации диагностики ЗНО ЦНС и синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям с включением панельного высокопроизводительного ДНК- и РНК-секвенирования (NGS, секвенирование нового поколения),

независимо от наличия регистрационных удостоверений, а также для определения мишеней для таргетной терапии (Приложение 1).

Срок — февраль 2024 г.

3. Подготовить обоснование, согласовать с главным внештатным детским специалистом онкологом-гематологом Минздрава России и направить в Министерство здравоохранения Российской Федерации следующие предложения:

- возможность применения метода метилирования ДНК у пациентов с труднодиагностируемыми случаями опухолей ЦНС, помимо гистологического и иммуногистохимического исследований, с учетом новой классификации ВОЗ 2021 г., учитывая необходимость применения расходного материала, оборудования и информационных ресурсов, не имеющих регистрации в России; а также определение источника финансирования и маршрутизации биологического материала.

Срок — декабрь 2023 г.

4. Составить, согласовать и утвердить график подготовки КР по диагностике и лечению ЗНО ЦНС.

Срок — декабрь 2023 г.

**Президиуму РОДОГ, главному внештатному детскому специалисту онкологу-гематологу Минздрава России:**

Контролировать выпуск и обновление КР по ЗНО ЦНС у детей.

**Организаторам Школы по детской нейроонкологии на базе «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (сентябрь 2023 г.):**

Внести в план мероприятия обсуждение проектов КР по ЗНО ЦНС у детей.

**Главным внештатным специалистам по профилю, руководителям стационаров и отделений, оказывающих специализированную помощь пациентам с опухолями ЦНС:**

1. Осуществлять контроль за следующими положениями:

а) окончательная верификация диагноза опухоли ЦНС у детей должна в обязательном порядке включать проведение референс-диагностики в одном из референсных центров Российской Федерации по профилю;

б) оказание медицинской помощи пациентам со ЗНО ЦНС должно проводиться в соответствии с КР и протоколами лечения;

в) в лечении рецидива ЗНО ЦНС у детей целесообразно принимать решение о хирургическом лечении мультидисциплинарным консилиумом;

г) применение таргетной и иммунотерапии осуществлять при наличии показаний к использованию — наличие мишени, рецидив, отсутствие стандартной терапии;

д) у пациентов с опухолями ЦНС детского возраста предпочтительно применение протонной лучевой терапии — при медуллобластоме, при краниоспинальном облучении других опухолей ЦНС, у пациентов младше 6 лет с любым гистологическим вариантом опухоли ЦНС любого объема, кроме диффузной срединной глиомы ствола мозга, при хордome ската любой локализации независимо от возраста, а также других гистологических вариантах опухолей ЦНС с благоприятным прогнозом;

е) доступность и своевременность реабилитационных мероприятий пациентам с опухолями ЦНС в период и после завершения противоопухолевой терапии.

Заместитель директора НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.

К.И. Киргизов

Главный научный сотрудник ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, д.м.н., профессор

О.Г. Желудкова

Заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», д.м.н., профессор

Э.В. Кумирова

Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ СПб КНПЦ СВП(о) им. Н.П. Напалкова, д.м.н., профессор

М.Б. Белогурова

Заведующая детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор

С.А. Кулева

Ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.

Л.И. Папуша

Заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, д.м.н.

М.В. Рыжова

Заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДООГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

И.В. Казанцев

Заведующий отделением протонной лучевой терапии онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина, к.м.н.

Н.А. Воробьев

Заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н.

Ю.В. Диникина

## Приложение 1.

### Молекулярно-генетическая диагностика опухолей центральной нервной системы у детей

Для диагностики и обоснования назначения лекарственной терапии пациентам с нейроонкологическими заболеваниями должны проводиться молекулярно-генетические исследования. Методы молекулярно-генетических исследований допускают использование расходных материалов и оборудования, не имеющих регистрации в Российской Федерации.

Проведение молекулярно-генетических исследований должно быть включено в критерии оценки качества оказанной медицинской помощи.

#### Перечень используемых в нейроонкологии молекулярно-генетических исследований:

1. Метилирование ДНК с использованием набора Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip kit на приборе Illumina NextSeq 550 и анализом результатов на платформе [molecularneuropathology.org](http://molecularneuropathology.org) с использованием версий v11b4/12.5 классификатора опухолей мозга.
2. Высокопроизводительное панельное ДНК-и РНК-секвенирование (NGS).
3. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.
4. Метилспецифическая полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.
5. Мультиплексная полимеразная цепная реакция.
6. Флуоресцентная гибридизация *in situ*.
7. Секвенирование по Сэнгеру.

**Показания к проведению метилирования ДНК:** наличие опухоли, подозрительной на следующие нозологии:

1. Диффузная астроцитома с нарушениями *MYB/MYBL*.
2. G-34 глиобластома.
3. Диффузная глиома высокой степени злокачественности педиатрического типа с диким типом *IDH* и *IDH*.
4. Полушарная глиома младенческого типа.
5. Глиома высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями.
6. Астробластома с нарушением *MNI*.
7. Ганглиоглиома (в сложных случаях).
8. Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитома (в сложных случаях).
9. Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (в сложных случаях).
10. Диффузная глионеурональная опухоль с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами.
11. Папиллярная глионеурональная опухоль (в сложных случаях).
12. Розеткоформирующая опухоль (в сложных случаях).

13. Диффузная лептоменингеальная глионеурональная опухоль.
14. Центральная нейрочитома (в сложных случаях).
15. Экстравентрикулярная нейрочитома (в сложных случаях).
16. Липонейрочитома мозжечка (в сложных случаях).
17. Эпендимомы задней черепной ямки группы А.
18. Эпендимомы задней черепной ямки группы В.
19. Миксопапиллярная эпендимома (в сложных случаях).
20. Субэпендимомы (в сложных случаях).
21. Медуллобластома группы WNT.
22. Медуллобластома группы SHH.
23. Медуллобластома ни WNT, ни SHH, группа 3.
24. Медуллобластома ни WNT, ни SHH, группа 4.
25. Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль (для диагностики сложных случаев и для определения прогностической молекулярной группы).
26. Эмбриональная опухоль с многоядными розетками.
27. Нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2*.
28. Опухоль ЦНС *BCOR* с внутренней тандемной дубликацией.
29. Опухоль паренхимы пинеальной железы промежуточной дифференцировки (в сложных случаях).
30. Папиллярная опухоль пинеальной области (в сложных случаях).
31. Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией *SMARCB1*.
32. Меланотическая злокачественная опухоль оболочек нерва (в сложных случаях).
33. Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (в сложных случаях).
34. Нейроэндокринная опухоль конечной нити (ранее называлась параганглиомой) (в сложных случаях).
35. Менингиома (в сложных случаях).
36. Интракраниальная саркома с мутацией *DICER1*.

**Объект исследования** — парафиновый блок или замороженная ткань.

Для оценки материала в парафиновом блоке необходимо наличие окрашенного гематоксилином и эозином гистологического препарата, изготовленного с данного блока.

Для оценки замороженного материала необходимо изготовление криостатного среза из замороженной ткани с последующей окраской гематоксилином и эозином.

**В заключении метилирования ДНК** должна содержаться информация о метилиционном классе опухоли (или оговорка, что метилиционный класс определить не удалось), количественных изменениях на хромосомах и статусе метилирования гена *MGMT*.



При возможности заключение метилирования ДНК должно быть встроено в интегрированный многослойный диагноз с указанием гистологического строения опухоли, степени злокачественности, всей полученной молекулярной информации с указанием методов исследования и локализации опухоли.

#### **Контроль качества исследования метилирования ДНК:**

1. Качественный и количественный контроль выделенной ДНК.
2. Контроль качества полученных данных в виде обезличенных IDAT файлов производится автоматически прибором с мечением образцов плохого качества.
3. Контроль качества метилиационного класса производится по индексу соответствия.
4. Использование позитивных и негативных контролей.
5. Проведение подтверждающих исследований.

В случае, если не удалось определить метилиационный класс и поставить диагноз, показано использование графического ресурса t-SNE/UMAP для кластеризации опухоли.

В случае, если не удалось определить метилиационный класс и поставить диагноз, показано проведение высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования (NGS) для возможного выявления ключевых повторяющихся мутаций и слияний генов.

#### **Показания к проведению высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования (NGS):**

1. Диагностический поиск ключевых повторяющихся мутаций;
2. Диагностический поиск ключевых слияний генов;
3. Поиск мишеней для таргетной терапии.

**Объект исследования для соматических альтераций** — парафиновый блок или замороженная ткань.

Для оценки материала в парафиновом блоке необходимо наличие окрашенного гематоксилином и эозином гистологического препарата, изготовленного с данного блока.

Для оценки замороженного материала необходимо изготовление криостатного среза из замороженной ткани с последующей окраской гематоксилином и эозином.

**Объект исследования для герминальных наследственных альтераций** — цельная венозная кровь в пробирке с EDTA в количестве до 4 мл.

**В заключении ДНК- и РНК-секвенирования** должна содержаться информация о панели исследуемых генов, программах, использованных для анализа данных, и выявленных находках/альтерациях.

При возможности ДНК- и РНК-секвенирование должно быть встроено в интегрированный многослойный диагноз с указанием гистологического строения опухоли, степени злокачественности, всей полученной молекулярной информации с указанием методов исследования и локализации опухоли.

#### **Контроль качества исследования ДНК- и РНК-секвенирования:**

1. Качественный и количественный контроль выделенной ДНК и РНК.
2. Контроль показателя целостности (степени деградации) ДНК и РНК.
3. Образцы с низкой концентрацией и высокой степенью деградации к дальнейшему NGS-исследованию не допускаются.
4. Контроль качества полученных библиотек с оценкой концентрации и длин библиотеки.
5. Контроль качества полученных данных после секвенирования (оценка среднего покрытия, минимального покрытия любого целевого региона, минимальное количество прочтений с мутацией и отсутствие непокрытых нуклеотидов в панели).
6. Использование позитивных и негативных контролей.
7. Проведение подтверждающих исследований.

Использование иммуногистохимического исследования и других молекулярных методов для выявления молекулярных альтераций:

1. Иммуногистохимическое исследование — мутантные протеины и слияния.
2. Флуоресцентная гибридизация *in situ* — количественные изменения, транслокации, слияния.
3. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени — точковые мутации, слияния генов.
4. Секвенирование по Сэнгеру — мутации генов, tandemные дубликации внутри экзонов.

#### **Маршрутизация материала**

Бандероль, содержащая упакованный хрупкий биоматериал (гистологические препараты, иммуногистохимические препараты, гистохимические препараты и парафиновые блоки от всех ранее проведенных операций) и клинические данные с указанием пола, возраста, локализации опухоли, отправляется для проведения гистологического, иммуногистохимического и молекулярного анализов с постановкой интегративного диагноза в следующие референс-центры (согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2020 г. № 1372 «Об организации функционирования референс-центров»):

1. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
2. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
6. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.