

На правах рукописи

Регентова Ольга Сергеевна

**ПОВТОРНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВОЗОБНОВЛЕНИИ РОСТА
ОПУХОЛЕЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Щербенко Олег Ильич

доктор медицинских наук Измайлов Тимур Раисович

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Даценко Павел Владимирович**, Московский научно- исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нейрорадиологии, заведующий отделением

- доктор медицинских наук, профессор **Белогурова Маргарита Борисовна**, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 30 » сентября 2019 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » августа 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Опухоли ствола головного мозга (ОСГМ) относятся к числу наиболее тяжелых онкологических заболеваний у детей. Удельный вес этой патологии среди всех новообразований ЦНС в детском и подростковом возрасте составляет от 10 до 15%, но, в то же время, она является причиной смерти около 40% всех детей, заболевших опухолями головного мозга (Ostrom Q.T. et al., 2014). Радикальное хирургическое лечение этих опухолей невозможно, так как они расположены близко к ядрам черепно-мозговых нервов и проводящим путям, находящимся в области ствола. Основными методами их лечения остаются лучевая и химиолучевая терапия. Оказались малоэффективными использование различных источников излучения, попытки модификации режимов и доз лучевой терапии, дополнения лучевой терапии адъювантной и консолидирующей химиотерапией (Negretti L. et al., 2011, Janssens G.O. et al., 2017, Zaghoul M.S. et al., 2014, Isa O. N. et al., 2014, Hu X. et al., 2016, Wolff J.E. et al., 2012, Fontanilla H.P. et al., 2012, Janssens G.O. et al., 2013, La Madrid A.M. et al., 2017, Freese C. et al., 2017, Lassaletta A. et al., 2018, Amsbaugh M.J. et al., 2019). Эффект был одинаков: у 60-80% больных удавалось достичь улучшения качества жизни за счет уменьшения выраженности неврологических нарушений. Однако, практически у всех пациентов в различные сроки после лечения опухоль возобновляет рост. Медиана стабилизации роста опухоли после такой терапии составляет 6 месяцев, а медиана продолжительности жизни (МПЖ) не превышает 12 месяцев (Veldhuijzen van Zanten S.E. et al., 2016). Поиск наиболее рациональных и эффективных вариантов оказания помощи таким детям определяет актуальность исследования. Одним из вариантов помощи представляется проведение повторной лучевой или химиолучевой терапии, чему посвящены немногочисленные работы, основанные на небольшом числе наблюдений (Щербенко О.И. и соавт., 2014, Wolff J.E. et al., Fontanilla

H.P. et al., 2012, Janssens GO et al., 2017, La Madrid A. M. et al., 2017, Freese C et al., 2017, Lassaletta A., et al., 2018, Amsbaugh M.J. et al., 2019). Однако, до сих пор не сформулированы показания и противопоказания к повторному облучению, не определены допустимые границы предельных доз и оптимальные варианты фракционирования.

Наш опыт и данные литературы свидетельствуют, что дальнейший прогресс в радикальном лечении данной категории больных может быть обеспечен не столько развитием технических средств и приемов лучевой терапии, а в принципиально новых подходах, основанных на молекулярной структуре опухолей, по которой возможно обеспечить создание новых средств персонализированной и направленной (таргетной) терапии. Исследования такого рода при ОСГМ затруднены из-за сложности получения морфологического материала для генетической диагностики. Выполнение стереотактической биопсии пока не получило широкого распространения в силу ее сложностей и опасностей. Альтернативой этому методу является использование жидкостной биопсии, которая заключается в исследовании содержания маркеров опухоли в периферической крови. По данным литературы, при исследовании гистологического материала обнаруживается корреляция между наличием в крови мутаций в генах IDH 1-2, H3, ATRX, BRAF, TERT, метилированием промотера гена MGMT и течением глиальных опухолей (Lee A., et al., 2018, Mu L. 2017). Работ, посвященных изучению частоты встречаемости и роли этих маркеров с помощью жидкостной биопсии при ОСГМ в литературе нам пока не встретилось. Поэтому представилось актуальным параллельно с совершенствованием подходов к использованию лучевой терапии при ОСГМ, изучить частоту встречаемости мутаций в маркерных генах глиом IDH 1, H3F3A, BRAF и их динамику в процессе лечения в целях определения возможности их использования в планировании и индивидуализации лечения.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения опухолей ствола головного мозга у детей и подростков путем разработки алгоритма повторной лучевой терапии на основе клинико-рентгенологических и молекулярно-генетических факторов.

Задачи исследования

1. Оценить прогностическое значение ряда клинических и рентгенологических характеристик заболевания при первичном и повторном лечении детей и подростков больных ОСГМ для определения показаний к повторному лечению при возобновлении роста опухоли.

2. Изучить переносимость и результаты повторной радиотерапии у детей и подростков с продолженным ростом ОСГМ.

3. Изучить возможность использования метода цифровой капельной ПЦР по плазме периферической крови для диагностики и прогнозирования течения ОСГМ.

4. Разработать алгоритм повторного комплексного лечения детей с продолженным ростом ОСГМ с учетом состояния клинических и молекулярно-генетических параметров.

Научная новизна

Впервые изучено значение некоторых клинико-рентгенологических параметров для прогноза опухолей ствола головного мозга.

Оценена возможность и эффективность проведения повторной лучевой и химиолучевой терапии при возобновлении роста опухолей ствола мозга головного мозга у детей и подростков.

Впервые с помощью метода «жидкостной биопсии» исследовано наличие и динамика в крови у детей с глиальными опухолями головного мозга таких молекулярно-генетических маркеров как BRAF, H3F3A, IDH1.

Впервые предпринята попытка оценить прогностическую значимость данных маркеров в течении и исходе заболевания у детей с ОСГМ.

Впервые разработан алгоритм принятия решения о тактике лечения детей и подростков при возобновлении роста опухолей ствола головного мозга.

Практическая значимость работы

Разработан алгоритм определения показаний к повторному лучевому лечению детей и подростков при возобновлении роста ОСГМ;

Продемонстрирована возможность и информативность получения данных о молекулярно-генетических особенностях опухолей по плазме крови с помощью метода «жидкостной биопсии» и их использования в диагностике и раннем выявлении возобновления роста новообразований;

Положения, выносимые на защиту:

1. При возобновлении роста ОСГМ повторная лучевая терапия в режиме традиционного фракционирования в суммарных дозах до 45 Гр позволяет в большинстве случаев улучшить качество жизни больного и увеличить ее продолжительность без клинически значимого риска развития радиационных повреждений.

2. Молекулярно-генетические исследования методом цифровой капельной ПЦР позволяют с высокой достоверностью определять наличие мутантной ДНК опухоли в плазме периферической крови и могут быть использованы для диагностики, прогнозирования течения заболевания и оптимизации лечебной тактики при ОСГМ.

Апробация диссертационной работы

Основные положения работы доложены в устных докладах и материалах следующих конференций и конгрессов: Научно-практическая конференция РНЦРР с международным участием «Инновационные методы адьювантной и неоадьювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (Москва, ноябрь 2018г.); Научно-практическая конференция РНЦРР «Возможности лучевой терапии при возобновлении роста опухоли ствола головного мозга у детей» ФГБУ

«Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (Москва, февраль 2019г.); Международный съезд Siop Asia 2019 (Абу-Даби, апрель 2019г.); XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Молекулярно-биологические маркеры опухолей в онкологической клинике» (Москва, апрель 2019г.);

Апробация диссертации состоялась 15 апреля 2019 г. на совместном заседании научно-практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, протокол № 49. Работа рекомендована к защите по двум специальностям: 14.00.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия и 14.00.12 – онкология.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 5 - в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 125 стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя (117 источников: 4 отечественных и 113 зарубежных). Работа иллюстрирована 34 таблицами и 33 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

Данное исследование основано на ретроспективном анализе ближайших и отдаленных результатов диагностики и лечения 102 детей и подростков, получавших лечение в ФГБУ «РНЦРР» за период 1990-2018 г. г., катамнез которых был проанализирован вплоть до конца 2018 г. Вся популяция прослеженных пациентов разделена на две группы: группа 1 из 52 больных, которым лучевая или химиолучевая терапия проводилась только в виде одного курса, и группа 2 из 50 детей, которые были пролечены дважды: первично и повторно, через различные интервалы времени, при возобновлении роста опухоли. Первичная и повторная лучевая терапия проводились при помощи гаммаустановок и линейных ускорителей с использованием традиционного варианта фракционирования дозы по 1,8 Гр 5 дней в неделю до суммарных доз 54 Гр при первичном лечении и от 15 до 50 Гр при повторном. При первичном лечении лучевая терапия сочеталась с адьювантной химиотерапией у 48 больных. В качестве химиопрепаратов использовались темозоломид, винкристин, ломустин, фторафур, онкофер (чаще всего темозоломид). После первого курса 38 детей (37%) получали цикловую консолидирующую химиотерапию темозоломидом и всем выполнялись контрольные осмотры с МРТ-исследованиями с интервалами от 1 до 3-х месяцев. При подтверждении признаков возобновления роста опухоли 50 из обратившихся в клинику больных, при длительности ремиссии более 3-х месяцев и состоянии, оцененном по шкале Лански не менее чем в 40 баллов, применен повторный курс «спасающей» лучевой (у 22 больных) или химиолучевой (у 28) терапии. Методика лучевой терапии оставалась такой же, как и при первом курсе. Величина суммарных доз определялась в зависимости от длительности ремиссии, состояния больного и переносимости лечения. Оценивалась переносимость лечения, непосредственные результаты, показатели продолжительности жизни от начала первичного и повторного лечения. Результаты анализировались с

помощью пакета программ “Microsoft Excel”, “IBM SPSS Statistics” (20 версия), «StatSoft STATISTICA 8.0» и «STATA 20.0».

Молекулярно-генетические исследования заключались в определении мутаций в опухолеспецифических генах методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR) по плазме крови. На первом этапе методом цифрового ПЦР были проанализированы 11 образцов тканей опухоли, в которых ранее был проведен молекулярно-генетический анализ спектра соматических мутаций с применением секвенирования нового поколения (NGS). При этом было показано, что методы цифрового ПЦР и NGS дают полное совпадение результатов как в негативных, так и в позитивных по соматическим мутациям образцах.

На следующем этапе были исследованы образцы плазмы, полученной от пациентов, на наличие или отсутствие мутации генов BRAF (V600E), H3F3A (K27M) и IDH1 (R132H) и проанализирована частота встречаемости мутаций в исследованных группах. Всего методом цифровой ПЦР проанализировано 146 образцов плазмы периферической крови, полученных от 60 пациентов, из них у 31 был установлен диагноз ОСГМ и у 29 - другие глиальные опухоли головного мозга.

Результаты первичного и повторного лучевого и химиолучевого лечения

К концу курса лечения у 77 (76%) из 102 прослеженных и включенных в данный анализ пациентов достигнуто уменьшение выраженности или полная регрессия неврологических нарушений. Так, из 70% пациентов, имевших исходно неврологический статус по шкале Лански до 40 баллов, после проведенного лечения состояние без динамики сохранялось лишь у 4% пациентов. В первую очередь регрессировали бульбарные симптомы и признаки поражения длинного тракта: восстанавливалась подвижность мягкого неба, улучшалось глотание, уменьшалась степень выраженности вплоть до полного исчезновения двигательных нарушений в конечностях. Глазодвигательные нарушения восстанавливались заметно медленнее и у части больных сохранялись до конца жизни. По данным контрольных МРТ в

структуре и размерах опухолей отмечались изменения: у 21 ребенка (20%) по сравнению с исходными данными объем опухоли уменьшился, у остальных он существенно не изменялся. Накопление контраста в опухоли уменьшалось, в части случаев формировался кистозный компонент как проявление деструкции опухоли. Достигнутый положительный клинический эффект у большинства больных к моменту первого контрольного обследования сохранялся независимо от картины, получаемой при контрольной МРТ.

После периода ремиссии, длящейся от 3 до 48 месяцев, у 78 (76%) детей отмечалось нарастание неврологического дефицита. Это наблюдалось как у детей, не получавших консолидирующей терапии темозоломидом, так и на ее фоне. Для большинства больных возобновление роста опухоли имело фатальный характер и к моменту проведения анализа из 102 пролеченных детей в живых оставалось 24, их медиана продолжительности жизни составляет 29,6 месяцев. Умерло 78 детей при медиане продолжительности жизни 15,9 месяцев. На рис. 1 представлена кривая накопленной выживаемости для всей группы из 102 пролеченных больных

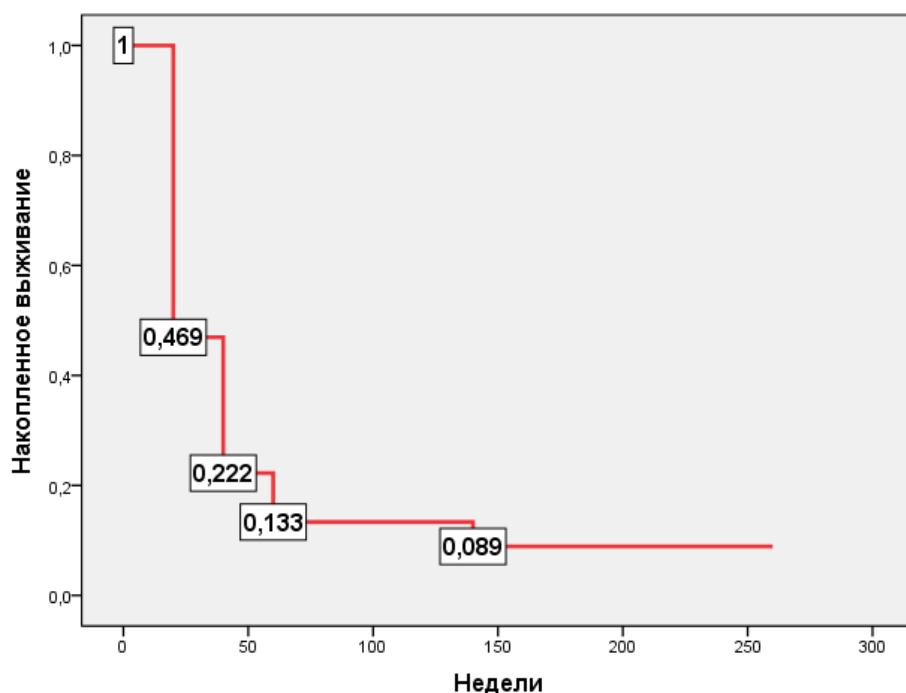


Рисунок 1 – График накопленной выживаемости 102 больных ОСГМ.

Показатель общей кумулятивной 6-и и 12-месячной выживаемости составил соответственно 47% и 22%. (95% ДИ 9,5-37,5мес.). Медиана продолжительности жизни для всей группы- 18,8 мес. Период более 2-х лет пережили 36 пациентов (35,3%).

Был проведен анализ влияния ряда клинических и рентгенологических параметров на прогноз заболевания. При этом установлено, что со статистически достоверной вероятностью (при $p < 0,05$) прогноз в плане продолжительности жизни был у детей, начавших лечение в возрасте до 3-х лет, при длительности анамнеза до начала лечения более 2-х месяцев, при отсутствии в опухоли на МРТ-изображении признаков деструкции. Достоверного влияния на показатели продолжительности жизни таких факторов, как пол ребенка, проведение адъювантной и консолидирующей химиотерапии при статистическом анализе не выявлено.

Из 102 прослеженных пациентов, обратившихся в РНЦРР, для повторного лечения было выбрано 50 детей, имевших длительность ремиссии более 2-х месяцев и находящихся в состоянии, оцениваемом по шкале Лански более чем в 40 баллов. При этом оценка состояния проводилась, при необходимости (наличии выраженных неврологических нарушений), после 3-5 дневной интенсивной терапии с применением дексаметазона и диуретиков. На рисунке 2 изображены сведения о суммарных дозах лучевой терапии, использованных при повторном лечении.

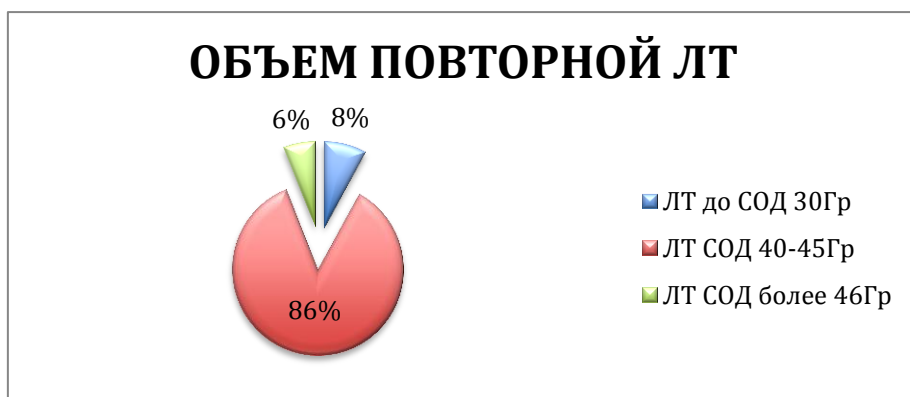


Рисунок 2 – Распределение больных гр. 2 в зависимости от суммарной дозы повторной лучевой терапии.

Переносимость повторного лечения в большинстве случаев была удовлетворительной, за исключением 3 больных, которые поступали в состоянии, близком к 40 баллам по шкале Лански, и имели на МРТ зоны деструкции в опухоли. Их лечение было прервано на суммарных дозах до 20 Гр. В результате повторного лечения из 35 детей, статус которых исходно оценивался в 40- 50 баллов, у 30 (85%) он улучшился, а в группу с исходным статусом 70-90 баллов, исходно представленную одним ребенком, включились дополнительно еще 10 детей и только у 5 больных состояние ухудшилось или не изменилось. Сравнительные кривые, отражающие кумулятивную выживаемость больных получивших один курс лечения и леченных повторно, представлены на рис. 3.

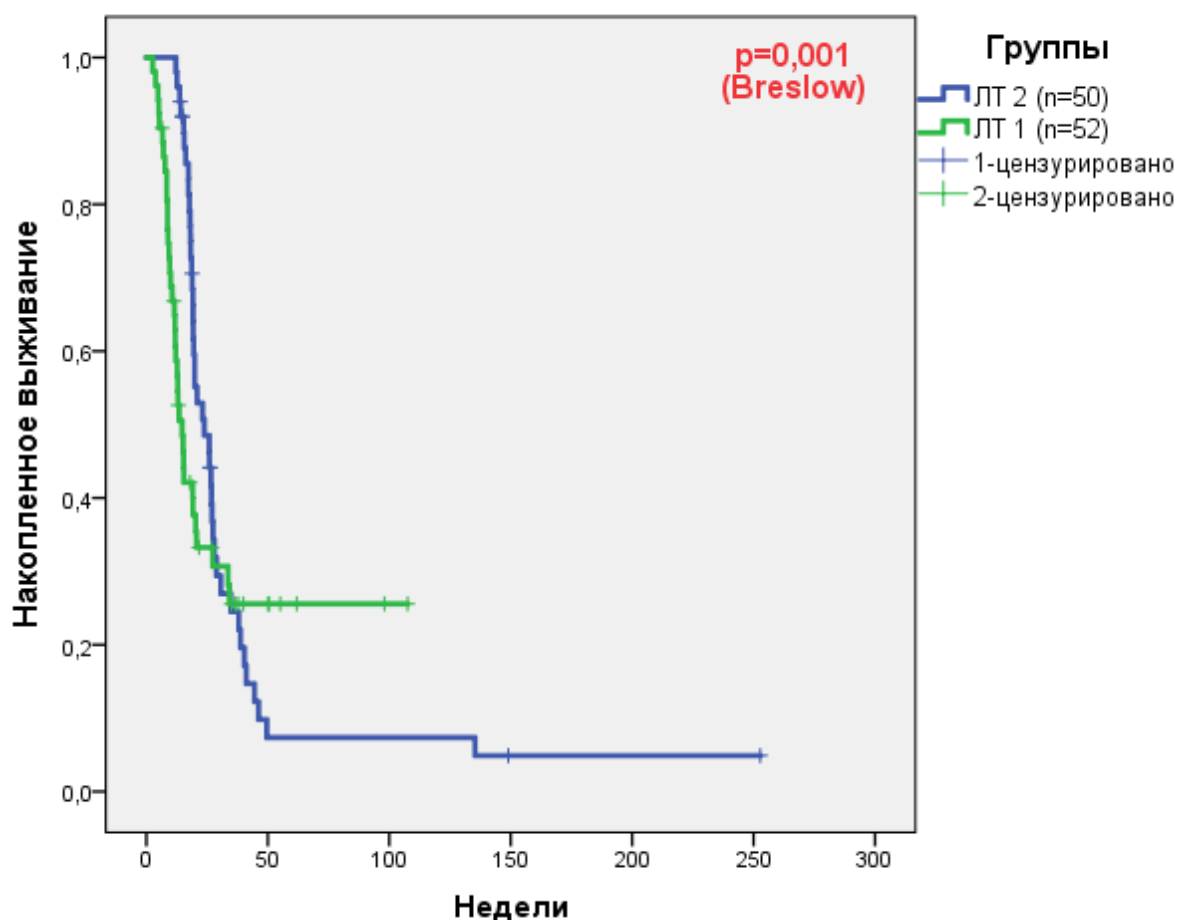


Рисунок 3 – Сравнение кумулятивной выживаемости больных ОСТМ в группах 1 и 2.

Как видно в срок до года показатели выживаемости больных, получивших один или два курса лечения, были одинаковы, в более поздние сроки явные и статистически достоверные преимущества ($p=0,001$) имелись в группе получивших повторное лечение. Медиана продолжительности жизни в группе больных, после одного курса лечения, составила 14,7 месяцев, в группе лечившихся повторно - 23,8 месяцев. Несомненно положительным также является факт улучшения качества жизни для большинства детей, с повторным курсом лечения.

При оценке зависимости показателей продолжительности жизни после повторного лечения от ряда клинических и рентгенологических параметров установлено, что статистически достоверное положительное значение имела длительность первой ремиссии, плотная, по данным МРТ, без признаков деструкции, структура опухоли и суммарная доза повторного облучения более 30 Гр. Такие факторы как выполнение шунтирующей операции, проведение адьювантной и консолидирующей химиотерапии не имели статистически значимого влияния на кумулятивные показатели продолжительности жизни. Обращает на себя внимание факт длительной (более 5 лет) продолжительности жизни двоих больных с морфологически подтвержденным возобновлением роста пилоидной астроцитомы, у которых повторное лечение в дозах 45 и 46 Гр проводилось через 3 и 4 года после первичного и они наблюдались со стабильной остаточной опухолью в состоянии ремиссии без тяжелых неврологических нарушений и признаков радионекроза в течение более 5 лет после повторного лечения.

Подводя итог анализу отдаленных результатов первичной и повторной лучевой терапии, можно сделать вывод, что лучевая терапия как метод первичного лечения, так и в качестве спасающего средства, для большинства больных ОСГМ являлась эффективным средством стабилизации процесса, но длительность достигаемого эффекта полностью зависела от степени агрессивности опухоли. Наиболее стойкий эффект удалось получить при

ОСГМ низкой степени злокачественности, косвенными признаками которых являлись: длительный первичный анамнез, плотная структура опухоли, длительная первая ремиссия. На представленном материале мы не получили убедительных доказательств существенного вклада в результаты лечения химиотерапии, но, поскольку в исследовании назначение химиопрепаратов не было рандомизированным, сделать окончательный вывод об их роли в лечении этого заболевания не представляется возможным.

Результаты молекулярно-генетических исследований

В результате молекулярно-генетических исследований обнаружено, что в группе ОСГМ достоверно выше количество всех исследованных вариантов мутантных генов по сравнению с опухолями, расположенными в других частях мозга: IDH1 58,1 и 20%, H3F3A 51,6 и 33,3%, BRAF 61,3 и 33,3% соответственно. Выявлена также зависимость частоты обнаружения мутантных генов от наличия или отсутствия возобновления роста опухоли: чем меньшей была частота этих мутаций, тем чаще диагностировался продолженный рост опухоли и наоборот.

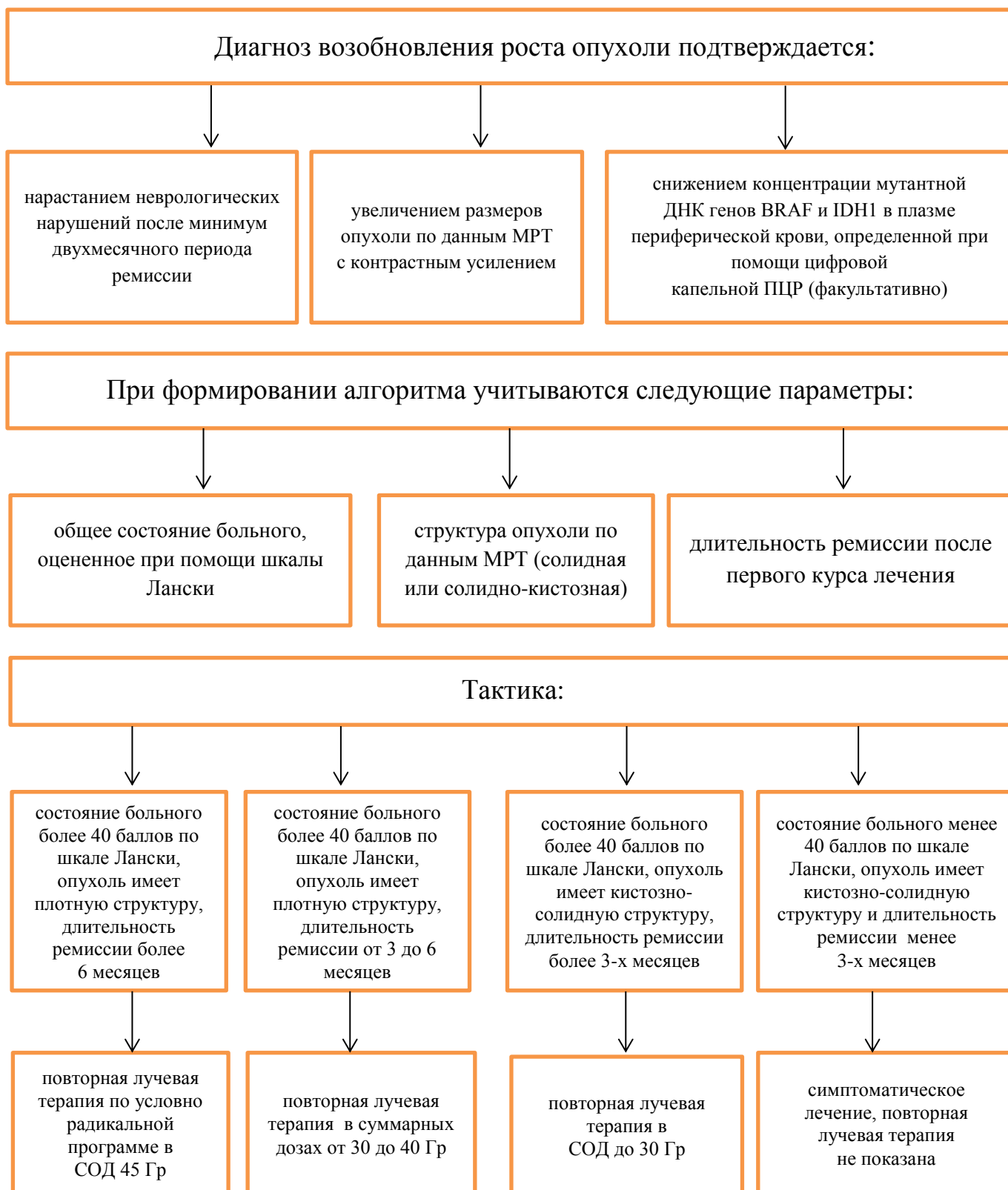
Обнаруженные отличия позволили предположить, что концентрация мутантной ДНК в периферической крови пациентов с ОСГМ может иметь диагностическое значение для прогноза рецидива у этих пациентов. Для проверки этого факта был проведен дискриминантный анализ. В качестве анализируемых переменных были использованы концентрации ДНК как в мутантных генах, так и генах дикого типа, а также их отношения. Всего 9 переменных. В качестве клинических показателей рассматривались размер опухоли, определяемый по данным МРТ исследования, и возраст пациентов. На основании проведенного анализа удалось найти эффективное решение по выделению групп с плохим и хорошим прогнозом по 4 показателям: возрасту пациента, концентрации мутантной ДНК генов IDH1 и H3F3A, а также отношению мутантной ДНК к ДНК гена дикого типа.

При исследовании динамики концентрации генов с мутантной ДНК и ДНК дикого типа до, в процессе и после курса лучевой терапии у пациентов ОСГМ установлено, что концентрация мутантных генов BRAF и IDH1 увеличивалась только в группе пациентов, имеющих положительный результат лучевой терапии или находящихся в ремиссии, тогда как в группе с возобновлением роста опухоли наблюдалось уменьшение концентрации мутантной ДНК этих генов.

Полученные результаты показывали, что исследование соматических мутаций в плазме крови методом цифрового ПЦР адекватно отражает мутационный спектр опухолевой ткани. Кроме того, этот метод незаменим в случаях, когда получение материала опухоли невозможно или связано с большими рисками для пациента (как это имеет место при опухолях ствола)

По результатам нашего исследования установлено, что возможности традиционной лучевой и химиолучевой терапии больных ОСГМ исчерпаны. Этот метод лечения позволяет временно затормозить рост опухоли и повысить качество жизни пациента, но не способствует полному излечению. Стойкость достигаемого эффекта главным образом зависит от степени агрессивности опухоли. Возобновление роста опухоли остается основной причиной фатальных исходов. В такой ситуации повторная лучевая терапия в суммарных дозах до 45Гр, назначенная с учетом конкретной клинической ситуации, установленных клинико-рентгенологических факторов прогноза и при адекватном сопроводительном лечении, может быть использована в качестве метода, позволяющего увеличить продолжительность жизни ребенка и улучшить ее качество без клинически значимого риска развития радиационных повреждений. Учитывая результаты, полученные в нашем исследовании, были сформулированы показания, противопоказания и объем проведения повторной лучевой терапии при возобновлении роста ОСГМ.

Алгоритм выработки тактики при возобновлении роста ОСГМ



** Примечание: При наличии выраженных неврологических нарушений окончательная оценка состояния проводится после трех-пятидневной симптоматической гормональной и дегидратационной терапии.*

Полученные результаты молекулярно-генетических исследований подтвердили не только сложность генетического спектра ОСГМ, но и реальную возможность его определения по плазме крови с помощью метода жидкостной биопсии. Выявленные закономерности содержания и динамики в процессе лечения мутировавших опухолеспецифических генов реально могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания и ранней диагностики рецидивов и начала противорецидивной терапии. Установленный полиморфизм генетических aberrаций при ОСГМ должен учитываться при проведении исследований по созданию методов таргетной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-рентгенологическими признаками более благоприятного прогноза при первичном лечении ОСГМ являются: возраст в момент начала лечения менее 3-х лет, длительность анамнеза более 2-х месяцев, плотная структура опухоли по данным МРТ, повышение в процессе лечения концентрации в плазме крови мутантных опухоле-специфических генов. При повторном лечении положительными прогностическими признаками являются длительность первой ремиссии более 6 месяцев, плотная, по данным МРТ, структура опухоли, выполнение частичного удаления опухоли при выявлении рецидива.

2. Повторная лучевая терапия в режиме традиционного фракционирования и в суммарных дозах от 30 до 45 Гр в комбинации с адекватным сопроводительным лечением хорошо переносится, в 90% случаев позволяет увеличить срок ремиссии при плотных опухолях и временно улучшить качество жизни при кистозно-солидных опухолях.

3. Анализ плазмы периферической крови методом цифровой (капельной) ПЦР выявил достоверно более высокую частоту мутаций в генах BRAF, H3F3, IDH1 у больных ОСГМ по сравнению с опухолями,

локализирующими в других частях мозга. На основании динамики уровней концентрации мутантной ДНК в процессе лечения возможно построить прогностическую модель предсказания рецидива опухоли после лучевой терапии с достоверностью 96%.

4. Разработанный алгоритм тактики при возобновлении роста ОСГМ позволяет индивидуализировать подходы к лечению данной категории больных и полнее использовать возможности современной лучевой терапии для повышения качества и увеличения продолжительности жизни больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возобновлении роста ОСГМ через 3 и более месяцев после первичного лечения необходимо рассмотреть вопрос о возможности повторной лучевой терапии как средства улучшения качества и увеличения продолжительности жизни больного.

2. Показания к повторной лучевой терапии и ее объем должны основываться на объективной оценке общего состояния больного, продолжительности первой ремиссии и характере изображения опухоли на МРТ с контрастным усилением.

3. При состоянии больного, оцениваемом по шкале Лански менее 40 баллов и длительности первой ремиссии более 3-х месяцев, решение вопроса о возможности повторной радиотерапии необходимо принимать после 3-5 дней интенсивной терапии кортикостероидами и диуретиками. При достижении положительного эффекта и переходе состояния больного на более высокий уровень по использованной шкале проведение повторного лечения оправдано.

4. Повторное лучевое лечение, как правило, проводится на фоне сопроводительной терапии дексаметазоном и диуретиками с определением

дозировок препаратов в соответствии с клинической картиной и возрастом больного.

5. Длительность первой ремиссии менее 3-х месяцев и отсутствие эффекта от 3-5 дневной интенсивной гормональной и противоотечной терапии свидетельствуют об отсутствии показаний к повторному лучевому лечению.

6. Исследование динамики количества мутантной ДНК генов BRAF и IDH1 с помощью метода «жидкостной биопсии» в плазме крови может быть использовано для прогнозирования течения ОСГМ, ранней диагностики возобновления роста и начала противорецидивного лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Щербенко, О. И. Редкий случай псевдотуморозного энцефаломиелимита, симулирующего неоперабельную опухоль ствола мозга / О. И. Щербенко, Н. И. Сергеев, О. С. Регентова // Вестник РНЦРР. – 2012. – № 4 (12).
2. Щербенко, О. И. Радиационный некроз головного мозга у больных, получавших лучевую терапию по поводу опухолей. Патологическая физиология, диагностика и лечение / О. И. Щербенко, О. С. Регентова // Вестник РНЦРР. – 2018. - №1 (18).
3. Регентова, О. С. Re-irradiation therapy for recurrent brain stem tumors in children and adolescents / О. С. Регентова, О. И. Щербенко // Int J. of Radiology & Radiation therapy. – 2018. – №4 (5). – P. 264-265.
4. Регентова, О. С. Опухоли ствола мозга у детей. Современное состояние проблемы / О. С. Регентова, О. И. Щербенко // Вестник РНЦРР. – 2018. – №1 (19). – С. 95-130.
5. Щербенко, О. И. Повторная лучевая терапия при рецидивах опухолей мозга / О. И. Щербенко, О. С. Регентова // Практическая онкология. – 2018. – №4 (19). – С. 429-443.

6. Регентова, О.С. Повторная лучевая терапия при рецидивах опухолей ствола мозга у детей / О. С. Регентова, Т. Р. Измайлов, О. И. Щербенко, А. Ю. Смыслов, А. В. Дыкина // Материалы Научно-практической конференции РНЦРР с международным участием «Инновационные методы адьювантной и неоадьювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей». – 2018. – г. Москва.
7. Регентова, О.С. Reirradiation and chemoradiotherapy of diffuse intrinsic brainstem gliomas (DIBG) in children and adolescents. Results and prognosis factors / О. С. Регентова, Т. Р. Измайлов, О. И. Щербенко, О. Г. Желудкова, Е. В. Аббасова, Н. И. Зелинская // Материалы конгресса SIOP ASIA. – 2019. – г. Абу-Даби.
8. Регентова, О. С Жидкостная биопсия как метод оптимизации и прогноза у пациентов с опухолями ствола головного мозга / О.С. Регентова, В. А. Солодкий, О. Г. Желудкова, Я. Ю. Киселева Я. Ю., Джикия Е. Л., Измайлов Т. Р., Щербенко О. И., Боженко В. К. //Материалы XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Симпозиум «молекулярно-биологические маркеры опухолей в онкологической клинике». – 2019г. – г. Москва.
9. Щербенко О. И., «Жидкая биопсия» при опухолях мозга: состояние проблемы» / О. И. Щербенко, Э. В. Кумирова, О. С. Регентова // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. №2, С. 61-67.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Гр – Грей, единица поглощённой дозы
ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛТ – лучевая терапия
МПЖ – Медиана продолжительности жизни
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ОСГМ – опухоль ствола головного мозга
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РОД – разовая очаговая доза
СОД – суммарная очаговая доза
ХТ – химиотерапия