



# Глиомы высокой степени злокачественности у детей

Что нужно знать родителям: от диагностики до лечения

ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ И БЛИЗКИХ

# Что такое глиомы высокой степени злокачественности?

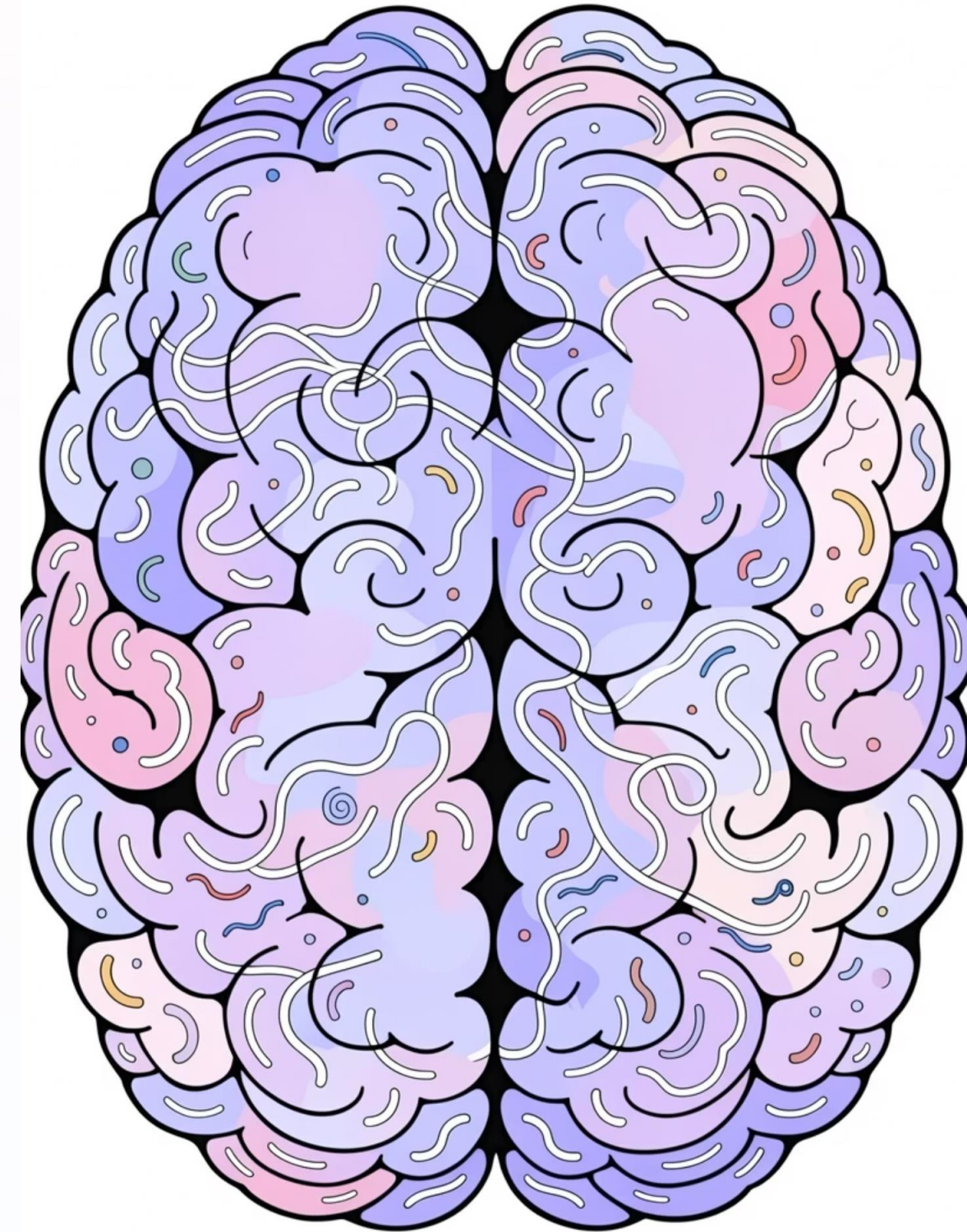
## HGG — High-Grade Glioma

Глиомы — опухоли из глиальных (вспомогательных) клеток нервной ткани. Высокая степень злокачественности означает, что опухолевые клетки сильно отличаются от нормальных, опухоль растёт быстро и агрессивно, и трудно поддаётся лечению.

## Статистика у детей

- Встречаются редко: 0,85 на 100 000 детей
- Составляют 8–12% всех опухолей ЦНС у детей
- Мальчики и девочки болеют примерно одинаково
- Разные типы встречаются в разных возрастах

📄 HGG у детей — это другое заболевание, чем глиобластома у взрослых. Подходы к лечению различаются.



# Почему появляется HGG?

В большинстве случаев — это случайная мутация в глиальных клетках. **Никто не виноват**, это не связано с образом жизни или действиями родителей.

## **Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1)**

Чаще вызывает глиомы низкой степени, но есть небольшой риск и HGG.

Наследственный синдром.

## **Синдром Ли-Фраумени**

Мутация в гене TP53. Повышает риск разных опухолей, включая HGG в молодом возрасте.

## **Синдром CMMRD**

Мутации в генах PMS2, MSH6, MLH1, MSH2. Высокий риск HGG. При этом синдроме показано генетическое консультирование всей семьи.

Если у ребёнка нет этих синдромов — опухоль возникла случайно. Это важно понять и принять.

# Нейроглия — строительные леса мозга

Нервная система состоит не только из нейронов, но и из **глиальных клеток** (нейроглии). Именно из них возникают HGG.



## Макроглия

Астроциты, олигодендроциты, эпендимоциты — поддерживают нейроны, защищают их и обеспечивают питание. HGG возникают чаще всего из астроцитов.



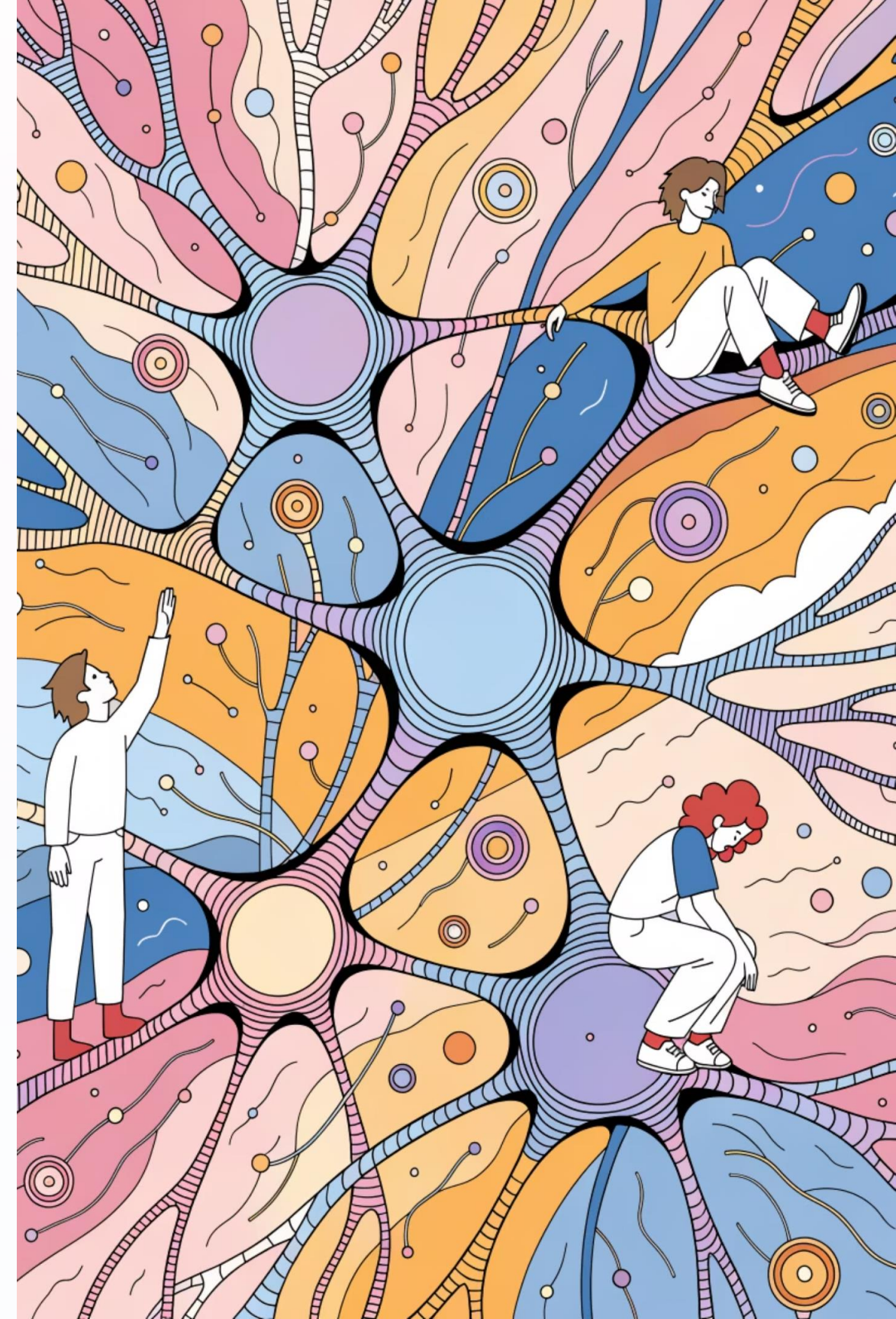
## Микроглия

Иммунные клетки мозга. При росте опухоли окружающая микроглия может помочь ей выживать, что усложняет лечение.



## Важное отличие от взрослых

У детей HGG почти никогда не возникают из доброкачественных глиом. Это сразу агрессивная опухоль — не переход из «лёгкой» формы.



# Где возникают НГГ и как распространяются?

## Локализация в мозге

НГГ могут возникнуть в любом отделе головного и спинного мозга.  
Ключевое деление — по расположению:

### Срединные

Таламус, ствол мозга,  
спинной мозг —  
труднодоступные области

### Полушарные

В полушариях головного  
мозга — чуть более  
доступны для операции

## Метастазирование

- На момент диагноза множественные очаги в мозге — редко, до 3% случаев
- В первые два года метастазы внутри мозга — у 21% пациентов
- За пределы ЦНС (в лёгкие, кости) метастазы **практически не встречаются**

📄 Болезнь в основном остаётся в мозге и может распространяться по ликворным путям внутри ЦНС.



## Симптомы: на что обратить внимание

Симптомы зависят от расположения и размера опухоли, а также от возраста ребёнка. Важная особенность НГГ — быстрое нарастание симптомов за недели или месяцы.

### Общие симптомы

Связаны с повышением внутричерепного давления: **головная боль** (особенно по утрам), **тошнота и рвота** (также чаще утром).

### Ствол мозга

Паралич мышц лица с одной стороны, нарушение глотания, слюнотечение, нарушение координации движений.

### Полушария

Судороги, нарушение речи и памяти, слабость в руках или ногах.

### Таламус

Нарушение чувствительности, слабость, проблемы с движением и равновесием.

📄 Быстрое ухудшение состояния — повод для срочного обращения к врачу и проведения МРТ.

# Теперь не просто «глиобластома»

Раньше все агрессивные глиомы называли «глиобластома». Благодаря генетическим исследованиям теперь выделяют разные подтипы HGG у детей — они по-разному себя ведут и требуют разного лечения.

## Диффузная срединная глиома H3 K27

Часто в стволе, таламусе, спинном мозге. Очень агрессивная. Включает DIPG.

## Диффузная полушарная глиома H3 G34


В полушариях, у подростков 17–19 лет. Чуть лучше прогноз, но всё ещё агрессивная.

## Педиатрическая HGG без мутаций H3/IDH

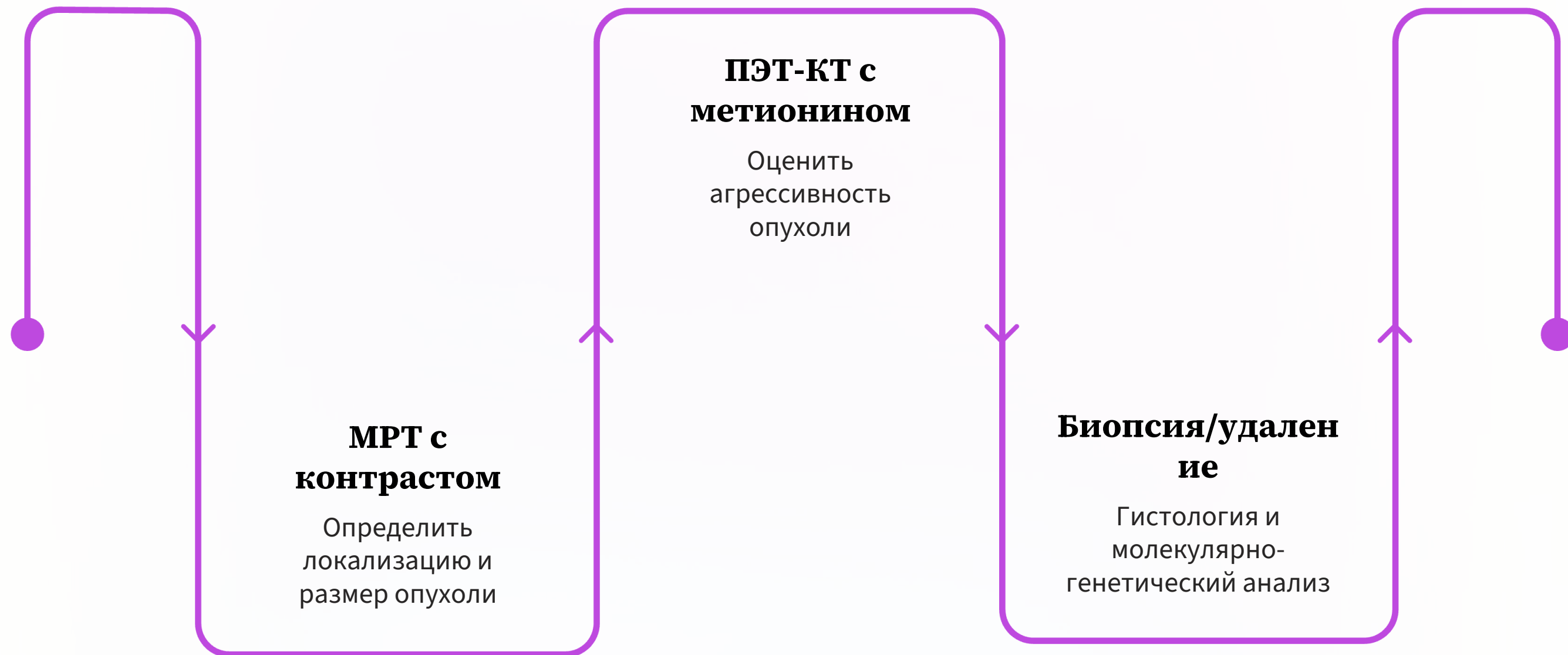
Гетерогенная группа. Разные молекулярные профили — требует детального анализа.

## Инфантильная полушарная глиома

У детей до года. Часто мутации NTRK, ALK, ROS1 — есть надежда на таргетную терапию.

 Термин «глиобластома» у детей больше не используется. Точное молекулярное название важно для выбора правильного лечения.

# Диагностика: три шага к точному диагнозу



Только после получения ткани опухоли можно точно установить её тип и подобрать лечение. В редких случаях — например, при диффузной глиоме ствола (DIPG) — биопсия невозможна, и диагноз ставят по клинической картине и МРТ.

# Молекулярно-генетическая диагностика

Около 50% всех HGG у детей имеют мутации в генах гистонов H3 — белков, вокруг которых намотана ДНК. Это меняет поведение опухоли и определяет прогноз.

1

## Мутация H3K27

Срединные структуры (ствол, таламус). Очень агрессивное течение, неблагоприятный прогноз.

2

## Мутация H3G34

Полушария мозга у подростков. Прогноз несколько лучше, но опухоль остаётся агрессивной.

3

## TP53, ATRX, PDGFRA

Другие мутации при разных подтипах. Влияют на чувствительность к терапии.

4

## NTRK, ALK, ROS1

У младенцев с инфантильными глиомами. Открывают возможности таргетной терапии.



ВАЖНО ПОНЯТЬ

# Прогноз: что говорит статистика

Статистика описывает большие группы людей. Она не может предсказать, как пойдёт болезнь именно у вашего ребёнка. Каждый случай уникален.

## Зависит от многих факторов

Возраст, расположение опухоли, молекулярные мутации, объём хирургического удаления — всё это влияет на прогноз.

## Медицина не стоит на месте

Даже при неблагоприятных факторах современная наука добивается успехов. Лечение постоянно совершенствуется, и новые методы появляются каждый год.

## Таргетная терапия меняет картину

Некоторые подтипы — особенно инфантильные полушарные глиомы с мутациями NTRK/ALK — могут хорошо отвечать на современные препараты.



# Хирургическое лечение

## Главные цели операции

Удалить максимально возможный объём опухоли безопасно (**тотальная резекция**) и получить ткань для гистологического и молекулярно-генетического исследования.

Полное удаление улучшает прогноз, но из-за диффузного роста и расположения рядом с важными структурами удаётся редко.

## Почему операция важна, но недостаточна

- HGG не имеет чёткой границы со здоровой тканью — диффузный рост
- Расположение рядом с жизненно важными зонами ограничивает хирурга
- После операции необходимы лучевая и лекарственная терапия

📄 Биопсия (взятие кусочка ткани) обязательна — без неё невозможно поставить точный диагноз.

# Когда операцию не проводят: DIPG

Диффузная внутренняя глиома моста (DIPG) — особый тип HGG, расположенный в стволе мозга. Из-за диффузного роста и расположения рядом с жизненно важными структурами её невозможно удалить хирургически.

01

## Стереотаксическая биопсия

В специализированных центрах проводят малоинвазивную биопсию, чтобы получить ткань и найти мутации для таргетной терапии.

03

## Лучевая терапия

Основной метод лечения DIPG — начинают с лучевой терапии как можно скорее после установки диагноза.

02

## Диагноз по МРТ

Если биопсия невозможна — диагноз ставят по характерной клинической картине и результатам МРТ.



# Повторные операции: если опухоль вернулась

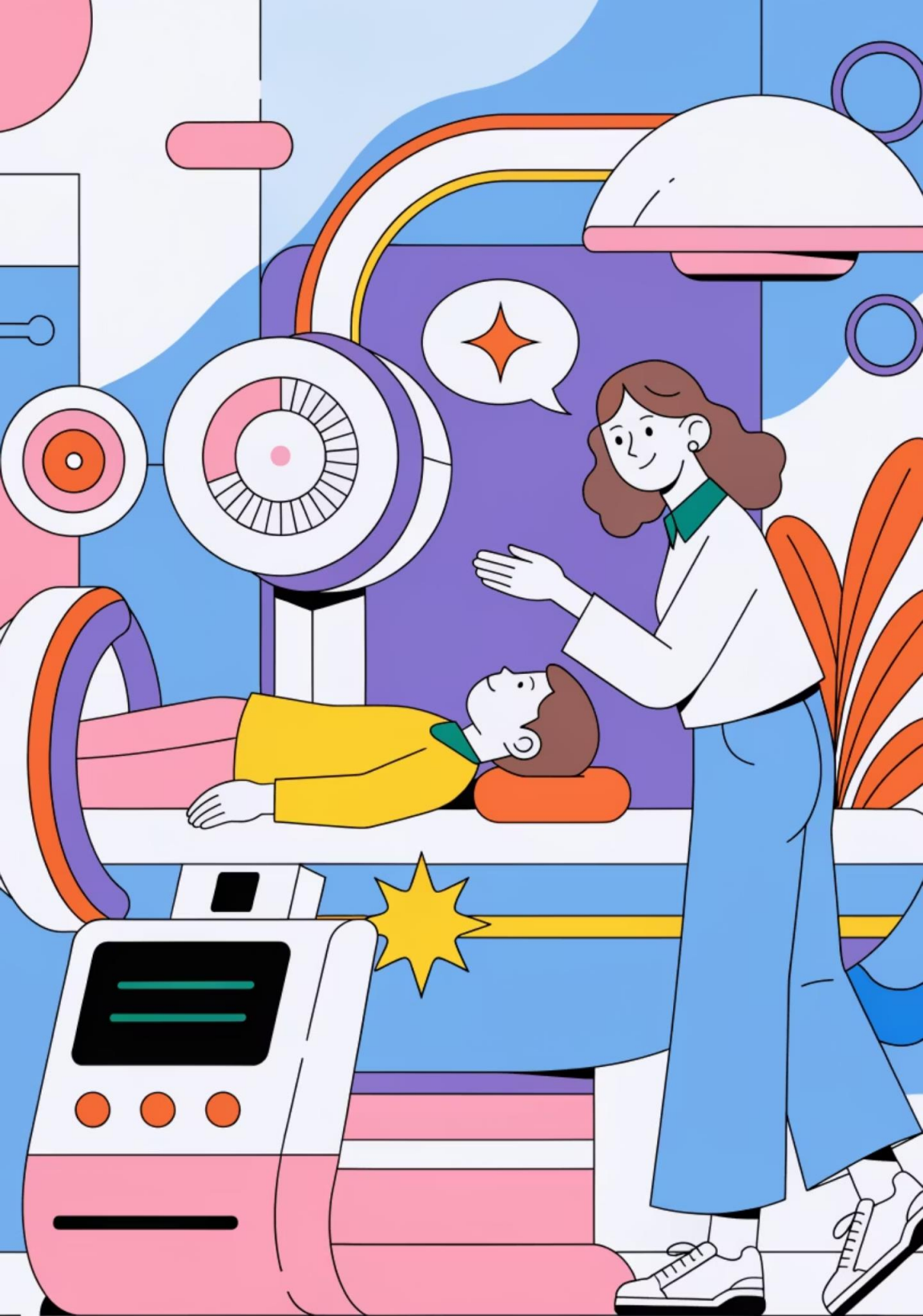
## Когда рассматривают повторную операцию?

- Если после химиолучевой терапии осталась часть опухоли, которую можно безопасно удалить
- При рецидиве — возвращении опухоли после периода ремиссии

## Зачем нужна повторная операция?

- Удалить остаточную опухолевую массу и снизить давление на мозг
- Получить новую ткань — за время лечения опухоль могла измениться, появились новые мутации
- Новые мутации = новые мишени для таргетной терапии

📄 Повторная операция рекомендуется практически всем пациентам с HGG, если её можно провести безопасно. Молекулярный профиль опухоли при рецидиве нередко отличается от исходного.



ЛЕЧЕНИЕ · ЭТАП 2

# Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) — один из основных методов лечения всех НГГ, кроме детей до 3 лет. Проводится после операции или является основным методом при DIPG.

## Стандарт

Проводится после операции. Доза и поля подбираются индивидуально. Часто сочетается с темозоломидом.

## До 3 лет

ЛТ стараются не проводить из-за тяжёлых последствий для развивающегося мозга. Назначают интенсивную химиотерапию для отсрочки.

## Современные методы

IMRT и протонная терапия точнее облучают опухоль, меньше затрагивая здоровые ткани.

# Лекарственная терапия: общие принципы

Лекарственное лечение HGG не является единым стандартом — оно подбирается индивидуально для каждого ребёнка с учётом многих факторов.



## До лучевой терапии

Для уменьшения размера опухоли перед облучением.



## Во время ЛТ

Как радиосенсибилизатор — усиливает действие лучевой терапии на опухолевые клетки.



## После ЛТ

Поддерживающая терапия. Для детей до 3 лет — основной метод, позволяющий отсрочить облучение.



## При рецидиве

При прогрессировании или возвращении опухоли — подбирается новая схема с учётом актуального молекулярного профиля.

# Химиотерапия: темозоломид

## Как применяется

Темозоломид — химиопрепарат в форме таблеток. Назначают ежедневно во время лучевой терапии, затем несколько поддерживающих циклов после её завершения.

## Что нужно знать об эффективности

### Противоречивые данные

Одни исследования показывают улучшение выживаемости, другие — нет. Но из-за ограниченного выбора препарат применяют в большинстве центров.

### Барьер для препаратов

Гематоэнцефалический барьер мешает проникновению многих химиопрепаратов в мозг. Опухоли HGG часто устойчивы к химиотерапии.

📄 Другие комбинации химиопрепаратов не показали значимого улучшения выживаемости, но увеличивали токсичность и ухудшали качество жизни.

# Таргетная терапия: лекарства, бьющие точно в цель

Благодаря молекулярной диагностике у некоторых детей с НГГ находят мутации, под которые созданы специфические препараты.

## **NTRK1/2/3 → NTRK-ингибиторы**

Энтректиниб, ларотрентиниб. Особенно эффективны при инфантильных полушарных глиомах у младенцев.

## **ALK → ALK-ингибиторы**

Церитиниб, алектиниб, бригатиниб. **Лорлатиниб** хорошо проникает в мозг — особенно перспективен.

## **BRAF V600E → BRAF + MEK-ингибиторы**

Вемурафениб, траметиниб. Применяются при наличии соответствующей мутации.

## **Другие мишени**

PARP-ингибиторы, анти-EGFR препараты, бевацизумаб — в отдельных клинических ситуациях.

❑ Даже при наличии мишени таргетные препараты могут не помочь или потерять эффективность со временем — опухоль способна выработать устойчивость.



# Иммунотерапия: когда она работает?

## Почему иммунотерапия обычно неэффективна при HGG

Ингибиторы контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб) работают при опухолях с большим количеством мутаций. У большинства детей с HGG мутаций мало, поэтому иммунная система не реагирует должным образом.

## Исключение: синдром CMMRD

У детей с CMMRD-синдромом опухоли содержат очень много мутаций — именно это делает их чувствительными к иммунотерапии.

Исследования показали, что **ниволумаб улучшает прогноз** у таких пациентов. Для этой небольшой группы иммунотерапия — реальный шанс.

# Перспективные экспериментальные методы



## ONC201

Селективный антагонист рецептора DRD2. Вызывает гибель опухолевых клеток. Проходит ранние фазы клинических исследований. Есть единичные случаи эффективности при H3K27-изменённых глиомах.

## CAR-T-клеточная терапия

Анти-GD2 CAR-T-клетки нацелены на белок GD2, который присутствует на поверхности некоторых опухолей мозга. Активно изучается при H3K27-глиомах.

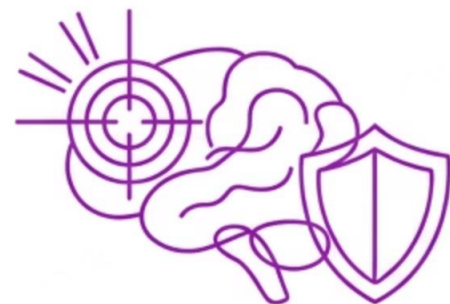
📄 Эти методы пока не входят в стандарт лечения, но активно изучаются в клинических исследованиях. Участие в исследовании — реальная возможность для некоторых пациентов.

# Лечение прогрессирования и рецидивов

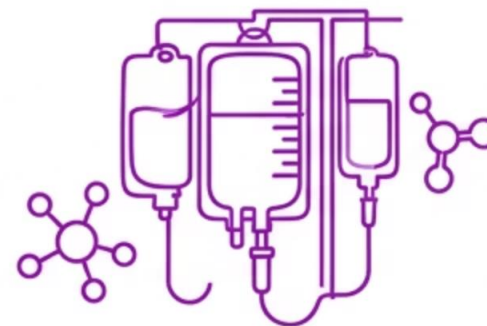
Единых протоколов нет — используется индивидуальный подход на каждом этапе. При возможности получить новую ткань — проводят повторный молекулярный анализ.



**1) ПОВТОРНАЯ  
ОПЕРАЦИЯ**



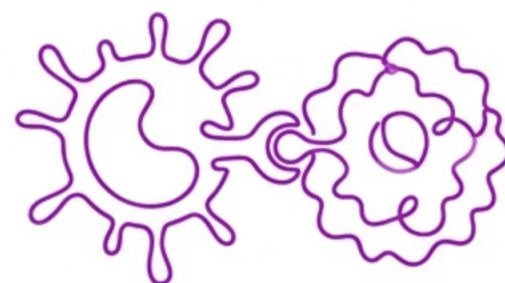
**2) ЛУЧЕВАЯ  
ТЕРАПИЯ**



**3) ИНТЕНСИВНАЯ  
ХИМИОТЕРАПИЯ**



**4) ТАРГЕТНАЯ  
ТЕРАПИЯ**



**5) ИММУНОТЕРАПИЯ**



**6) КЛИНИЧЕСКИЕ  
ИСПЫТАНИЯ**

□ На каждом этапе важно заново оценивать молекулярный профиль опухоли — это может открыть новые возможности для лечения, которых не было в начале.

# Главное, что нужно запомнить

01

HGG у детей — редкие агрессивные опухоли, требующие быстрого и комплексного лечения

02

Причина чаще неизвестна; наследственные синдромы (НФ1, Ли-Фраумени, CMMRD) повышают риск

03

Симптомы нарастают быстро — головная боль, рвота, очаговые нарушения: повод для срочной МРТ

04

Диагностика: МРТ + ПЭТ (по показаниям) + гистологическое и молекулярно-генетическое исследование

05

Лечение комплексное: операция + лучевая терапия + лекарственная терапия (индивидуально)

06

Таргетная терапия возможна при наличии мутаций NTRK, ALK, BRAF и других

07

Иммунотерапия эффективна только при CMMRD; экспериментальные методы ONC201 и CAR-T изучаются

08

Прогноз зависит от многих факторов — статистика не определяет судьбу конкретного ребёнка

**Вы не одни.** Врачи и фонды поддержки рядом. Современная наука не стоит на месте, и даже при таком сложном диагнозе есть шансы на эффективную терапию.

# Проект реализуется с использованием гранта

Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества, предоставленного Фондом президентских грантов



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ  
**ФОНДА  
ПРЕЗИДЕНТСКИХ  
ГРАНТОВ**