



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

«РЕСПУБЛИКАНСКАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

295034 г. Симферополь, ул. Титова, 71 тел/ факс (0652) 25-33-44

7 ИЮЛЬ 2025 г

КОНСУЛЬТАЦИЯ ОНКОЛОГА

Слюсарчук Дарья Борисовна, 13 лет, 13.04.2012 г.р.

Крым Респ, г. Симферополь, [REDACTED]

**Диагнозы:**

**Основной:** C71.7 Диффузная внутренняя понтинная глиома, НЗ K27M-перестроенная. Состояние после стереотаксической биопсии 01.08.24. Состояние после локальной лучевой терапии, РОД 2Гр, СОД 55Гр (с 21.08.24 по 25.09.24). Терапия имиридон 201 с 02.04.25. Минимальная локальная прогрессия заболевания от 16.05.25. Комбинированная терапия имиридон 201 + авапритиниб с 23.05.25. Локальная прогрессия (псевдопрогрессия?) от 04.07.25.

**Осложнение:** Очаговый радионекроз опухоли. 6 введений бевацизумаба с 28.12.24 по 11.03.25. Положительная динамика.

**Жалобы:** периодические головные боли, шаткость походки, периодически отмечается смазанная речь.

**Анамнез:** 7.07.24 отмечался эпизод смазанной речи. Сознание не теряла, тошноты, рвоты, судорог не было. После этого отметили сходящееся косоглазие слева. 15.07.24 самостоятельно выполнили МРТ головного мозга без в\в КУ. По данным МРТ признаки объемного образования Варолиева моста.

15.07.24 госпитализированы в РДКБ г.Симферополя

Жалобы при поступлении: двоение в глазах, слабость.

**Объективный статус** на 15.07.2024: общее состояние средней тяжести. Положение активное. Витальные функции стабильны.

**Неврологический статус 15.07.24:** уровень сознания – ясное (156 ШКГ). Зрачки D = S, глазные щели D = S. Фотореакции сохранены. Роговичный и ресничный рефлексы сохранены. Нистагма нет. Двоение в глазах при фиксации взгляда. Мимика симметрична, язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные и периостальные рефлексы справа несколько повышены. Чувствительных и двигательных расстройств нет. Мышечная сила в конечностях не нарушена. Патологических симптомов нет. Менингеальных симптомов нет. В позе Ромберга пошатывается. Пальценосовую пробу выполняет с мимопопаданием.

**15.07.24 Офтальмолог.** Признаков ВЧГ на глазном дне отмечается

**15.07.24 МРТ головного и спинного мозга с в\в КУ.** Внутристволовое образование на уровне Варолиева моста с четкими границами, размерами 25x35x27мм. Образование имеет преимущественно жидкостную структуру, однако в режимах с подавлением сигнала от воды, подавляется не полностью. По заднему контуру образования участок кольцевидного накопления КВ, размерами 11x10x10мм, в его проекции мелкие кальцинаты. Признаков мтс в головном и спинном мозге нет. Признаков обструкции ликворопроводящих путей, гидроцефалии нет.

**16.07.24 Консультация в НМИЦ нейрохирургии им.Бурденко (Меликян А.Г.).** На консультации - архив с МРТ и краткая выписка 12-летней физически и соматически здоровой девочки с непродолжительным (1-2 нед) анамнезом жалоб на двоение в глазах и неустойчивую походку. На МРТ - диффузная и предположительно high-grade понтинная глиома без окклюзии и водянки. Операция не показана.

**18.07.24 Онколог (РДКБ Симферополь).** У ребенка 12 лет имеет место объемное образование Варолиевого моста. По данным МРТ, более вероятно образование является злокачественной глиомой. Признаков метастазирования в головном и спинном мозге, а также по оболочкам нет. Неврологические симптомы незначительные. В данном случае показано проведение конформной лучевой терапии. Перед этапом лучевой терапии, рассмотреть возможность проведения стереотаксической биопсии.

**29.07.24 Консультация в клинике Ихиллов, Израиль.** Оперативное лечение не показано. Запланировано проведение СТБ.

**29.07.24 МРТ головного мозга с в\в КУ (контроль перед СТБ).**

**31.07.24 КТ головы (с целью топометрии перед СТБ).**

**01.08.24 Стереотаксическая биопсия опухоли (Ихиллов, Израиль).**

После операции отмечалось появление мышечной слабости, онемения в левой половине тела (преимущественно в кисти, стопе), тремор в левых конечностях, шаткость походки. В дальнейшем данные симптомы регрессировали.

**08.02.24 Гистологическое заключение.**

Макроскопически: несколько кусочков белесоватой ткани, самый крупный до 0,3см в диаметре. Весь материал в двух парафиновых блоках. Блок №1 - 80% содержания опухоли.

Микроскопически: Инфильтративная глиома с выраженной цитологической атипией, повышенной митотической активностью и микрососудистой пролиферацией. Иммуноокрашивание не проводилось, чтобы сэкономить материал для молекулярного исследования.

**02.08.24 КТ головного мозга.** Признаков кровоизлияния в области ствола мозга не выявлено.

**13.08.24 МРТ головного мозга с в\в КУ.** По сравнению с данными МРТ от 15.07.24, размеры образования ствола мозга без выраженной динамики. Отмечается увеличение ранее выявленного участка некроза в структуре образования, появление нового очага некроза.

**С 21.08.24 по 25.09.24 проведен курс 3D-конформной ЛТ** на область опухоли ствола головного мозга в режиме классического фракционирования РОД 2Гр, СОД 55Гр. Без радиомодификации (ФГБУ РНЦРР).

**05.09.24 Комплексное геномное профилирование (FoundationOne Cdx):**

1. PD-L1 Immunohistochemistry (IHC) analysis  
*Tumor-Proportion Score (TPS) result: Negative*  
*- TPS Score (%): 0%*
2. Microsatellite status: MS-Stable
3. Tumor Mutational Burden: 2 Muts/Mb
4. PDGFRA exon 12 (Y555C) (THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE): иматиниб, сорафениб
5. H3-3A (H3F3A) K28M
6. TP53 C277F

**02.11.24 МРТ головного мозга с в\в КУ:**

В области Варолиевого моста образование, общими размерами 38x28x27мм (по данным 13.08.24 — 39x34x30мм). В структуре образования несколько полостей некроза до 15мм. Сигнал от образования на T2ВИ стал менее интенсивным. Признаков мтс в головном мозге, а также по оболочкам не выявлено. Ликвородинамика не нарушена.

Заключение: умеренное уменьшение размеров опухоли, увеличение полостей некроза в структуре опухоли.

**06.11.24 Случай обсужден с Зарецким А.Р., зав.лабораторией молекулярной онкогенетики НМИЦ АГП им.Кулакова, с.н.с НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.**

Мутация Y555C в гене PDGFRA является активирующей. Предпочтительные препараты для терапии: авапритиниб, рипретиниб, креноланиб. Представляется оптимальным сочетание анти-PDGFRA терапии с ONC201.

В качестве дополнительных исследований: 1) Целесообразно исключение наследственного характера мутаций в TP53 и в PDGFRA; 2) Исследование на предмет метилирования промотора гена MGMT

**17.12.24 МРТ ЦНС с в\в КУ:**

Состояние после ЛТ внутренней понтинной глиомы (завершена 25.09.24). Общие размеры опухоли на Т2ВИ 34x35x24мм (ранее от 02.11.24 были 32x32x24мм). В структуре опухоли сохраняются полости некроза с перифокальным накоплением контрастного вещества. Размеры наибольшей полости 17x21x20мм (ранее 14x13x17мм). Ликвородинамика не нарушена.

Заключение: отмечается умеренное увеличение общих размеров образования за счет увеличения полостей некроза, при этом истинные размеры опухоли минимально уменьшились по сравнению с данными МРТ от 02.11.24.

#### **18.12.24 Молекулярный tumor board** в рамках IX всероссийского конгресса по молекулярной онкологии.

*Зарецкий Андрей Ростиславович*, заведующий лабораторией молекулярной онкогенетики ФГБУ "НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова" Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, руководитель онкологического направления Ассоциации специалистов в области молекулярной медицины, лабораторной и клинической генетики им. Е. И. Шварца, г. Москва

*Насхлеташвили Давид Романович*, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник отделения нейроонкологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Руководитель совета экспертов RUSSCO и AOP по лечению метастатического поражения ЦНС, Член совета экспертов RUSSCO и AOP по лечению первичных опухолей головного мозга, г. Москва

*Рыжова Марина Владимировна*, заведующая патолого-анатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко, г. Москва

*Желудкова Ольга Григорьевна*, д.м.н., профессор, врач-детский онколог, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф.

Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва

*Кумирова Элла Вячеславовна*, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

*Мудунов Али Мурадович*, д.м.н., профессор РАН, хирург, онколог, заведующий отделением опухолей головы и шеи КГ Лапино, филиал ГК "Мать и дитя", президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, г. Москва

*Строганова Анна Михайловна*, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией - врач-лабораторный генетик, детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А.

Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

*Сагоян Гарик Барисович*, старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

*Сулейманова Амина Магомедовна*, врач-детский онколог, старший научный сотрудник детского онкологического отделения №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Заключение:** рекомендовано дообследование: 1) исключение наследственного характера мутаций в TP53 и в PDGFRA; 2) Исследование на предмет метилирования промотора гена MGMT

28.12.24 Бевацизумаб 400мг (8,8 мг\кг) — в\в за 1 час (1)

10.01.25 Бевацизумаб 400мг (8,8 мг\кг) — в\в за 1 час (2)

24.01.25 Бевацизумаб 400мг (8,8 мг\кг) — в\в за 1 час (3)

**05.02.25 МРТ головного мозга с в\в КУ.** Наибольшая полость некроза в области ствола 13x14x15мм (ранее 18x22x21мм). Полости некроза расположенные кзади несколько «расправились» на фоне уменьшения вышеуказанной. Менее выражено перифокальное контрастирование. Визуально сохраняется некоторое уменьшение размеров опухоли.

Заключение: по сравнению с данными МРТ от 17.12.24 отмечается уменьшение очагов радионекроза, некоторое уменьшение опухоли.

07.02.25 Бевацизумаб 400мг (8,8 мг\кг) — в\в за 1 час (4)

**03.02.25 По результатам исследования материала опухоли методом мутационно-специфической ПЦР-РВ**

1. В ДНК образца C006.313t01 обнаружена мутация с.1664A>G, р.(Tyr555Cys, Y555C) в экзоне 12 гена PDGFRA (COSMIC ID COSM133645). Аллель с мутацией присутствует в ДНК образца C006.313t01 наряду с аллелью «дикого типа».
2. По результатам исследования методом мутационно-специфической ПЦР-РВ, в ДНК образца C006.313t01 обнаружена мутация с.830G>T, р.(Cys277Phe, C277F) в экзоне 8 гена TP53 (COSMIC ID COSM10749). Аллель с мутацией присутствует в ДНК образца C006.313t01 наряду с аллелью «дикого типа».
3. По результатам исследования методом бисульфитной обработки ДНК с последующей метилспецифической ПЦР-РВ, в ДНК образца C006.313t01 aberrантное метилирование промоторной области гена MGMT не обнаружено.

**03.02.25 По результатам исследования периферической крови пациента методом мутационно-специфической ПЦР-РВ**

По результатам исследования методом мутационно-специфической ПЦР-РВ, в ДНК образца C006.313b01 мутаций в экзоне 12 гена PDGFRA не обнаружено.

По результатам исследования методом мутационно-специфической ПЦР-РВ, в ДНК образца C006.313b01 мутаций в экзоне 8 гена TP53 не обнаружено.

25.02.25 Бевацизумаб 400мг — в\в за 1 час (5)

11.03.25 Бевацизумаб 400мг — в\в за 1 час (6)

**24.03.25 МРТ ЦНС с КУ.** Очаги радионекроза без существенной динамики (местами отмечается минимальная положительная динамика в виде небольшого уменьшения отдельных очагов). Визуально складывается впечатление о некотором увеличении размеров области опухолевой инфильтрации ствола. Новых очагов накопления КВ в структуре опухоли нет. В головном и спинном мозге, а также по оболочкам признаков метастазирования не выявлено.

*Заключение:* по сравнению с данными МРТ от 05.02.25 в целом стабильная картина. Нельзя однозначно исключить начальные признаки прогрессии опухоли.

**31.03.25 Консультация проф. О.Г. Желудковой.** Учитывая установленный диагноз, активирующую мутацию в гене PDGFRA, предлагается молекулярно-направленная терапия авапритинибом 300мг x1 рд. Учитывая установленный диагноз, начальные признаки увеличения размеров опухоли, предлагается проведение комбинированной терапии с применением ONC201 (имипридон) и авапритиниба.

**02.04.25 Начало терапии препаратом имипридон 201** в дозе 510мг (по 3 капс 170мг) x1 раз в неделю на фоне дезоксиглюкозы (Deoxy-D-Glukose) в дозе 500мг (по 2 капс 250мг) x 3 дня в неделю. *На фоне терапии отмечается умеренное повышение триглицеридов до 2,26 ммоль\л (0-1,7), повышение щелочной фосфатазы до 411,9 Ед\л (62-280). В клинической картине без побочных эффектов.*

**16.05.25 МРТ головного мозга с КУ.** Аксиальные размеры опухоли на T2ВИ составляют 34x28мм (ранее 31x26мм). Также несколько увеличилась протяженность опухоли каудально в направлении среднего мозга. Кистозные полости в структуре опухоли уменьшились (вероятно за счет сдавления ростом опухоли). Новых участков накопления контраста в структуре опухоли нет. В головном мозге признаков метастазирования не выявлено. Размеры желудочковой системы без динамики.

*Заключение:* по сравнению с данными МРТ от 24.03.25 отмечается умеренное увеличение размеров опухоли.

**С 23.05.25 Терапия продолжена в комбинированном режиме:** Авапритиниб 300мг x1 рд, имипридон 201 - 510мг (3 капс 170мг) x1 раз в неделю, дезоксиглюкоза (Deoxy-D-Glukose) 500мг (2 капс 250мг) x 3 дня в неделю.

На фоне терапии отмечается головные боли, раздражительность, обесцвечивание волос, периодическая тошнота, единичные эпизоды рвоты.

ЛАБОРАТОРНО: лейкопения (до 2,9), нейтропения (до 1,7), повышение АЛТАСТ (до 2 норм), гипофосфатемия до 1,05 ммоль/л (норма 1,29-2,26), гипомagnesемия до 0,6 ммоль/л (норма 0,7-0,98), повышение КФК до 234 (норма 26-140), повышение АЧТВ до 87с (29-40), снижение ПТИ до 45% (76-122%)

Дважды проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы.

**04.07.25 МРТ головного мозга с КУ.** Состояние на фоне таргетной терапии. Размеры опухоли на T2ВИ составляют 40x40x34мм (ранее 36x33x26мм). Отмечается усиление сигнала на T2ВИ, T1ВИ, менее выражено ограничение диффузии. При этом не отмечается новых участков накопления контрастного вещества. Ранее выявленные участки контрастирования не усилились. Кистозные полости в структуре опухоли без выраженной динамики. В головном мозге признаков метастазирования не выявлено. Желудочковая система не расширена.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** по сравнению с данными МРТ от 16.05.25 отмечается значительное увеличение размеров образования. Нельзя однозначно исключить прогрессию заболевания. Вместе с этим отмечаются признаки уменьшения клеточной плотности, усиление отека в области образования. Необходимо также исключить псевдопрогрессию на фоне таргетной терапии.

**07.07.25 МРТ спинного мозга с КУ.** Признаков объемных образования, участков патологического контрастирования в спинном мозге. А также по оболочкам не выявлено.

**Общее состояние (07.03.25):** существенно не нарушено. Активная. Жалобы: периодические головные боли, шаткость походки, периодически отмечается смазанная речь. Сердечно-легочная деятельность стабильная.

**В неврологическом статусе:** Сознание ясное, ШКГ 156, полностью ориентирована. Симптомов повышения ВЧД нет. Небольшое сходящееся косоглазие слева (без динамики). Лицо симметричное. Умеренная дизартрия (периодически смазанная речь). Глотание не нарушено. Мышечная сила не нарушена. Шаткость походки. Тазовые функции не нарушены.

**Заключение:** Дебют болезни в возрасте 12 лет в виде бульбарных симптомов. По данным МРТ признаки понтинной опухоли с мелким участком кольцевидного контрастирования. МР-томограммы от 15.07.24 консультированы в НМИЦ НХ им.Бурденко. Заключение НМИЦ НХ им.Бурденко: оперативное лечение не показано, на МРТ — диффузная и предположительно high-grade понтинная глиома. По данным МРТ ЦНС признаков мтс в головном и спинном мозге, а также по оболочкам не отмечалось. Нарушения ликвородинамики не отмечалось. По желанию родителей проведена консультация в клинике Ихилов (Израиль). Так же принято решение, что перативно картина злокачественной глиомы (ИГХ-исследование не проводилось, чтобы экономить материал для молекулярного исследования). После биопсии появились неврологические симптомы в виде мышечной слабости, онемения в левой половине тела (преимущественно в кисти и стопе), тремор в левых конечностях, шаткость походки. КТ не выявило признаков кровоизлияния в опухоли. В течение недели после биопсии, данные симптомы по большей части регрессировали. Перед этапом лучевой терапии, по данным контроля МРТ, выявлено увеличение ранее выявленного участка некроза в структуре опухоли, появление нового мелкого участка некроза. Далее проведена конформная лучевая терапия в режиме классического фракционирования РОД 2Гр, СОД 55Гр. На фоне ЛТ неврологический дефицит продолжал регрессировать. Материал опухоли отправлен на комплексное геномное профилирование. Через 5 недель после окончания ЛТ проведен контроль МРТ головного мозга. Отмечалось уменьшение общих размеров опухоли ориентировочно на 30%, умеренное увеличение размеров полостей некроза без динамики неврологического статуса.

Получен отчет FoundationOne CDx. Выявлена мутация K27M в экзоне H3.3 (H3F3A). Также выявлены мутация Y555C в экзоне 12 гена PDGFRA и мутация C277F в гене TP53.

Учитывая наличие в опухоли мутации K27M, прогноз неблагоприятный. Эффективных методов лечения на сегодня нет. Может быть рассмотрена терапия сдерживания с учетом молекулярного профиля опухоли.

Случай дополнительно обсужден с научным сотрудником отдела молекулярных технологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова Зарецким А.Р. Мутация Y555C в гене PDGFRA является активирующей. Предпочтительные препараты для терапии: авапритиниб, рипретиниб, креноланиб. Представляется оптимальным сочетание анти-PDGFRA терапии с ONC201.

18.12.24 Проведен внеочередной молекулярный tumor board в рамках IX всероссийского конгресса по молекулярной онкологии. Рекомендовано дообследование:

1) исключение наследственного характера мутаций в TP53 и в PDGFRA;

2) Исследование на предмет метилирования промотора гена MGMT

Рекомендованные молекулярные исследования проведены. В результате патогенные мутации генов PDGFRA и TP53 были подтверждены в ткани опухоли и НЕ выявлены в периферической крови. Метилирование промоторной части MGMT не выявлено.

По данным МРТ через 3 мес после завершения ЛТ отмечается увеличение очагов некроза в структуре опухоли, минимальное уменьшение размеров опухоли.

Проведено 6 введений бевацизумаба. На этом фоне отмечается уменьшение размеров очагов некроза в опухоли, уменьшение перифокального контрастирования.

Через 6 мес после ЛТ (МРТ от 24.03.25) признаки минимального увеличения размеров опухоли.

Начата терапии препаратом имипридон 201 на фоне дезоксиглюкозы (Deoxy-D-Glucose).

Через 8 мес после ЛТ (МРТ от 16.05.25) отмечается умеренное увеличение размеров опухоли при стабильном неврологическом статусе.

Учитывая наличие в опухоли мутации K27M, начата терапия дордавипроном (имипридон 201). Через 1,5мес терапии выявлена умеренное увеличение опухоли по данным МРТ.

С учетом молекулярного профиля опухоли (активирующая мутация в гене PDGFRA), дальнейшее лечение продолжено в комбинированном режиме: авапритиниб + имипридон 201.

Контроль МРТ через 1 мес терапии выявил значительно увеличение размеров образования. Однако, вместе с этим отмечаются признаки уменьшения клеточной плотности, усиление отека в области образования. **Необходимо исключить псевдопрогрессию на фоне таргетной терапии.**

Признаков мтс в головном и спинном мозге не выявлено.

В настоящее время предлагается продолжить комбинированную терапию авапритиниб + имипридон 201.

В плане дообследования выполнить ПЭТ/КТ головного мозга с метионином либо тирозином.

Кроме этого выполнить внеплановый контроль МРТ головного мозга с КУ через 3-4 недели.

При нарастании неврологической симптоматики- курс противоотечной терапии дексаметазоном 0,15мг\кг х2рд — 5-7 дней.

В случае прогрессии заболевания, предлагается проведение повторной локальной лучевой терапии на область распространения рецидива.

#### Рекомендовано:

1. Консультация проф. О.Г. Желудковой для согласования тактики

Врач-детский онколог



Сакун Д.Л.