



**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 « март » 2025г

КОНСУЛЬТАЦИЯ ОНКОЛОГА

Керова Алиса Сергеевна, 18.07.2011 г.р (13 лет)
Республика Крым, г. Керчь, ул. Юннатов, д5/10, кв13

Диагнозы:

Основной: Пиломиксоидная астроцитома WHO grade II базальных ядер правого полушария головного мозга. Операция 29.09.14 (удаление опухоли). Прогрессия заболевания. Операция 09.03.16 (субтотальное удаление рецидивной опухоли). Состояние после ПХТ по протоколу SIOP LGG 2004 с 28.12.16 по 05.07.18. Прогрессия заболевания от 05.02.19. Динамическое наблюдение. Состояние после протонной ЛТ на область распространения рецидива до СОД 54Гр с 04.09.20 по 15.10.20. Динамическое наблюдение. Локальный рецидив в правой височной доле от 29.11.24.

Сопутствующие: вторичный гипотиреоз

Жалобы: обонятельные галлюцинации (фантомия)

Анамнез: Больна с весны 2014, когда появились рвоты в утренние часы, косоглазие, отметили невнимательность, шаткость походки. В начале июля 2014 отметили снижение зрения, выросла шаткость походки.

МРТ от 11.09.14 – объемное образование в базальных ядрах справа. Несимметричная внутренняя гидроцефалия. Дислокация влево на 11мм.

29.09.14 Операция (НИИ нейрохирургии им. А.Л. Поленова, г.Санкт-Петербург). Удаление опухоли правого зрительного бугра и бокового желудочка, распространяющейся на средний мозг.

29.09.14 Гистологическое заключение (НИИ нейрохирургии им. А.Л. Поленова, г.Санкт-Петербург). Пиломиксоидная астроцитома с умеренным клеточным полиморфизмом и полями ангиоматоза.

09.03.16 Операция (университетская клиника, г.Гёттинген, Германия). Резекция опухоли подкорковых структур справа.

Гистологическое заключение (г.Гёттинген, Германия). Диагноз пиломиксоидная астроцитома подтвержден.

МРТ ГМ от 11.03.16 – определяется постоперационная полость в правом полушарии мозга, по медиальному краю п/о полости определяется небольших размеров очаг накопления КВ – остаточная опухоль.

МРТ без и с КУ от 09.09.16 – сохраняется остаток опухоли в правой подкорковой области по сравнению с МРТ от 22.06.16 без динамики.

МРТ ЦНС без и с КУ от 09.12.16 – по сравнению с МРТ от 09.09.16 динамики в размерах ХСО с распространением на интракраниальные отделы зрительных нервов, подкорковые структуры и ножки среднего мозга не отмечается. Сохраняются участки избирательного накопления КВ в опухоли в хиазме и подкорковых структурах справа, без динамики. Заключение: состояние после резекции опухоли в ХСО, без динамики. Метастазы в структурах ЦНС не выявлены.

Консультация проф.Желудковой О.Г. от 15.12.16 рекомендовано проведение ПХТ по протоколу SIOP-LGG-2010.

С 28.12.16 по 05.07.18 проведена программная терапия по протоколу SIOP LGG 2010.

На этом фоне отмечалась стабилизация болезни по данным контрольных МРТ.

В течение 7 месяцев проводилось динамическое наблюдение.

05.02.19 МРТ головного мозга до и после в/в КУ. Отмечается появление очага патологического накопления КВ в области зрительного перекреста размерами 4х6мм (при пересмотре МРТ от 26.10.19 данный очаг также определялся, его размеры составляли 3х3.5мм). Элементы остаточной опухоли в базальных ядрах справа без динамики по сравнению с исследованием от 26.10.18. Других очаговых изменений в головном и спинном мозге не выявлено.

В течение 1 года проводилось наблюдение с контролем МРТ. Отмечалась медленная прогрессия заболевания.

03.10.19 ПЭТ-КТ головного мозга с метионином. В правом зрительном бугре с распространением на смежные отделы островка Рейля и височной доли с вовлечением ХСО сохраняется очаг неоднородно повышенного накопления РФП (ИН 1,3, был — 1,68) общими размерами 37х32х42мм. Вместе с тем, в передних отделах вышеописанного образования в области интракраниальной части правого ЗН отмечается локальное нарастание фиксации РФП (ИН 1,85, был — 1,49). Картина может соответствовать локальной прогрессии опухоли.

06.07.20 МРТ головного мозга с контрастом. В области базальных ядер справа (область первичной опухоли) очаг накопления КВ 9.1х6.6х9.4мм (на предыдущем исследовании — 9.1х5.5х8.6) — минимально увеличился. Очаг в области хиазмы 6.7х10.3х11.2мм (был 5.2х9.5х11.2мм) - умеренно увеличился. Мелкий очаг в области зрительного тракта слева 2.5х2.7х2.5мм (был 2х2х2мм) - умеренно увеличился. По правому контуру тела левого бокового желудочка и в области свода мозга образования до 8мм и 15мм соответственно, соответствуют коллоидным кистам. На фоне одной из них (свод мозга) — участки точечного накопления КВ.

25.08.20 ПЭТКТ головного мозга с 11С-метионином. В области правого зрительного бугра, смежных отделах височной доли с вовлечением ХСО, сохраняется очаг патологически повышенного неоднородного накопления РФП (ИН 1,4 был 1,3). В передней части данного образования сохраняется локальное повышение фиксации РФП (ИН 1,73 был 1,85) совпадающий с контрастопозитивным фокусом на МРТ.

20.03.20 Пересмотрен МР-архив с февраля 2019г. В результате было уточнено, что опухолевый очаг в области хиазмы справа (относящийся к первичной опухоли с учетом данных ПЭТ) находится в стабилизации согласно критериям ответа SIOP LGG. Пациентка обсуждена с проф. О.Г. Желудковой: в области базальных ядер справа (область первичной опухоли) очаг накопления КВ 9.1х6.6х9.4мм (на предыдущем исследовании — 9.1х5.5х8.6мм) — минимально увеличился. Очаг в области хиазмы 6.7х10.3х11.2мм (был 5.2х9.5х11.2мм) — умеренно увеличился (сложная форма и нечеткие контуры очага — точная оценка затруднительна). Мелкий очаг в области зрительного тракта слева 2.5х2.7х2.5мм (был 2х2х2мм) — умеренно увеличился. По правому контуру тела левого бокового желудочка и в области свода мозга образования до 8мм и 15мм соответственно, по сигналу соответствуют коллоидным кистам. На фоне одной из них (свод мозга) — участки точечного накопления КВ.

16.07.20 Окулист. Диски ЗН справа и слева не изменены. Острота зрения: справа — 0 (контурное зрение), слева — 0.4. По сравнению с данными предыдущего офтальмологического осмотра (6 мес назад) — без отрицательной динамики.

С 04.09.20 по 15.10.20 проведен курс протонной лучевой терапии на послеоперационное ложе и остатки опухоли в базальных ядрах справа с отступом на микрораспространение в СОД 54Гр.

С октября 2020г проводилось динамическое наблюдение. По данным контрольных МРТ на фоне динамического наблюдения, отмечались мелкие контраст позитивные очаги в области подкорковых структур справа и слева без существенной динамики размеров.

28.01.22 Комплексное геномное профилирование (FoundationOne Cdx)

Biomarker Findings

- *Microsatellite status -MS-Stable*

- *Tumor Mutational Burden - 1 Muts/Mb*

Genomic Findings

- ***FGFR1 kinase domain duplication***

(полный отчет прилагается)

08.08.24 Окулист. Нисходящая атрофия зрительных нервов. Слепота, вторичное расходящееся косоглазие правого глаза. VOD- не определяется. VOS- 0,1 (н\к)

29.11.24 МРТ головного мозга с в\в КУ. Сохраняются мелкие контрастпозитивные очаги в подкорковых структурах справа и слева (без динамики). Отмечается появление участка патологического контрастирования в прилежащих отделах правой височной доли. Очаг неправильной формы, состоит из разрозненных фрагментов, общими условными размерами 8x11x12мм

18.12.24 ПЭТ\КТ головного мозга с 18F-ФЭТ (НМИЦ нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко). В области правого таламуса, сохраняется аметаболический участок- зона п\о и послучевых изменений по контуру которой кайма неравномерно слабо повышенного патологического накопления РФП -ТВР 1,59. Кпереди и книзу от вышеуказанных изменений, в правой височной доле, в проекции контрастпозитивного участка на Мрт от 29.11.24, определяется очаг повышенного патологического накопления РФП -ТВР 2,69, метаболическим объемом около 1,2см3. В других отделах ГМ очагов гиперфиксации РФП не выявлено.

30.01.25 Выполнен запрос в МИБС г.СПб на предмет расположения выявленного очага в правой височной доле относительно границ облучения.

Для консультации были предоставлены: МРТ головного мозга от 29.11.24, МРТ головного мозга от 28.05.24, ПЭТ\КТ головного мозга с 18F-ФЭТ от 18.12.24 (врач радиотерапевт Мартынова Н.И):

Получен ответ от 30.01.25: Очаг гиперфиксации РФП по ПЭТ и область вокруг была полностью включена в предыдущий объем облучения с покрывалась дозой 54 Гр.

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

Заключение: тандемная дупликация FGFR1 - драйверное событие для данной опухоли; Данное молекулярное нарушение таргетируется специфическими ингибиторами (эрдафитинибом, пемигатинибом). Использование мультикиназных ингибиторов в данном случае нецелесообразно в виду их крайне низкой эффективности.

03.02.25 МРТ спинного мозга с в\в КУ. Объемных образований, участков патологического контрастирования в спинном мозге, а также по оболочкам не выявлено.

18.02.25 МРТ головного мозга с в\в КУ. В медиальных отделах правой височной доли очаг неправильной формы, состоящий из разрозненных фрагментов, общими условными размерами 25x19x23мм (ранее 20x14x19мм). Стабильные мелкие контрастпозитивные очаги в подкорковых структурах справа и слева (длительно без динамики).

Заключение: по сравнению с данными МРТ от 29.11.25, отмечается увеличение размеров очага опухоли в правой височной доле.

24.02.25 Консультация онколога (РДКБ г.Симферополь). Учитывая гистологический диагноз, объем ранее проведенного лечения, развитие рецидива в границах облучения, невозможность хирургического лечения, наличие молекулярной мишени (FGFR1 kinase domain duplication), предлагается рассмотреть на первом этапе терапии селективным ингибитором FGFR (например эрдафитиниб) с тщательным контролем зрительной функции. Повторная лучевая терапия может рассматриваться как альтернатива системной терапии либо в контексте комбинированного лечения.

01.03.25 Консультация проф. О.Г. Желудковой. У ребенка в возрасте 3 лет заболевание манифестировало нарушением зрительных функций, в последующем присоединились симптомы ВЧГ. КТ/МРТ выявили опухоль подкорковой области справа, окклюзионную гидроцефалию. Выполнена резекция опухоли, гистологически верифицирована пиломиксоидная астроцитома. В течение 12 мес наблюдалась нейрохирургом. В динамике нарастала гидроцефалия, увеличилась в размерах остаточная опухоль. Выполнена шунтирующая операция, гидроцефалия сохранялась. Повторно проведена резекция опухоли, гистологический диагноз подтвержден. В связи с сохранением гидроцефалии выполнена шунтирующая операция. В связи с остаточной опухолью проведена повторная резекция опухоли. МРТ выявляла остаточную опухоль. Получила ПХТ по протоколу SIOP-LGG (79 недель). МРТ свидетельствовала о положительной динамике в виде незначительного уменьшения размеров образования и зоны накопления КВ в подкорковой области справа. В течение 24 мес находилась на динамическом наблюдении. МРТ в динамике выявила продолженный рост

опухоли. ПЭТ подтвердила продолженный рост опухоли. Зрительные функции не ухудшились. Получила протонную локальную ЛТ. Спустя 4 года выявлен локальный продолженный рост опухоли. При молекулярном исследовании выявлена тандемная дупликация киназного домена гена FGFR1. Учитывая выявленную дупликацию, рекомендована таргетная терапия эрдафитиниб 5 мг 1 раз в день. При отсутствии побочных эффектов возможно увеличение до 6 или в будущем до 8 мг. МРТ ГМ без и с КУ повторять каждые 9 недель.

Общее состояние: удовлетворительное, активная, учится в школе.

Масса тела- 61Кг, рост-160см.

Неврологический статус: периодически отмечаются обонятельные галлюцинации (фантомия), других очаговых или общемозговых симптомов нет

Офтальмолог (последний визит 08.08.24) Нисходящая атрофия зрительных нервов. Слепота, вторичное расходящееся косоглазие правого глаза. VOD- не определяется. VOS- 0,1 (н\к).

Клинически зрение без ухудшения. Консультация окулиста запланирована.

Гормоны крови 22.02.25: ТТГ 2,6 (0,7-4,17), Т4св 8,12 (9,9-14,2), Т3св 3,5 (3,8-6,1). Консультация эндокринолога запланирована (признаки вторичного гипотиреоза выявлены впервые).

Заключение: Ребенок болеет с 2014г года (с возраста 3 лет). Инициально проведено частичное удаление опухоли в СПб (Поленова). Гистологически- пиломиксоидная астроцитомы. Проводилось динамическое наблюдение. Спустя 2 года- признаки роста остаточной опухоли. В 2016г еще 2 операции в Германии (Геттинген). Остаточная опухоль. Гистологический диагноз подтвержден (пиломиксоидная астроцитомы). В 2017-2018г ребенок получил ПХТ для low grade глиом по протоколу SIOP LGG (винкристин/ карбоплатин). На этом фоне отмечалась стабилизация опухоли. В 2019г отмечались признаки локального рецидива с вялым течением. Проводилось динамическое наблюдение в течение около 1 года. Темпы прогрессии продолжались низкими темпами без диссеминации.

В 2020г проведена протонная ЛТ на область рецидивной опухоли. Через 4 года после ПЛТ (ноябрь 2024г) отмечается локальный рецидив в медиальных отделах правой височной доли.

Провели FoundationOne CDx. Из значимых вариантов только FGFR1 – kinase domain duplication (внутренняя тандемная дупликация киназного домена гена FGFR1, что приводит к лиганд независимой активации пути FGFR).

Учитывая расположение рецидива в глубоких отделах височной доли, отсутствие четких границ очага, хирургическое лечение нецелесообразно

Данные МРТ и ПЭТ консультированы в МИБС (где ребенок получал ПЛТ). Выяснено, что область рецидивной опухоли в правой височной доле была полностью включена в предыдущий объем облучения с покрывалась дозой 54 Гр (сентябрь-октябрь 2020г).

Относительно системной терапии, с учетом активации пути FGFR, посредством внутренней тандемной дупликации киназного домена гена FGFR1, оптимальным вариантом, может быть молекулярно направленная терапия селективным ингибитором FGFR (эрдафитиниб, пемигатиниб) с тщательным контролем зрительной функции. Тактика согласована с проф.О.Г.Желудковой.

Учитывая гистологический диагноз, объем ранее проведенного лечения, развитие рецидива в границах зоны облучения, невозможность хирургического лечения, наличие молекулярной мишени (FGFR1 kinase domain duplication), на первом этапе показана молекулярно направленная терапия селективным ингибитором FGFR- эрдафитинибом по схеме: 5мг x1 раз в день в течение 4 недель, затем, при удовлетворительной переносимости- 6мг x1 раз в день в течение 4 недель, затем, при удовлетворительной переносимости- 8мг x1 раз в день длительно до прогрессии заболевания либо до развития неприемлемой токсичности терапии.

Потребность в препарате эрдафитиниб на первые 3 месяца терапии по вышеуказанной схеме составляет: 112 таблеток по 3мг + 84 таблетки по 5 мг.

Рекомендовано:

1. Инициировать молекулярно направленную терапию эрдафитинибом в начальной дозе 5мг x1 раз в день.
2. Для инициации терапии госпитализация в отделение онкологии и гематологии ГБУЗ РК РДКБ
3. Мониторинг токсичности терапии.
4. Контроль МРТ головного мозга с в\в контрастированием через 8 недель от начала терапии.

Врач детский онколог

