# НАО «Медицинский университет Астана»

МПК \*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

# ФИО

**Название темы**

Аннотация

Научный консультант:\*\*\*\*\*\*\*\*\*

Научный консультант:\*\*\*\*\*\*\*\*\*

Зарубежный научный консультант: \*\*\*\*\*

# г. Нур-Султан 2023 г.

**Актуальность темы:**

Опухоли центральной нервной системы (далее ЦНС) являются наиболее распространенными в педиатрии и занимают второе место по причине смертности от рака у детей в возрасте от 0 до 14 лет, после лейкозов. Частота обнаружения опухолей ЦНС у детей составляет 15-17%. По данным «International Agensy for research on cancer», заболеваемость первичными опухолями ЦНС у детей составляет 6-19 случаев на 100тыс мужского населения и 4-18 случаев на женское население. Из них 20% - медуллобластомы (МБ).

Из всех форм солидных опухолей у детей и подростков МБ составляют примерно 3%, а из всех видов опухолей мозга у детей и подростков чаще всего встречаются именно МБ. Чаще всего, дети заболевают этой формой рака в возрасте до 9 лет. По статистике средний возраст заболевших, когда им ставят диагноз «медуллобластома», это дети от 6 до 7 лет. Мальчики болеют чаще, чем девочки (соотношении полов 1,8:1).

Впервые комплексное лечение злокачественных новообразований у детей, как самостоятельное направление в Республике Казахстан внедрено с 2013 года. За период с 2013 по 2020 год пролечено 421 ребёнок с МБ в возрасте от 0 до 18 лет. Летальность составила 126 человек. В 2020 году пролечено 51 пациент, первичных – 22 ребёнка, у 9 из них, метастазирование в пределах ЦНС.

Новая редакция классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2016 года, ввела концепцию комплексной диагностики новообразований с учетом их молекулярно-генетических особенностей. Таким образом, диагностика медуллобластомы в настоящее время требует комбинацию традиционного патогистологического исследования и определения молекулярно-генетической подгруппы опухоли. Молекулярно-генетическое исследование образца опухолевой ткани основана на количественном и качественном выделение РНК опухоли (WNT, SHH, neWNT, neSHH). В терапевтической части ведения стратификация пациентов основана на разделении пациентов на 2 группы (младше 4 лет и старше 4 лет) и вида генетической мутации.

Основные критерии актуальности:

- распространенность МБ (большой остаточный объем опухоли после выполнения ее резекции) ~ 50%

- частота метастазирования ~30%

- быстрота прогрессирования без лечения ~100%

- возраст пациента младше 3 лет (особенно дети младше 12 месяцев), у которых предусмотрена отсрочка от проведения лучевой терапии или полный отказ от него ~30%

- в прогностически благоприятных подгруппах МБ возможна деэскалация проводимой ныне терапии, а для пациентов с агрессивной формой опухоли есть возможность проведения наиболее интенсивной терапии, с целью увеличение % выживаемости.

**Цель исследования:**

Разработать и внедрить алгоритм диагностики и оптимизировать лечение МБ у детей, на основании молекулярно-генетических свойств опухоли.

# Задачи исследования:

1. Изучить частоту и спектр онкогенных мутаций WNT, SHH, не-WNT и не-SHH, в зависимости от ее патогистологической характеристики, при МБ у детей.
2. Определить клинические особенности течения заболевания, в зависимости от вида мутации при МБ.
3. Изучить эффективность лечения при деэскалации проводимой терапии пациентов при благоприятных вариантах МБ.
4. Изучить эффективность терапии при интенсификации лечения с прогностически неблагоприятной опухолью.
5. Провести сравнительный анализ эффективности лечения медуллобластом, в зависимости от гистологического варианта и типа патогенной мутации.
6. Разработать алгоритм диагностики и оптимизировать терапию медуллобластом, с развитием минимальных ранних и отсроченных осложнений.

# Объект и предмет исследования:

# Материал исследования:

Критерии включения: пациенты в возрасте от 0 до 18 лет после оперативного лечения и с гистологически подтвержденным диагнозом МБ из КФ «UMC» ННЦМД г. Нур-Султан и НЦПиДХ г. Алматы;

Исследуемая группа будет состоять из 2 групп:

* контрольная группа - 100 детей;
* основная группа - 100 детей;

Все пациенты с МБ будут разделены на группы по гистологическому варианту и по возрасту (младше 4 лет и старше 4 лет).

Первичным пациентам с МБ будет проведено МРТ головного и спинного мозга, с целью инициальной оценки распространенности заболевания и оценка неврологического статуса.

Критерии исключения: пациенты без гистологической верификации МБ, с сопутствующими вторичными опухолями и пациенты с МБ с уровнем сознания по ШКГ менее 4-5 баллов (глубокая кома);

# Методы исследования:

# Качественный контент-анализ перед исследованием.

1. Ретроспективный анализ контрольной группы: результат гистологии, инициальные данные распространённости заболевания, объем проведенной терапии и исход (стабилизация процесса, частичный ответ, прогрессирование заболевания, рецидив, летальность).

# Выделение ДНК из опухолевой ткани.

# Генотипирование каждого гена медуллобластомы: определение WNT, SHH мутаций, а для групп не-WNT и не-SHH также будет дополнительно выявлена «амплификация» NMYC генома.

# Проведение оптимизированной терапии в основной группе.

* в группе WNT диэскалация лучевой терапии,
* в группе SHH: в подгруппе младше 4 лет проведение только химиотерапии без лучевой терапии, в подгруппе старше 4 лет проведение химиотерапии и лучевой терапии, в случае прогрессирования заболевания/рецидива проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток,
* в группе не-WNT и не-SHH обязательное проведение полного объема химиотерапии, лучевой терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

# Статистическая обработка данных.

Оценка результатов лечения будет основана на:

1. Определении частоты генетических мутаций в зависимости от патогистологической характеристики МБ
2. Сравнения эффекта оптимизированной терапии в основной группе с контрольной группой, получавшей лечение, без проведения молекулярно-генетического исследование опухолевой ткани (прогрессирование заболевания на фоне терапии, рецидив, летальность, объем остаточной опухоли по данным МРТ)
3. Оценки ближайших и отдаленных осложнений у детей основной группы с контрольной группой, на фоне проводимой терапии

# Новизна исследования:

1. Впервые в Республике Казахстан будет определяться частота, спектр и типы мутаций генов у детей с МБ.
2. Будет изучена эффективность комбинаций химиопрепаратов и режимов лучевой терапии, с учётом типов генетический мутаций при медуллобластоме у детей.

# Практическая значимость:

1. Внедрение в систему здравоохранения РК молекулярно-генетических исследований у детей с МБ
2. Определение взаимосвязи типа генетической мутации опухоли с клиническим течением заболевания, эффективностью проводимой терапии и прогнозом.
3. Совершенствование алгоритма диагностики и комплексного лечения МБ у детей.

# База проведения исследования:

1. Корпоративный фонд «University Medical Center», Департамент педиатрии, отдел онкологии, г. Нур-Султан;
2. Научный центр педиатрии и детской хирургии, г. Алматы.

**Календарные сроки выполнения работы:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Наименование мероприятия | Сроки исполнения |
| 1 | Информационный поиск, составление аннотации диссертационной работы. | Сентябрь - октябрь 2021г. |
| 2 | Освоение методов обследования и методов статистической обработки данных | Ноябрь - декабрь 2021г. |
| 3 | Ретроспективный анализ и набор исследовательского материала | Декабрь 2021г. – ноябрь 2023г. |
| 4 | Анализ и статистическая обработка полученных результатов | Декабрь 2023г. – январь 2024г. |
| 5 | Оформление диссертационной работы | Февраль 2024г. - апрель 2024г. |
| 6 | Апробация диссертационной работы | Май 2024г. |
| 7 | Защита диссертационной работы | Июнь 2024г. |

# Исполнитель: