

Лечение детей с медуллобластомой без метастатического поражения в возрастной группе старше 3 лет: международный опыт и результаты межцентрового исследования

А.С. Левашов^{✉1}, С.Р. Загидуллина¹, А.М. Строганова¹, Д.А. Хоченков¹, М.В. Рыжова², С.К. Горелышев², Ш.У. Кадыров², С.С. Бабелян¹, В.А. Григоренко¹, Д.А. Сидельников³, Н.Н. Субботина⁴, В.В. Дайлидите⁵, Г.Л. Менткевич⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴АО «Группа компаний МЕДСИ», Москва, Россия;

⁵АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

⁶Клиника «Нейровита», Москва, Россия

✉andreysevashov@mail.ru

Аннотация

Обоснование. За последние 20 лет проведен ряд крупных международных исследований, в которых оценивалась эффективность программ лечения детей с медуллобластомой. При этом в группе стандартного риска достигнуты достаточно высокие показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ), которые составили 85 и 80% соответственно. В настоящее время разрабатываются риск-адаптированные программы терапии с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, анализируются группы пациентов, которым возможно редуцировать дозы химиотерапии (ХТ) и краниоспинальное облучение (КСО).

Материалы и методы. С 2008 по 2018 г. в исследование включен 51 пациент с впервые диагностированной медуллобластомой в возрасте от 3 до 18 лет: 38 детей – в группу стандартного риска, 13 детей – в группу высокого риска, но без метастатического поражения. Всем пациентам проведена программа терапии, которая включала оперативное удаление первичного опухолевого очага с последующей ХТ (с высокодозным циклофосфамидом или тиофосфамидом) и лучевой терапией (с КСО 23,4 или 36 Гр в зависимости от группы риска). Для выявления морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток оценивались следующие критерии: гистологический вариант опухоли; молекулярная подгруппа опухоли; метилтрансферазный статус с учетом экспрессии белков DNMT и MGMT; наличие амплификации в генах *C-MYC/N-MYC*, *Iso17q*; наличие мутации в гене *TP53*.

Результаты. Получены достаточно высокие показатели выживаемости без признаков прогрессирования или рецидива заболевания (ВБПЗ) у пациентов в группах стандартного и высокого риска, которые составили 76,0±8,8 и 83,3±10,8% при средней продолжительности наблюдения 62,9±6,2 и 52,2±7,8 мес. В группе стандартного риска выявлена подгруппа пациентов в возрасте от 3 до 7 лет, у которых после проведения интенсивного программного лечения достигнута 100% ВБПЗ при средней продолжительности наблюдения 66,9±8,9 мес. При этом в образцах опухоли отсутствовали морфологические и молекулярно-биологические факторы неблагоприятного прогноза заболевания (крупноклеточный–анапластический гистологический вариант, амплификация генов *C-MYC*, *N-MYC*, *Iso17q*, мутация в гене *TP53*). Также получены показатели 100% ВБПЗ у пациентов с десмопластическим гистологическим вариантом опухоли и у пациентов, которым в программном лечении использовали режим ХТ с высокодозным тиофосфамидом. Анализ молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток показал негативное влияние на ВБПЗ DNMT-позитивного статуса (Score 4 и более по 3 маркерам), наличия амплификации гена *N-MYC* (в SHN-молекулярной подгруппе).

Заключение. Выявлена группа пациентов в возрасте от 3 до 7 лет, которым открывается потенциальная возможность редуциции дозы КСО до 18 Гр. Понимание метилтрансферазного статуса опухолевых клеток создает предпосылки к применению эпигенетической деметилирующей терапии. Для оценки влияния режима ХТ с высокодозным тиофосфамидом на показатели ВБПЗ требуется большее количество наблюдений.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, группы стандартного и высокого риска, краниоспинальная лучевая терапия, высокодозная химиотерапия, молекулярно-биологические факторы, прогноз.

Для цитирования: Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Строганова А.М. и др. Лечение детей с медуллобластомой без метастатического поражения в возрастной группе старше 3 лет: международный опыт и результаты межцентрового исследования. Современная Онкология. 2020; 22 (1): 42–52. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200014

Original Article

Treatment of children with medulloblastoma without metastatic involvement in the age group older than 3 years: international experience and results of intercenter trial

Andrei S. Levashov^{✉1}, Svetlana R. Zagidullina¹, Anna M. Stroganova¹, Dmitrii A. Khochenkov¹, Marina V. Ryzhova², Sergei K. Gorelyshev², Shavkat U. Kadirov², Stepan S. Babelyan¹, Vasilii A. Grigorenko¹, Dmitrii A. Sidel'nikov³, Natalia N. Subbotina⁴, Vidmante V. Daylidite⁵, Georgii L. Mentkevich⁶

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴The group of companies MEDSI, Moscow, Russia;

⁵Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁶NeuroVita Clinic, Moscow, Russia

✉andreylevashov@mail.ru

Abstract

Background. During the past 20 years, some large international studies have been conducted that evaluated the effectiveness of treatment programs for children with medulloblastoma. At the same time, in the standard risk group, fairly high rates of 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were achieved, which amounted to 85% and 80%, respectively. At the present time some risk-adaptive therapeutic programs are developed according to molecular-biological features of tumor cells and possibility of chemotherapy and craniospinal radiation (CSI) therapy dose reduction.

Materials and methods. From 2008 to 2018 fifty one pediatric patients with primary diagnosed medulloblastoma in the age group 3–18 years were included in trial, 38 in standard risk group, 13 in high risk group (without metastatic disease). Treatment program consisted of surgical removal of the primary tumor site with subsequent chemotherapy (with high-dose cyclophosphamide or thiophosphamide) and radiation therapy (with CSI of 23.4 Gy or 36 Gy, depending on the risk group). In order to detect morphological and molecular biological distinctive features of tumor cells, the following criteria were evaluated: histological variant, molecular subgroup, methyltransferase status by DNMT and MGMT proteins expression, presence of *C-MYC/N-MYC* gene amplification, Iso17q and *TP53* gene mutation.

Results. As a result of this study, sufficiently high rates of overall survival and progression/relapse-free survival (PRFS) were achieved in standard and high-risk groups patients, which amounted to 76.0±8.8% and 83.3±10.8% with median follow-up 62.9±6.2 months and 52.2±7.8 months, respectively. There was revealed patients group in the age 3–7 years with 100% PRFS and median follow-up 66.9±8.9 months. At the same time, morphological and molecular biological factors of an unfavorable outcome of the disease were absent in the tumor samples (large cell – anaplastic histology, *C-MYC/N-MYC* gene amplification, Iso17q and *TP53* gene mutation). We have also achieved 100% PRFS in patients with desmoplastic tumor histology and in patients, who were treated with thiophosphamide-based chemotherapy regimen. Molecular-biological characteristics analysis of tumor cells showed a negative effect on PRFS of DNMT-positive status (Score >4, by 3 markers) and presence of *N-MYC* gene amplification (SHH molecular subgroup).

Conclusion. There was identified a group of patients aged 3 to 7 years, for whom the possibility for reducing of CSR dose down to 18 Gy opens. Understanding of tumor cells methyltransferase status creates the prerequisites for using of epigenetic demethylating therapy. It is necessary more observations to assess the effect of the chemotherapy regimen with high-dose thiophosphamide on the PRFS.

Key words: children, medulloblastoma, standard and high risk group, craniospinal radiation, high-dose chemotherapy, molecular biological factors, prognosis.

For citation: Levashov A.S., Zagidullina S.R., Stroganova A.M. et al. Treatment of children with medulloblastoma without metastatic involvement in the age group older than 3 years: international experience and results of intercenter trial. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (1): 42–52. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200014

Введение

В структуре первичной заболеваемости детей с опухолью центральной нервной системы (ЦНС) медуллобластома составляет 8,5% в возрастной группе до 14 лет и 3% в возрастной группе от 15 до 19 лет и характеризуется частотой встречаемости – 5 случаев на 1 млн детского населения [1].

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей ЦНС (в пересмотре от 2016 г.) медуллобластома относится к эмбриональной группе злокачественных новообразований и представлена 4 гистологическими вариантами: классическим, десмопла-

стическим, медуллобластомой с выраженной нодулярностью и крупноклеточным–анапластическим [2].

При анализе результатов ряда международных многоцентровых молекулярно-биологических исследований на больших когортах опухолевых образцов установлены 4 молекулярные подгруппы: медуллобластома с активацией WNT-сигнального пути, медуллобластома с активацией SHH-сигнального пути, медуллобластома группы 3 и группы 4 (табл. 1) [3, 4].

WNT-молекулярная подгруппа является самой редкой по частоте встречаемости и составляет около 10%. SHH-моле-

Таблица 1. Молекулярные подгруппы медуллобластомы (в соответствии с классификацией ВОЗ, 2016)
Table 1. Molecular subgroups of medulloblastoma (according to the WHO classification, 2016)

Молекулярная группа	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Частота встречаемости, %	10	30	20	40
Мальчики/девочки	1:1	1:1	2:1	2:1
Метастатическое поражение, %	3	22	35–50	35–40
Гистологический вариант				
Классический, %	86	33,5	75	85
Десмопластический, %	4	40,5	3	5,5
≤3 лет		55		
≥3 лет		26		
Крупноклеточный–анapластический, %	10	26	22	9,5
≤3 лет		10		
≥3 лет		41		
Специфические соматические и герминальные мутации, %	<i>CTNNB1</i> (90)	<i>PTCH1</i> (25) <i>SUFU</i> (15) <i>TP53</i> (15)		
Специфические амплификации, %		<i>N-MYC</i> (8)	<i>C-MYC</i> (15)	<i>N-MYC</i> (6)
Хромосомные aberrации, %	Моносомия 6 (85)		Iso17q (22)	Iso17q (70)

Таблица 2. Результаты международных исследований у детей с медуллобластомой в группе стандартного риска
Table 2. Results of international studies in children with medulloblastoma in the standard-risk group

Программа	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ	Сроки проведения, годы
CCG POG 9961	87	82	1996–2000
CCNU/CDDP/VCR (n=193)	88	84	
CPM/CDDP/VCR (n=186)	85	80	
SJMB 96 (n=86)	85	83	1996–2001
HIT SIOP PNET 4			
HFRT (n=169)	–	83	2001–2006
CFRT (n=169)	–	79	
COG ACNS0331			
IFRT (n=227)	84	82,2	2004–2015
PFRT (n=237)	85,1	80	

кулярная подгруппа выявляется в 30% случаев, группа 3 – в 20%, группа 4 – в 40%. Наличие метастатического поражения на момент диагностики заболевания характерно преимущественно для пациентов с медуллобластомой групп 3 и 4 (35–50%). Большинство опухолей WNT-молекулярной подгруппы представлено классическим гистологическим вариантом (86%). Десмопластический гистологический вариант опухоли является доминирующим в SHH-молекулярной подгруппе (40,5%) и наиболее часто встречается у детей в возрасте младше 3 лет (55%). Крупноклеточный–анapластический вариант опухоли характерен для SHH-молекулярной подгруппы и группы 3, наблюдается преимущественно у детей в возрасте старше 3 лет в группе SHH (41%) [3, 4].

Для каждой подгруппы медуллобластомы характерны специфические соматические и герминальные мутации, специфические амплификации и хромосомные aberrации. В опухоли WNT-молекулярной подгруппы установлено наличие мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* в 90% случаев, в SHH – в генах *PTCH1* в 25%, *SUFU* в 15% и *TP53* в 15%. Амплификации гена *N-MYC* встречаются в SHH-молекулярной подгруппе и группе 4, амплификация гена *C-MYC* – в группе 3. Среди хромосомных aberrаций наиболее значимыми являются моносомия хромосомы 6 в WNT-молекулярной подгруппе и изохромосома 17q в группах 3 и 4 [5, 6].

За последние 20 лет проведен ряд крупных международных исследований по изучению эффективности программ лечения детей с медуллобластомой. Все программы терапии включают в себя оперативное удаление опухоли на I этапе с последующим проведением различных вариантов химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ).

Особенностью лечения детей в возрастной группе младше 3 лет является исключение из программного лечения краниоспинального этапа ЛТ (краниоспинального облучения – КСО), а в ряде случаев и локального, что наглядно представлено в протоколах HIT 2000, SKK BIS4, CCG99703 [7, 8]. Кроме того, существенно различается тактика ведения пациентов в возрасте старше 3 лет, в группах стандартного и высокого риска за счет дифференцированного подхода к назначению КСО и высокодозной ХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоГСК). При этом выбор терапевтической стратегии зависит от наличия или отсутствия остаточной опухоли после проведения оперативного вмешательства, метастатического поражения. Стратификация пациентов в группы стандартного и высокого риска определяется R- и M-статусом (R0 – размер остаточной опухоли менее 1,5 см², R1 – размер остаточной опухоли более 1,5 см²; M0 – отсутствие метастатического поражения, M1–M4 – наличие метастатического поражения). Критерием включения в группу стандартного риска является наличие R0M0-статуса, а в группу высокого риска – R1 и/или M+ статуса [9–11].

Наиболее значимый интерес представляют международные многоцентровые исследования: CCG/POG 9961, SJMB 96, HIT-SIOP PNET 4, COG ACNS0331 [9, 10, 12, 13].

При проведении данных программ терапии достигнуты достаточно высокие показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ), которые составили 85 и 80% соответственно (табл. 2).

В рандомизированном исследовании Американской детской онкологической группы CCG/POG9961 проводилось

сравнение эффективности режимов ХТ с циклофосфамидом и ломустином после этапа ЛТ, которая состояла из КСО 23,4 Гр с последующим облучением задней черепной ямки (ЗЧЯ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 55,8 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр, с параллельным введением винкристина 1 раз в неделю в дозе 1,5 мг/м². В исследование были включены 379 пациентов в возрасте от 3 лет до 21 года. Через 6 нед после окончания ЛТ проводилась рандомизация. В 1-й группе (n=193) применялся режим ХТ: ломустин (75 мг/м², день 0), цисплатин (75 мг/м², день 1), винкристин (1,5 мг/м², день 1, 7, 14), во 2-й группе (n=186) проводился режим ХТ: цисплатин (75 мг/м², день 0), винкристин (1,5 мг/м², день 1, 7, 14); и циклофосфамид (1000 мг/м², день 21, 22). В соответствии с программой предусмотрено проведение 8 курсов терапии.

При оценке эффективности терапии достоверной разницы в показателях 5-летней ОВ и БСВ не отмечено. В 1-й группе 5-летняя ОВ и БСВ составили 86 и 82%, во 2-й группе – 85 и 80% соответственно. В рамках данного исследования значение возрастной группы пациентов для показателей ОВ и БСВ не установлено. Структура событий представлена рецидивом заболевания в области ЗЧЯ у 20 (5,2%) детей, ЗЧЯ с метастатическим поражением головного и спинного мозга – у 16 (4,2%), изолированным метастатическим поражением головного или спинного мозга – у 23 (6%), экстракраниальным метастатическим поражением – у 2 (0,5%), вторыми опухолями – у 7 (1,8%), 3 из которых представлены глиомами высокой степени злокачественности. Среднее время до появления второй опухоли (первого события) составило 59 мес (38–76 мес) [12].

Особенностью программы SJMB 96 было применение 4 курсов полихимиотерапии: винкристин (1,5 мг/м², день -4, +6), цисплатин (75 мг/м², день -4) в сочетании с высокодозным циклофосфамидом (2 г/м², день -3, -2) с последующей трансплантацией аутоГСК после каждого курса (день 0). Химиотерапевтический этап лечения начинался через 6 нед после ЛТ, которая состояла из КСО 23,4 Гр с последующим облучением ЗЧЯ до СОД 54 Гр (РОД 1,8 Гр). В исследование были включены 86 пациентов в возрасте от 3 лет до 21 года. При этом показатели 5-летней ОВ и БСВ составили 85 и 83% соответственно. Структура событий представлена рецидивом заболевания в области ЗЧЯ у 3 (3,4%) детей, ЗЧЯ с головным и спинным мозгом – у 1 (1,1%), в области головного или спинного мозга – у 9 (10,4%), прогрессированием заболевания после этапа ЛТ – только у 1 (1,1%). Вторых опухолей за указанный период наблюдения выявлено не было [10].

В сравнении с исследованием CCG/POG9961 увеличение разовой дозы циклофосфамида с 1 до 2 г/м² в программе SJMB 96 позволило сократить количество курсов ХТ с 8 до 4 с сохранением эффективности. При анализе структуры событий отмечена тенденция к уменьшению частоты выявления вторых опухолей в группе пациентов, которым проведено лечение по программе SJMB 96.

В протоколах HIT-SIOP PNET 4 и COG ACNS0331 оценивалась эффективность применения различных режимов ЛТ.

В международном европейском рандомизированном исследовании HIT-SIOP PNET 4 сравнивалась эффективность двух режимов ЛТ (стандартного конвенционного фракционирования и гиперфракционирования) с параллельным введением винкристина и последующими курсами поддерживающей ХТ. В исследование были включены 338 пациентов в возрастной группе от 4 лет до 21 года. Стандартное конвенционное фракционирование предусматривало проведение КСО в СОД 23,4 Гр и локальную ЛТ на область ЗЧЯ до СОД 54 Гр, с РОД 1,8 Гр (1 раз в день, 5 дней в неделю). Режим гиперфракционирования состоял из КСО в СОД 36 Гр, ЛТ на область ЗЧЯ до СОД 60 Гр, с дополнительным облучением зоны локализации первичного опухолевого очага до СОД 68 Гр, с РОД 1 Гр (2 раза в день, 5 дней в неделю). Химиотерапевтический этап лечения состоял из 8 введений винкристина в дозе 1,5 мг/м² (1 раз в неделю) параллельно с ЛТ и 8 курсов ХТ в режиме: винкристин (1,5 мг/м²), ломустин (75 мг/м²), цисплатин (70 мг/м²) – через 6 нед после завершения ЛТ.

При сравнении двух линий терапии статистически достоверной разницы в показателях 5-летней БСВ не отмечено – 78% в группе со стандартной конвенционной ЛТ и 81% в группе с гиперфракционированием ($p=0,9$). Следовательно, применение режима гиперфракционирования не привело к увеличению показателя БСВ у пациентов в группе стандартного риска. Влияния возрастной группы пациентов на показатели БСВ также не выявлено.

Структура событий представлена рецидивом заболевания в области ЗЧЯ у 13 (3,8%) детей, супратенториальной локализации или в области спинного мозга – у 12 (3,5%), с мультифокальным поражением головного и спинного мозга с или без ЗЧЯ – у 47 (13,9%), в области головного или спинного мозга – у 9 (2,6%), прогрессированием заболевания после этапа ЛТ – только у 1 (0,3%). М1-статус (наличие опухолевых клеток в ликворе) установлен у 34% пациентов с рецидивом заболевания. Вторые опухоли выявлены в 3 случаях, 2 из которых представлены глиомами высокой степени злокачественности. Среднее время до появления второй опухоли (первого события) составило 50 мес (35–61 мес).

Кроме того, в рамках данного исследования оценивалось влияние наличия остаточной опухоли после оперативного вмешательства на показатели БСВ. Установлено, что показатель 5-летней БСВ был достоверно выше в группе пациентов с R0 (n=286) в сравнении с R1 (n=31), 82 и 64% соответственно ($p=0,01$) [13].

В соответствии с рандомизированной программой Американской детской онкологической группы COG ACNS0331 проводилось сравнение эффективности применения редуцированной (18 Гр) и стандартной дозы (23,4 Гр) КСО у детей в возрастной группе от 3 до 7 лет, облучения зоны локализации первичного опухолевого очага и ЗЧЯ в возрастной группе от 3 лет до 21 года. Параллельно с ЛТ всем пациентам вводился винкристин в разовой дозе 1,5 мг/м² (1 раз в неделю, суммарно 7 введений). Через 4 нед после завершения лучевого этапа лечения начиналась поддерживающая ХТ, состоящая из 9 курсов в альтернирующем режиме в соотношении 2 к 1 (2 курса: цисплатин 75 мг/м², ломустин 75 мг/м², винкристин 1,5 мг/м² и 1 курс: циклофосфамид 1000 мг/м², винкристин 1,5 мг/м²).

В исследовании принимали участие 464 пациента с R0M0-статусом, из которых 237 проведена ЛТ на область ЗЧЯ до СОД 54 Гр и 227 – локальная ЛТ на область ЗЧЯ в дозе 5,4 Гр и на ложе удаленной опухоли в дозе 30,6 Гр до СОД 54 Гр. В возрастной группе от 3 до 7 лет 226 пациентов были включены в рандомизацию в зависимости от дозы КСО, 18 или 23,4 Гр. При этом в данной группе из исследования исключались пациенты с крупноклеточным-анпластическим гистологическим вариантом опухоли. СОД КСО для пациентов от 8 лет до 21 года составляла 23,4 Гр, РОД для всех пациентов – 1,8 Гр.

При попытке уменьшения объема локальной ЛТ показатели 5-летней ОВ и БСВ составили 84 и 82,2% в группе с облучением зоны локализации первичного опухолевого очага, 85,1 и 80,8% – в группе с облучением ЗЧЯ соответственно (для ОВ – $p=0,469$; для БСВ – $p=0,426$). При снижении дозы КСО у детей в возрасте от 3 до 7 лет отмечена тенденция к выявлению более низких показателей 5-летней ОВ и БСВ: 77,9 и 71,9% в группе с КСО 18 Гр, 85,8 и 82,6% в группе с КСО 23,4 Гр (для ОВ – $p=0,052$; для БСВ – $p=0,075$). Структура событий представлена рецидивом заболевания в области ЗЧЯ у 18 (3,8%) пациентов, супратенториальной локализации и/или в области спинного мозга – у 37 (7,9%), с мультифокальным поражением головного и спинного мозга с ЗЧЯ – у 29 (6,2%). Вторые опухоли выявлены в 10 (2,1%) случаях, 7 из которых представлены глиомами высокой степени злокачественности.

Следовательно, редукция дозы КСО до 18 Гр оказывает негативное влияние на показатель БСВ у 10% пациентов в группе стандартного риска. Но важно отметить, что уменьшение дозы КСО проводилось с учетом гистологического варианта, но независимо от молекулярно-биологической характеристики опухолевых клеток [9].

Несмотря на улучшение результатов лечения детей с медуллобластомой с впервые установленным диагнозом, про-

Таблица 3. Показатели выживаемости детей с медуллобластомой в зависимости от программы терапии и гистологического варианта опухоли				
Table 3. Survival rates for children with medulloblastoma depending on the treatment program and tumor histological variant				
Исследование	Классический вариант	Десмопластический вариант	Крупноклеточный–анапластический вариант	p
CCG/POG9961:				
• количество		279	48	0,15
• 5-летняя БСВ		83%	73%	
SJMB 96:				
• количество	45	16	12	0,04
• 5-летняя БСВ	83%	82%	В 3,9 раза чаще, чем у пациентов с другими гистологическими подтипами	
НIT-SIOP PNET 4:				
• количество	273	47	16	0,44
• 5-летняя БСВ	80%	80%	64%	
COG ACNS0331:				
• количество		464	7	0,60
• 5-летняя БСВ		81%	71%	

гноз для пациентов с рецидивом заболевания остается крайне неблагоприятным. Большинство рецидивов заболевания было выявлено в течение первых 2 лет от момента завершения программного лечения [9, 10, 12, 13].

В 2014 г. Американской исследовательской группой клиники St. Jude представлены результаты повторного применения ЛТ при лечении детей с рецидивом заболевания в группе стандартного риска. В исследование были включены 17 пациентов, у которых 1-я линия терапии предусматривала протоколами SJMB 96 и SJMB 03. Повторная ЛТ при рецидиве заболевания проведена 11 пациентам (8 – КСО, 2 – спинальная ЛТ, 1 – облучение ЗЧЯ), 5 – после повторного оперативного удаления опухоли. Вторая линия терапии до и после повторного лучевого лечения предусматривала применение курсов ХТ с препаратами: топотекан, вепезид, карбоплатин. Средний интервал между курсами ЛТ в данной группе составил 3,8 года (от 0,9 до 8,5 года). Доза КСО при рецидиве заболевания варьировала от 18 до 36 Гр, суммарная доза КСО – от 41,4 до 59,4 Гр, суммарная доза локального этапа ЛТ – от 79,8 до 109,8 Гр. Десятилетняя ОВ составила 45%. При этом у 5 пациентов без признаков прогрессирования заболевания после повторного КСО средний интервал между курсами ЛТ составил 5,4 года (от 2,5 до 8,5 года). Шесть детей, которым не проводилось повторное лучевое лечение, погибли от прогрессирования заболевания после различной ХТ и таргетной терапии. При этом 75% фатальных событий выявлено в течение первых 2 лет от момента рецидива заболевания [14]. Следовательно, применение повторного КСО возможно у пациентов с поздним рецидивом заболевания в группе стандартного риска.

В 2016 г. европейской международной исследовательской группой опубликованы результаты выживаемости детей, у которых выявлен рецидив заболевания после завершения программного лечения по протоколу НIT-SIOP PNET 4 в группе стандартного риска. В исследование были включены 72 пациента. Средний период времени от момента постановки диагноза до выявления рецидива заболевания составил 30 мес (от 2 до 95 мес).

Терапия 2-й линии проведена 67 пациентам. Хирургическое удаление опухоли выполнено в 18 (25%) случаях, преимущественно у пациентов с изолированным поражением в области ЗЧЯ, супратенториальной или спинальной локализации. ЛТ проведена 16 (22%) пациентам и предусматривала применение локального облучения метастатических очагов, локализованных преимущественно супратенториально и в области спинного мозга, в СОД 20–45 Гр. Стандартная ХТ выполнена у 60 (90%) пациентов и в большинстве случаев предполагала применение темозоломида в монорежиме (n=24) и комбинации с иринотеканом (n=4), а также курсов ХТ: карбоплатин, этопозид, циклофосфамид (n=15) и интратекального введения этопозида, метотрексата, липосо-

мального циторабина (n=16). Высокодозная ХТ проведена в 15 (21%) случаях, преимущественно у пациентов с изолированным поражением в области ЗЧЯ. Показатели ОВ составили 20% через 3 года и 6% через 7 лет от момента подтверждения рецидива заболевания. ОВ при изолированном рецидиве в области ЗЧЯ была статистически достоверно выше в сравнении с другими локализациями (3-летняя ОВ – 47 и 13%, 5-летняя – 18 и 0%; p=0,02). Следовательно, после завершения комплексной программы НIT-SIOP PNET 4 проведение противорецидивного лечения с применением повторной ЛТ и высокодозной ХТ возможно менее чем в 25% случаев, что в свою очередь приводит к крайне низким показателям ОВ [15].

В настоящее время хорошо известно, что показатели 5-летней БСВ у детей в возрасте до 3 лет с десмопластическим вариантом медуллобластомы независимо от наличия метастатического поражения приближаются к 90%, у пациентов с метастатическим поражением и амплификацией генов *C-MYC/N-MYC* и/или Iso17q (в 3-й молекулярной подгруппе) в опухолевых клетках не превышают 20 и 40% соответственно [7, 8, 11, 16].

Анализ результатов указанных исследований показал отсутствие различия в показателях 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами опухоли, а также наличие более низких показателей у детей с крупноклеточным–анапластическим вариантом (табл. 3) [9, 10, 12, 17].

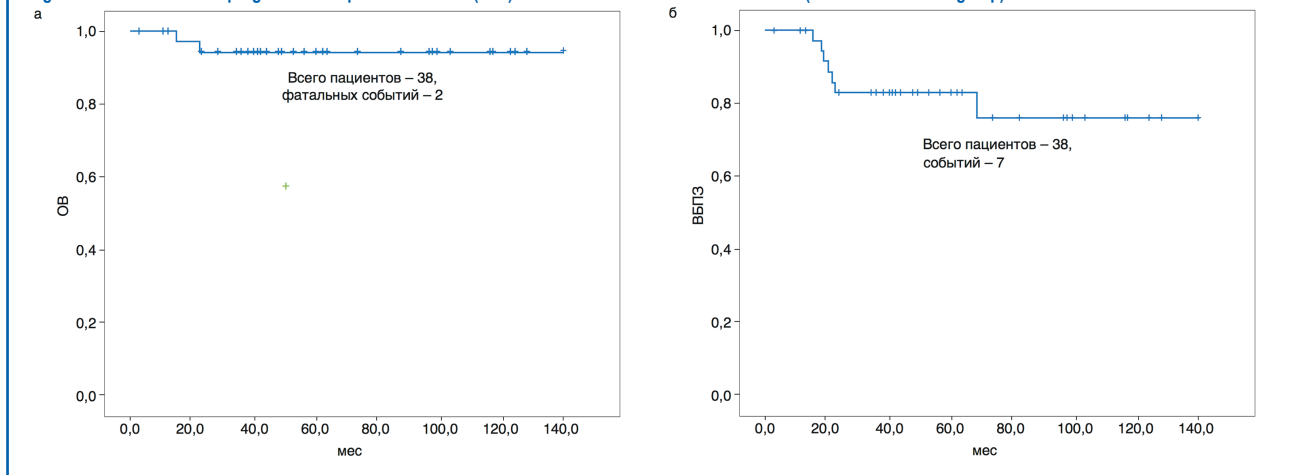
Ретроспективное молекулярно-биологическое исследование опухолевого субстрата выполнено у пациентов, которым проведено лечение по протоколам SJMB 96 и НIT-SIOP PNET 4.

В соответствии с результатами исследования SJMB 96 ни у одного из 10 детей с WNT-молекулярной подгруппой опухоли не выявлено рецидива или прогрессирования заболевания в сравнении с другими молекулярными подгруппами (5-летняя БСВ – 100 и 70%; p=0,03) [10]. По данным исследования НIT-SIOP PNET 4, в группе из 28 пациентов с наличием в опухолевых клетках мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* (WNT-молекулярной подгруппы) 5-летняя БСВ составила 88,5%. Рецидив заболевания установлен только у 2 пациентов в возрасте старше 16 лет [17, 18].

В исследовании НIT-SIOP PNET 4 показано отсутствие достоверной различия в 5-летней БСВ у пациентов с наличием в опухолевых клетках амплификации в гене *N-MYC* и без нее в 4-й молекулярной подгруппе (n=10 и 66, БСВ – 90 и 80%; p=0,47), с наличием Iso17q и без нее (n=56 и 35, БСВ – 82 и 80%; p=0,085). У 3 пациентов с *N-MYC*-позитивным вариантом опухоли в SHH-молекулярной подгруппе выявлены 2 рецидива заболевания. Также важно отметить показатели 5-летней БСВ у детей с различными молекулярными подгруппами опухоли: WNT (n=28) – 88,5%, SHH (n=17) – 75,3%,

Рис. 1. Показатели ОБ и ВБПЗ у детей с медуллобластомой (в группе стандартного риска).

Fig. 1. Overall survival and progression/relapse-free survival (PFS) rates in children with medulloblastoma (in the standard-risk group).



группа 3 (n=15) – 80,0%, группа 4 (n=76) – 81,6% (p=0,85). Кроме того, установлено, что показатель БСВ у детей с потерей хромосом 8 и 11 в опухолевых клетках (n=30 и 29) составил 100%. Пациентов с *C-MYC*-позитивным вариантом опухоли в 3-й молекулярной подгруппе не выявлено [17, 18].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе стандартного риска проведение интенсивного программного лечения с применением краниоспинальной (в СОД 23,4 Гр) и локальной ЛТ (до СОД 54 Гр) с последующими различными вариантами интенсивной ХТ привело к достижению 5-летней БСВ, превышающей 80%. Редукция дозы КСО возможна в отдельных группах пациентов, но требует детального анализа биологии опухолевых клеток. Прогноз у детей с рецидивом заболевания остается крайне неблагоприятным. Установлены молекулярно-биологические факторы благоприятного прогноза заболевания, к которым относятся: наличие в опухолевых клетках мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* (WNT-молекулярной подгруппы), потеря хромосом 8 и 11. К неблагоприятным факторам относится крупноклеточный–анapластический гистологический вариант опухоли. Значение *N-MYC*-позитивного варианта опухоли в SHN-молекулярной подгруппе для показателей БСВ у детей с медуллобластомой требует дополнительного изучения.

Материалы и методы

С 2008 по 2018 г. в исследование включен 51 пациент с впервые диагностированной медуллобластомой в возрастной группе от 3 до 18 лет.

Хирургический этап лечения в 96% случаев проведен в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, все этапы адъювантной терапии – в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Гистологический диагноз установлен в соответствии с классификациями ВОЗ опухолей ЦНС (от 2007 г. и в пересмотре от 2016 г.).

Для оценки эпигенетической метилтрансферазной активности опухолевых клеток проведено иммуногистохимическое исследование при использовании исследовательских антител: DNMT1 (поликлональные антитела, кроличьи, GTX116011, GeneTex), DNMT3a (поликлональные антитела, кроличьи, GTX129125, GeneTex), DNMT3b (поликлональные антитела, кроличьи, GTX129127, GeneTex), MGMT (моноклональное антитело, клон МТ3.1, мышинные, Thermo). Интенсивность экспрессии белка проводилась по системе Score 0–12 (Score 0–3 – отсутствие или низкий уровень экспрессии белка, Score 4–8 – средний уровень, Score 9–12 – высокий уровень). Score=a×b, где a – интенсивность окраски (1+, 2+, 3+), b – процент положительных клеток (1 – до 25%, 2 – от 26 до 50%, 3 – от 51 до 75%, 4 – от 76 до 100%) [19].

Исследование флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) проводилось для определения наличия в опухолевых

клетках амплификации/увеличения количества копий генов *C-MYC*, *N-MYC*, Iso17q, моносомии хромосомы 6. Использовались следующие ДНК-зонды: *MYC* (8q24)/SE8, *MYCN* (2p24)/LAF (2q11), *TP53* (17p13)/MPO (17q22), *SPEC ROS1/CEN6* Dual color probe (Kreatech).

Определение мутаций в 3-м экзоне гена *CTNNB1* и в 5–11-м экзонах гена *TP53* проводилось с помощью метода секвенирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по Сенгеру (Beckman Coulter GenomeLab GeXP) с использованием набора Cobas DNA Sample Preparation Kit [17, 18, 20].

Для изучения молекулярных подгрупп опухоли применялись системы HumanMethylation450 BeadChip (Illumina) [17, 18].

Для определения WNT-молекулярной подгруппы медуллобластомы использовалось 3 метода: выявление моносомии хромосомы 6 (по данным FISH-исследования), мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* (по данным ПЦР-секвенирования по Сенгеру) и специфического профиля метилирования генов (по данным HumanMethylation450 BeadChip).

Распределение детей в группы риска выполнено с учетом размера остаточной опухоли перед началом адъювантной терапии – менее 1,5 см² (R0), более 1,5 см² (R1). M0-статус установлен при отсутствии метастатического поражения по данным контрольного магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием и цитологического исследования ликвора.

Адъювантная терапия начиналась не позднее 1 мес от даты оперативного вмешательства.

Программа терапии в группе стандартного риска заключалась в проведении на I этапе мобилизации и сбора ГСК. Далее следовали ЛТ и через 1,5 мес от момента ее завершения 4 курса высокодозной ХТ с трансплантацией аутоГСК. КСО проводилось в дозе 23,4 Гр, локальный этап в объеме облучения ЗЧЯ до СОД 54 Гр (РОД 1,8 Гр) в режиме 2D (стандартной конформной ЛТ), с 2013 г. в объеме облучения зоны первичного опухолевого поражения (+0,5–1 см) в режиме IMRT (стандартной конформной ЛТ).

Режим высокодозной ХТ был представлен двумя вариантами: цисплатин 75 мг/м² – в день -4, винкристин 1 мг/м² – в день -4, высокодозный циклофосфамид 2000 мг/м² – в дни -3, -2) с трансплантацией аутоГСК (день 0) и цисплатин 75 мг/м² – в день -4, винкристин 1 мг/м² – в день -4, высокодозный тиофосфамид 150 мг/м² – в дни -3, -2) с трансплантацией аутоГСК (в день 0). Для проведения курса терапии с высокодозным циклофосфамидом применялись CD34+ ГСК в количестве не менее 1×10⁶/кг, с высокодозным тиофосфамидом – не менее 2×10⁶/кг.

В группе высокого риска применялись 2 программы терапии: программа 2008–2014 гг. и программа 2014–2018 гг.

В соответствии с программой 2008 г. на I этапе проводилась мобилизация и сбор ГСК. Далее следовали ЛТ и через

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов, локализация первичного опухолевого очага поражения, радикальность оперативного вмешательства, режимы высокодозной полихимиотерапии и ЛТ
Table 4. Clinical characteristics of patients, the primary tumor localization, surgery radicality, regimes of high-dose polychemotherapy and drug therapy (DT)

Критерий	Всего (%)	R0 (%)	R1 (%)	<i>p</i>
Число пациентов	51 (100)	38 (74,5)	13 (25,5)	
Средний возраст [лет]:	8,8 [4–18]	8,9 [4–18]	8,6 [4–18]	
• 3–7	21 (41,2)	14 (36,8)	7 (53,8)	0,282
• старше 7	30 (58,8)	24 (63,2)	6 (46,2)	
Пол:				
• мальчики	30 (58,8)	21 (55,3)	9 (69,2)	0,377
• девочки	21 (41,2)	17 (44,7)	4 (30,8)	
Локализация опухоли:				
• гемисфера мозжечка	6 (11,8)	6 (15,8)	0	0,127
• червь и 4-й желудочек	45 (88,2)	32 (84,2)	13 (100)	
Высокодозная ХТ:				
• с циклофосфамидом	39 (76,5)	31 (81,6)	8 (61,5)	0,141
• с тиофосфамидом	12 (23,5)	7 (18,4)	5 (38,5)	
Режим ЛТ:				
• 2D	22 (43,1)	15 (39,5)	7 (53,8)	0,366
• IMRT	29 (56,9)	23 (60,5)	6 (46,2)	
Доза КСО:				
• СОД 23,4 Гр	41 (80,4)	38 (100)	3 (23,1)	0,001
• СОД 36 Гр	10 (19,6)	0 (0)	10 (76,9)	

1,5 мес с момента ее завершения 4 курса высокодозной ХТ с трансплантацией аутоГСК. КСО составило 23,4 Гр, локальный этап в объеме облучения 3ЧЯ до СОД 54 Гр (РОД 1,8 Гр) в режиме 2D (стандартной конформной ЛТ), с 2013 г. в объеме облучения зоны первичного опухолевого поражения (+0,5–1 см) в режиме IMRT (стандартной конформной ЛТ).

В соответствии с программой 2014 г. проводился индукционный курс ХТ ОРЕС (цисплатин 75 мг/м² – в день +1, винкристин 1 мг/м² – в день +1, высокодозный циклофосфамид 1500 мг/м² – в дни +2, 3, этопозид 75 мг/м² – в дни +1, +2, +3). Далее мобилизация и сбор ГСК, КСО в СОД 23,4 или 36 Гр с последующим локальным облучением зоны первичного опухолевого поражения (+0,5–1 см) до СОД 54 Гр (РОД 1,8 Гр) в режиме IMRT и через 1,5 мес 2 курса высокодозной ХТ тиофосфамид/карбоплатин (тиофосфамид 300 мг/м² и карбоплатин 300 мг/м² в дни -4, -3) с трансплантацией аутоГСК (в день 0). Для проведения курса терапии с высокодозным циклофосфамидом применялись CD34+ ГСК в количестве не менее 1×10⁶/кг, с высокодозным тиофосфамидом – не менее 2×10⁶/кг.

Эффективность программного лечения оценивалась по данным контрольных МРТ-исследований и цитологического исследования ликвора.

ОВ рассчитывалась за промежуток времени от начала лечения до окончания исследования или смерти больного; БСВ – от даты начала лечения до любого события (прогрессирования заболевания во время лечения, отсутствия ремиссии после завершения лечения, рецидива заболевания, фатальных септических и несептических осложнений) или до окончания исследования; ВВПЗ – от начала лечения до окончания исследования или до прогрессирования или рецидива заболевания.

Статистический анализ проведен с использованием IBM-SPSS Statistics-21. Непараметрические данные сравнивались по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Выживаемость больных оценивалась посредством построения кривых с помощью метода Каплана–Мейера, значимость различий между кривыми выживаемости – по методу log-rank.

Результаты

В исследование включен 51 пациент. Средний возраст составил 8,8 года, в возрастной группе от 3 до 7 лет – 21 ребенок, в группе старше 7 лет – 30 детей. Соотношение мальчиков и девочек – 1,5/1. Локализация первичного опухолевого очага в проекции червя мозжечка и 4-го желудочка выявлена в большинстве случаев (88,2%).

Проведено лечение в соответствии с критериями для группы стандартного риска (с R0M0) 38 пациентам, для группы высокого риска (с R1M0) – 13 пациентам. Высокодозный режим кондиционирования с циклофосфамидом применялся в 81,6% случаев в группе стандартного риска и в 61,5% – в группе высокого риска, с тиофосфамидом – в 18,4 и 38,5% (*p*=0,141). В группе стандартного риска у всех пациентов СОД КСО составила 23,4 Гр, в группе высокого риска – 36 Гр в 76,9% случаев. При этом режим IMRT применялся у 60,5 и 46,2% детей соответственно (табл. 4).

Показатели ОВ, БСВ и ВВПЗ у пациентов в группе стандартного риска составили 94,3±3,9%, 68,4±10,7% и 76,0±8,8% при средней продолжительности наблюдения 62,9±6,2 мес (рис. 1).

При этом показатели ВВПЗ у пациентов в возрастной группе от 3 до 7 лет составили 100%, а в возрасте 8 лет и старше – 60,5±13,5% (*p*=0,025) при средней продолжительности наблюдения 66,9±8,9 и 52,0±7,9 мес. Достоверных различий в показателях ВВПЗ у мальчиков и девочек не отмечено, 72,2±13,2 и 81,3±9,8% (*p*=0,963) при средней продолжительности наблюдения 56,9±8,1 и 58,2±9,2 мес (рис. 2).

Значение первичной локализации опухоли для ВВПЗ также не установлено. У пациентов с поражением гемисферы мозжечка ВВПЗ составила 80,0±17,9%, с поражением червя мозжечка и распространением опухоли на 4-й желудочек – 75,0±10,0% (*p*=0,970) при средней продолжительности наблюдения 53,9±18,5 и 58,2±6,4 мес (рис. 3).

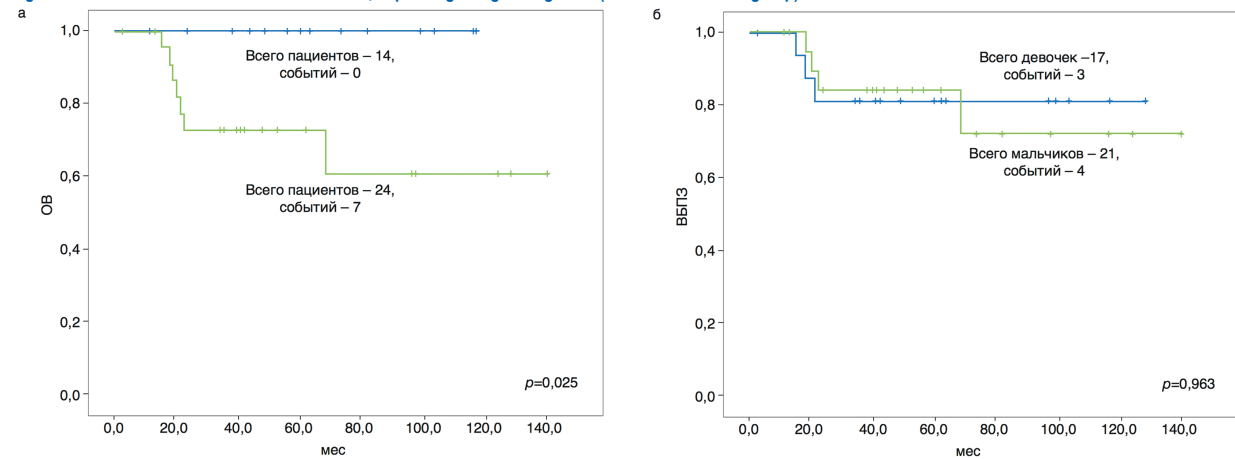
Кроме того, в рамках данного исследования проводилось изучение влияния режимов высокодозной ХТ (с циклофосфамидом/тиофосфамидом) и ЛТ (2D и IMRT) на показатели ВВПЗ (рис. 4).

Отмечена тенденция к выявлению более высоких показателей ВВПЗ у детей, которым в режим кондиционирования был включен тиофосфамид, в сравнении с группой, где при-

Таблица 5. Морфологическая и молекулярно-биологическая характеристика опухоли
Table 5. Morphological and molecular-biological characteristics of tumor

Критерий	Всего (%)	R0 (%)	R1 (%)	p
Число пациентов	51 (100)	38 (74,5)	13 (25,5)	
Гистологический вариант:				
• классический	42 (82,4)	31 (81,6)	11 (84,6)	0,956
• десмопластический	4 (7,8)	3 (7,9)	1 (7,7)	
• крупноклеточный–анапластический	5 (9,8)	4 (10,5)	1 (7,7)	
Молекулярная подгруппа:				
• WNT	6 (11,8)	5 (13,2)	1 (7,7)	0,598
• другая	45 (88,2)	33 (86,8)	12 (92,8)	
FISH-исследование:				
• амплификация гена <i>C-MYC</i>	0 (0) из 44	0 (0) из 35	0 (0) из 9	0,456
• амплификация гена <i>N-MYC</i>	2 (4,7) из 43	2 (5,9) из 34	0 (0) из 9	
• Iso17q	9 (22) из 41	5 (15,6) из 32	4 (44,4) из 9	
ПЦР-секвенирование по Сенгеру:				
• мутация в гене <i>TP53</i>	1 (4) из 25	1 (5) из 20	0 (0) из 5	0,610
• мутация в 3-м экзоне гена <i>CTNNB1</i>	6 (100)	5 (13,2)	1 (7,7)	
ИГХ-исследование:				
• DNMT1 (Score 4 и более)	15 (71,4) из 21	12 (70,6) из 17	3 (75) из 4	0,878
• DNMT3a (Score 4 и более)	15 (71,4) из 21	11 (64,7) из 17	4 (100) из 4	0,533
• DNMT3b (Score 4 и более)	12 (57,1) из 21	9 (52,9) из 17	3 (75) из 4	0,543
Вариант, позитивный по 3 маркерам	10 (47,6) из 21	7 (41,2) из 17	3 (75) из 4	0,223
MGMT (Score 4 и более)	14 (45,2) из 31	10 (41,7) из 24	4 (57,1) из 7	0,469

Рис. 2. Показатели ВБПЗ у детей с медуллобластомой в зависимости от возраста и пола (в группе стандартного риска).
Fig. 2. PFS rate in children with medulloblastoma, depending on age and gender (in the standard-risk group).



менялся циклофосфамид, – 100 и 72,0±9,5% ($p=0,198$) при средней продолжительности наблюдения 38,9±1,1 и 61,7±7,1 мес. Достоверных различий в ВБПЗ при проведении различных вариантов ЛТ 2D и IMRT не получено – 73,3±11,4 и 85,0±8,0% ($p=0,692$) при средней продолжительности наблюдения 86,9±10,4 и 38,3±3,7 мес.

В группе высокого риска показатели БСВ и ВБПЗ составили 76,9±11,7 и 83,3±10,8% при средней продолжительности наблюдения 52,2±7,8 мес. При этом достоверного влияния пола, возраста ребенка, режимов высокодозной ХТ и ЛТ на показатели ВБПЗ не установлено в связи с недостаточным количеством наблюдений.

В рамках данного исследования проводилось изучение морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток. Классический гистологический вариант опухоли выявлен в 82,4% случаев, десмопластический – в 7,8%, крупноклеточный–анапластический – в 9,8%. Молекулярная подгруппа WNT установлена в 11,8% образцов опухоли. Амплификации гена *C-MYC* в опухолевых клетках не обнаружено, амплификация гена *N-MYC* выявлена только в 4,7% образцов опухоли, Iso17q – в 22%.

Рис. 3. Показатели ВБПЗ у детей с медуллобластомой в зависимости от первичной локализации опухоли (в группе стандартного риска).
Fig. 3. PFS rate in children with medulloblastoma, depending on the primary tumor location (in the standard-risk group).

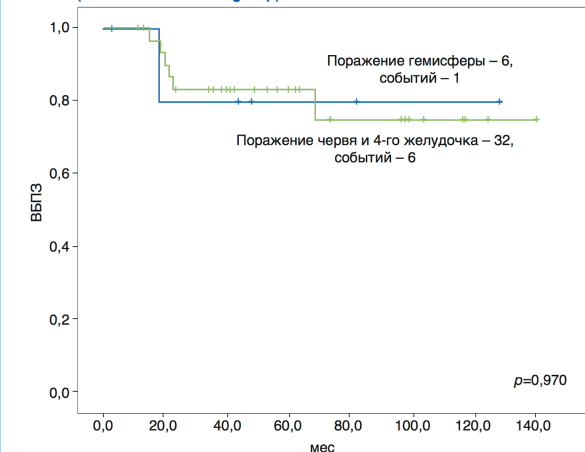


Рис. 4. Показатели ВБПЗ у детей с медуллобластомой в зависимости от режимов высокодозной ХТ и ЛТ (в группе стандартного риска).
Fig. 4. PFS rate in children with medulloblastoma, depending on the regimen of high-dose chemotherapy and DT (in the standard-risk group).

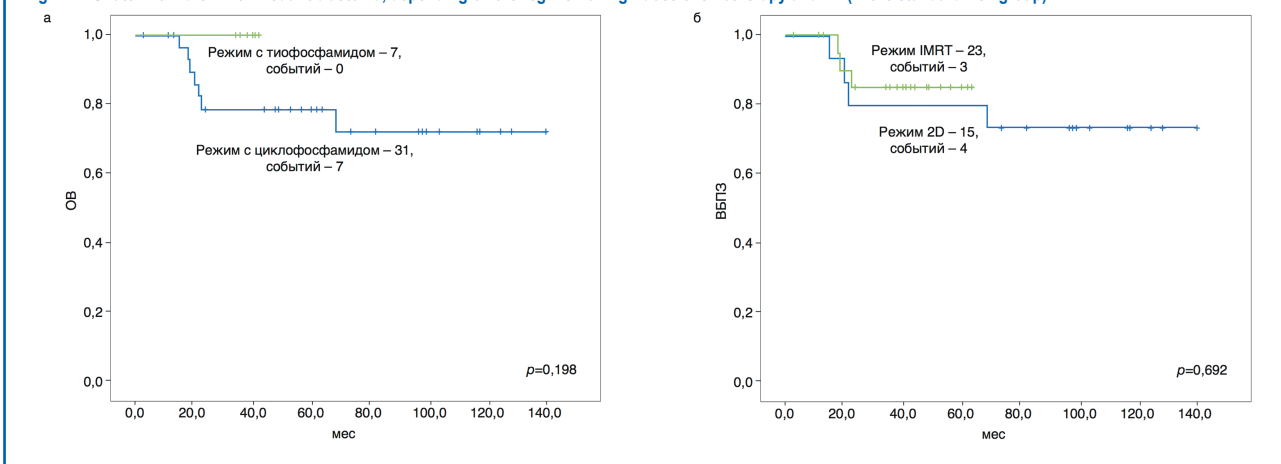
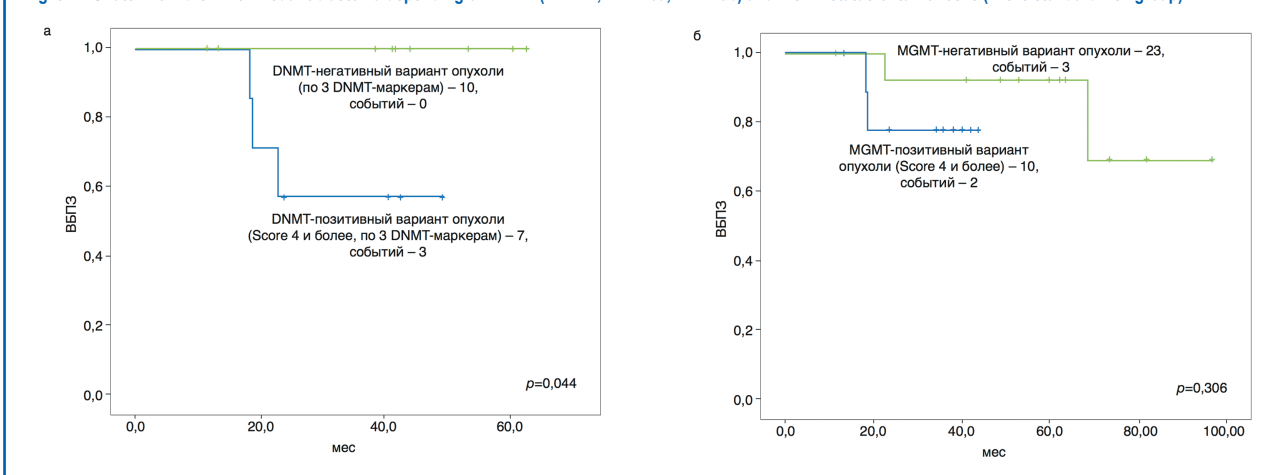


Рис. 5. Показатели ВБПЗ у детей с медуллобластомой в зависимости от DNMT (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) и MGMT-статуса опухолевых клеток (в группе стандартного риска).
Fig. 5. PFS rate in children with medulloblastoma depending on DNMT (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) and MGMT status of tumor cells (in the standard-risk group).



Оценка метилтрансферазной активности выполнена в 21 образце опухоли. Средний и высокий уровни экспрессии белков DNMT1, DNMT3a, DNMT3b (Score 4 и более) в опухолевых клетках обнаружены в 71,4, 71,4 и 57,1% случаев. Позитивный по 3 маркерам вариант установлен в 47,6% образцов опухоли. Средний и высокий уровни экспрессии белка MGMT (Score 4 и более) в опухолевых клетках выявлен в 45,2% образцов (табл. 5).

С учетом морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток проведен анализ структуры событий.

В группе стандартного риска выявлено 2 поздних локализованных и 2 поздних диссеминированных рецидива, 2 ранних диссеминированных и 1 ранний локализованный рецидив, 1 случай второй опухоли. При этом все пациенты с десмопластическим (3 детей) и крупноклеточным–анапластическим гистологическими вариантами без амплификации гена *N-MYC* (3 детей) живы при средней продолжительности наблюдения 55,1±16,9 мес. Два рецидива заболевания выявлены у пациентов с SHN-молекулярной подгруппой опухоли, наличием в опухолевых клетках амплификации гена *N-MYC*, но без мутации в гене *TP53*, 1 случай рецидива у ребенка 11 лет с WNT-молекулярной подгруппой опухоли при наличии в опухолевых клетках соматической мутации в гене *TP53*. Другие случаи рецидива заболевания ассоциированы с 4-й молекулярной подгруппой опухоли.

Вторая опухоль представлена остеосаркомой с поражением затылочной кости, которая манифестировала через 6,5 года после завершения программного лечения. У данного пациента в клетках медуллобластомы обнаружена сома-

тическая мутация в 8-м экзоне гена *DDB2* (DNA damage-binding protein 2). Медуллобластома относилась к классическому гистологическому варианту, 3-й молекулярной подгруппе без амплификации гена *C-MYC*, без *Iso17q* и мутации в гене *TP53*. В образце остеосаркомы данной мутации не выявлено.

Кроме того, в этом исследовании проводилось изучение влияния метилтрансферазной активности в опухолевых клетках на показатель ВБПЗ.

Отмечена тенденция к достижению более низкого показателя ВБПЗ у пациентов, в опухолевых клетках которых выявлены средний и высокий уровни экспрессии всех вариантов DNMT. Показатели ВБПЗ составили 100 и 57,1±18,7% ($p=0,044$) при средней продолжительности наблюдения 42,6±5,8 и 30,6±4,8 мес (рис. 5). В 2 случаях рецидива заболевания отмечено сочетание DNMT-позитивного статуса опухолевых клеток по 3 маркерам и наличия амплификации в гене *N-MYC*. Также важно отметить, что при сравнении образцов первичного материала опухоли и опухоли при рецидиве заболевания отмечено нарастание метилтрансферазной активности. Оперативное вмешательство при рецидиве заболевания выполнено 4 из 7 пациентов.

Достоверных различий в показателях ВБПЗ у детей с MGMT-позитивным и негативным вариантом опухоли не отмечено, 77,8±13,9 и 69,2±20,7% ($p=0,306$) – при средней продолжительности наблюдения 30,7±3,5 и 56,2±5,9 мес (см. рис. 5).

В группе высокого риска структура событий представлена поздним локализованным рецидивом заболевания у 1 пациента с 4-й молекулярной подгруппой опухоли и наличием в опухолевых клетках высокого уровня метилтрансфе-

разной активности (Score 4 и более для DNMT1, DNMT3a, DNMT3b), прогрессированием заболевания у 1 пациента с 3-й молекулярной подгруппой опухоли и наличием в опухолевых клетках Iso17q, фатальным септическим осложнением после последнего курса высокодозной ХТ у 1 пациента с WNT-молекулярной подгруппой опухоли. Всем пациентам, у которых были выявлены события, проведено лечение с СОД КСО 36 Гр и режимом кондиционирования с высокодозным циклофосфамидом.

Всем пациентам с рецидивом заболевания проведена терапия 2 и 3-й линии, которая включала применение повторной ЛТ (локальной и/или КСО в СОД 18–36 Гр), различных режимов ХТ (метрономной или цикловой), эпигенетической деметилирующей терапии (5-азациитидина, децитабина). Показатель ОВ составил $71,4 \pm 17,1\%$ при средней продолжительности наблюдения за группой $24,4 \pm 13,4$ мес. При этом у 2 пациентов достигнут полный ответ, 3 пациента живы с сохраняющимися МРТ-признаками заболевания.

Пациенту со второй опухолью проведено программное лечение, которое включало оперативное удаление опухоли на I этапе и последующую ХТ. Достигнут полный ответ, в течение 3 лет без признаков рецидива заболевания.

Обсуждение

В результате данного исследования получены достаточно высокие показатели ОВ и ВВПЗ у пациентов в группе стандартного риска, которые составили $94,3 \pm 3,9$ и $76,0 \pm 8,8\%$ при средней продолжительности наблюдения $62,9 \pm 6,2$ мес. Большинство рецидивов (6 из 7) выявлено в течение 2 лет от момента завершения программного лечения, что соответствует данным крупных международных исследований.

Установлена когорта пациентов в возрасте от 3 до 7 лет, у которых после проведения интенсивного программного лечения достигнута 100% ВВПЗ при средней продолжительности наблюдения $66,9 \pm 8,9$ мес. При этом в образцах опухоли отсутствовали морфологические и молекулярно-биологические факторы неблагоприятного прогноза заболевания (крупноклеточный–анапластический гистологический вариант, амплификация генов *C-MYC*, *N-MYC*, Iso17q, мутация в гене *TP53*). С учетом результатов международного исследования COG ACNS0331 можно говорить о том, что для данной

группы пациентов открывается потенциальная возможность редукции дозы КСО до 18 Гр.

При проведении интенсивного программного лечения получены показатели 100% ВВПЗ у пациентов с десмопластическим гистологическим вариантом опухоли, а также у пациентов, которым в программном лечении применялся режим ХТ с высокодозным тиофосфамидом.

Говорить о потенциальной возможности редукции дозы КСО для данной группы больных не представляется возможным в связи с небольшим количеством наблюдений.

Кроме того, показано отсутствие достоверного влияния пола пациента, локализации первичного опухолевого очага, режимов ЛТ на показатели ВВПЗ.

Молекулярно-биологический анализ показал негативное влияние на ВВПЗ DNMT-позитивного статуса (Score 4 и более по 3 маркерам) опухолевых клеток, а также наличия в них амплификации гена *N-MYC* (в SHN-молекулярной подгруппе). Прогностическая значимость Iso17q в образцах опухоли требует дополнительного изучения с учетом принадлежности к 3 или 4-й молекулярной подгруппе.

В группе высокого риска ВВПЗ составила $83,3 \pm 10,8\%$ при средней продолжительности наблюдения $52,2 \pm 7,8$ мес. При этом достоверного влияния пола, возраста ребенка, режимов высокодозной ХТ и ЛТ на показатели ВВПЗ не установлено в связи с недостаточным количеством наблюдений. В сравнении с результатами исследования HIT-SIOP PNET 4 достижение более высокого показателя ВВПЗ связано с применением СОД КСО 36 Гр в большинстве случаев.

Заключение

Установлена группа пациентов в возрасте от 3 до 7 лет, которым открывается потенциальная возможность редукции дозы КСО до 18 Гр. Понимание метилтрансферного статуса опухолевых клеток создает предпосылки к применению эпигенетической деметилирующей терапии. Для оценки влияния режима ХТ с высокодозным тиофосфамидом на показатели ВВПЗ требуется большее количество наблюдений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Ostrom QT, Gittleman H, Jordan X. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncology* 2016; 18: 1–75. DOI: 10.1093/neuonc/nov207
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma – translating discoveries from the bench to the bedside. *Focus on Paediatric Cancer. Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11 (12): 714–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.181
- Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell* 2017; 31 (6): 737–54. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.005
- Schwable EC, Lindsey JC, Nakjang S. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (7): 958–71. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30243-7
- Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 785–98. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30242-0
- Lafay Cousin L, Smith A, Chi SN. Clinical, pathological and molecular characterization of infant medulloblastomas treated with sequential high-dose chemotherapy. *Ped Blood Cancer* 2016; 63(9): 1527–34. DOI: 10.1002/pbc.26042
- Von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro-Oncology* 2011; 13 (6): 669–79. DOI: 10.1093/neuonc/nor025
- Michalski JM, Janss A, Vesina G. Results of COG ACNS0331: A Phase III Trial of Involved-Field Radiotherapy (IFRT) and Low Dose Craniospinal Irradiation (LD-CSI) with Chemotherapy in Average-Risk Medulloblastoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol* 2016; 96 (5): 937–38. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.046
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7 (10): 813–20. DOI: 10.1016/s1470-2045(06)70867-1
- Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4151–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2428
- Packer J, Gajjar A, Vezina G. Phase III Study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of clinical oncology* 2006; 24 (25): 4202–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4980
- Lannering B, Rutkowski S, Doz F. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (26): 3187–93. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8719
- Wetmore C, Herington D, Lin T. Reirradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk for toxicity? *Cancer* 2014; 120 (23): 3731–7. DOI: 10.1002/cncr.28907

15. Sabel M, Fleischback G, Tippelt S. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neuro-Oncol* 2016; 129 (3): 515–24. DOI: 10.1007/s11060-016-2202-1
16. Shib DJ, Northcott PA, Remke M. Cytogenetic prognostification within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol* 2014; 32 (9): 886–96. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9539
17. Clifford SC, Lannering B, Schwabbe EC. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOPNET4 clinical trial. *Oncotarget* 2015; 6 (36): 38827–39. DOI: 10.18632/oncotarget.5149
18. Goschzik T, Schwabbe EC, Hicks D. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1602–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30532-1
19. Pocza T, Krenacs T, Turanyi E. High expression of DNA methyltransferases in primary human medulloblastoma. *Folia Neuropathol* 2016; 54 (2): 105–3. DOI: 10.5114/fn.2016.60365
20. Zbukova N, Ramaswamy V, Remke M. Subgroup-Specific Prognostic Implications of TP53 Mutation in Medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (23): 2927–35. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5052

Информация об авторах / Information about the authors

Левашов Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>

Загидуллина Светлана Рустамовна – врач детский онколог детского отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-3106>

Строганова Анна Михайловна – канд. мед. наук, зав. молекулярно-биологической лаб. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ КО им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Хоченков Дмитрий Александрович – канд. биол. наук, зав. лаб. биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-3492>

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Горельшев Сергей Кириллович – д-р мед. наук, зав. 1-м нейрохирургическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»

Кадыров Шавкат Умидович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отд-ния ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

Бабелян Степан Самвелович – канд. мед. наук, врач детского отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8072-9173>

Григоренко Василий Андреевич – врач-радиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>

Сидельников Дмитрий Андреевич – студент 6-го курса лечебного фак-та ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5950-4399>

Субботина Наталья Николаевна – канд. мед. наук, врач детский онколог Клинической больницы №2 АО «Группа компаний МЕДСИ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-617X>

Дайлидите Видманте Видманто – врач детский онколог, врач-педиатр АО «Ильинская больница». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4682-5433>

Менткевич Георгий Людомирович – проф., глав. врач клиники «Нейровита». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Andrei S. Levashov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>

Svetlana R. Zagidullina – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-3106>

Anna M. Stroganova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Dmitrii A. Khochenkov – Cand. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5694-3492>

Marina V. Ryzhova – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Sergei K. Gorelyshev – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery

Shavkat U. Kadirov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

Stepan S. Babelyan – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8072-9173>

Vasili A. Grigorenko – radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>

Dmitrii A. Sidel'nikov – 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5950-4399>

Natalia N. Subbotina – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital №2, The group of companies MEDSI. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-617X>

Vidmante V. Daylidite – pediatric oncologist, pediatrician, Ilyinskaya Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4682-5433>

Georgii L. Mentkevich – Prof., NeuroVita Clinic. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-0791>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.03.2020