

На правах рукописи

Сальникова Екатерина Александровна

Оптимизация терапии медуллобластом у детей младше пяти лет

14.01.12 – онкология

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Элла Вячеславовна Кумирова – доктор медицинских наук

Александр Григорьевич Румянцев – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ильенко Лидия Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №2 ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Поляков Владимир Георгиевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в «__» часов

на заседании диссертационного совета Д 208.050.02 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы-Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (117997, Москва, ул. Саморы-Машела, д. 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Качанов Денис Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Медуллобластома (МБ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей, на долю которой приходится около 20% от всех интракраниальных опухолей детского возраста (Kaatch P., 2001; Желудкова О.Г., 2004; von Hoff K., 2012). В 2013 году в Российской Федерации было зарегистрировано 203 первичных случая заболеваний злокачественными новообразованиями ЦНС у детей в возрасте от рождения до 4-х лет (Каприн А.Д., 2015), из них на долю МБ приходится около 20%, т.е. порядка 40 случаев в год.

Распространенность МБ, частота метастазирования, быстрота прогрессирования без лечения, наличие побочных ранних и отсроченных эффектов применяемых методов терапии, влияние на качество жизни обуславливают высокую актуальность данной проблемы не только для онкологии, но и для педиатрии. Несмотря на применяемый с 80-х годов XX века комплексный подход к терапии и достигнутое в связи с этим улучшение выживаемости, течение и исход заболевания у детей младшего возраста по-прежнему не всегда прогнозируемы.

Исторически факторами неблагоприятного прогноза у данной категории больных являлись возраст пациента младше 3-х лет, большой объем остаточной опухоли после выполнения резекции и/или наличие метастазов (МТС) (стадия заболевания по Chang M1 и выше) (Packer R.J., 1994; Zeltzer P.M., 1999; Taylor R.E., 2005; Kool M., 2012; Clifford S.C., 2015; Coluccia D., 2016). Ситуация драматически изменилась с быстрым развитием молекулярно-генетических исследований МБ, которые позволили определить прогностически более благоприятные варианты опухоли (Louis D.N., 2007; Gilbertson R.J., 2008; Taylor M.D., 2012; von Hoff K., 2012).

Тем не менее, МБ у детей младшего возраста остаются одной из нерешенных проблем детской нейроонкологии. Ранний возраст пациента некоторыми авторами по-прежнему рассматривается одним из факторов неблагоприятного прогноза (Geyer J.R., 2005; Rutkowski S., 2010; Матуев К.Б., 2014). Большой объем опухоли на момент первичной диагностики в значительной доле случаев, частота метастазирования, отсрочка в проведении или полный отказ от лучевой терапии (ЛТ) влияют на успех лечения (Kool M., 2012; Taylor M.D., 2012; von Hoff K., 2012; Gajjar A., 2015). Традиционно ЛТ в ряде протоколов у детей младшего возраста откладывается или заменяется интравентрикулярным введением цитостатиков, потенцируется повторными оперативными вмешательствами по удалению опухоли. Известные стратегии терапии (Head-Start, SFOP, SIOP, GPOH, COG) имеют только 60-70% эффективности. Одни исследовательские группы рассматривают в контексте проблемы МБ у детей младшего возраста больных младше трех, другие – младше пяти лет (Grundy R.G., 2010; Clifford S.C.,

2015). Однозначного мнения об эффективности лечения МБ у детей младше трех-пяти лет не существует. С разделением МБ на молекулярные подгруппы появилась необходимость в выработке новой стратификации больных на группы риска не только в зависимости от клинических, но и молекулярно-генетических прогностических факторов.

Консенсусная конференция в Бостоне (США) в 2010 г. определила 4 молекулярно-генетические подгруппы МБ (WNT, SHH, Группа 3 и Группа 4), каждая из которых имеет различные молекулярно-генетические профили, биологическое поведение, ответ на терапию и исходы (Kool M., 2012), что в дальнейшем нашло свое отражение в новой классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. (Louis D.N., 2016).

Основной характеристикой МБ подгруппы WNT является гиперактивация одноименного сигнального пути. Соматические мутации в МБ WNT в подавляющем большинстве случаев определяются в 3-м экзоне (CTNNB1) гена β -катенина, а ядерная аккумуляция β -катенина служит дифференциально-диагностическим критерием (Northcott P.A., 2012; Robinson G., 2012; Gajjar A., 2015). Моносомия 6-й хромосомы, выявляемая у пациентов детского возраста в 80-90% случаев, также рассматривается в качестве маркера опухолей данной подгруппы (Jones D.T., 2012; Kool M., 2012).

Развитие МБ подгруппы SHH связано с абберациями одноименного сигнального пути, с наиболее частыми молекулярно-генетическими аномалиями в генах *PTCH1*, *SMO* и *SUFU*, а также с амплификацией генов *MYCN* и *GLI2* и с характерными несбалансированными генетическими абберациями – дупликацией длинного плеча хромосомы 3 (3q gain) и делецией длинного плеча хромосомы 9 (9q loss). В опухолях данной подгруппы описано так же большое количество других аббераций (10q loss, 17p loss, 17q gain и др.) (Falkenstein K.N., 2014; Coluccia D., 2016; Kijima N., 2016). В настоящее время также изучаются обоснованность и практическая значимость дифференциации МБ SHH на подгруппы SHH-I/II на основании выявления цитогенетического маркера 2p/2q gain, характерного для МБ SHH-I и отсутствующего в МБ SHH-II. Однако, с учетом различий в выживаемости больных обеих подгрупп, полученных американскими (пациенты с МБ SHH-I имеют статистически значимо более низкую выживаемость по сравнению с больными с МБ SHH-II) и европейскими (не выявлено значимых различий в выживаемости больных с МБ SHH-I и SHH-II) исследовательскими группами, единого мнения в этом вопросе не достигнуто (Lafay-Cousin L., 2018).

К молекулярно-генетическим абберациям, свойственным МБ Группы 3, относят хромосомные перестройки с участием эмбриональных протоонкогенов *GFI1* и *GFI1B* (30-41%), а также образование изохромосомы 17q (25-26%), с характерной утратой гена-супрессора опухолевого роста *TP53* и дупликацией гена топоизомеразы *TOP2A* (Pietsch T., 2014; Gajjar A., 2015). Реже выявляются амплификации протоонкогенов *MYC* (10-20%), *OTX2* (7-10%) и

аномалии количества копий компонентов сигнального пути TGF β (Northcott P.A., 2012; Skowron P., 2015). Геном МБ Группы 3 отличается высокой нестабильностью, довольно часто выявляются делеции/дупликации в разных хромосомах (Li K.K., 2013; Schroeder K., 2014).

Наиболее частой аберрацией в МБ Группы 4 является изохромосома 17q (по данным разных авторов 66-80%). Гиперэкспрессия генов семейства *MYC* МБ Группы 4 не свойственна. Также в МБ Группы 4 обнаруживаются делеции/дупликации различных хромосом (дупликации 4, 7, 17q, 18, делеции 8, 10, 11, 17q) (Jones D.T., 2012; Gajjar A., 2015; Coluccia D., 2016).

В 2015 г. в г. Хайдельберг (Германия) на консенсусной конференции были утверждены новые факторы риска МБ для больных старше 3-х лет (Ramaswamy V., 2016). Однако, стратификация на группы риска больных МБ раннего возраста до настоящего времени по-прежнему не разработана.

Таким образом, разработка современной стратификации больных МБ младше пяти лет на группы риска для модификации проводимой терапии представляется актуальной проблемой детской онкологии.

Цель исследования

Оптимизация терапии медуллобластом у детей младше пяти лет на основе разработанной стратификации на группы риска по клиническим и молекулярно-генетическим признакам.

Задачи исследования

1. Определить влияние инициальных факторов (пол, возраст, объем резекции опухоли, М-стадия, гистологический вариант, молекулярно-генетические характеристики опухоли) и особенностей терапии (схема химиотерапии, наличие ЛТ в программе лечения, дозы и объем облучения) на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных МБ младше пяти лет.
2. Определить эффективность химиолучевой терапии у больных МБ младше пяти лет.
3. Оценить эффективность интравентрикулярной терапии метотрексатом у детей младше пяти лет с МБ.
4. Разработать стратификацию на группы риска и расширенный диагностический алгоритм для больных МБ младше пяти лет.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации выполнена основанная на большом собственном клиническом материале научная работа, в которой проведен анализ эффективности различных схем полихимиотерапии (СКК, терапия индукции, поддерживающая, цикловая) у детей младше пяти лет с первично диагностированными МБ в зависимости от клинических (пол, возраст, объем резекции опухоли, М-стадия, гистологический вариант) и молекулярно-генетических (подгруппы SHN, SHN I, SHN II, Группа 3, Группа 4; мутации в генах *TP53*, *PTCH1*, *SUFU*,

SMO; делеция 17q, дупликация 17q, амплификация генов *MYC/MYCN*, метилирование промоторной зоны гена *MGMT*, изохромосома 17q) факторов, влияющих на выживаемость.

На основании полученных результатов проведенного анализа, включавшего молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани, предложена новая стратификация больных МБ младше пяти лет на три группы риска в зависимости от указанных выше клинических и молекулярно-генетических факторов (группа стандартного, высокого и очень высокого риска). На основании полученных данных предложен расширенный диагностический алгоритм для анализируемой категории больных с учетом молекулярно-генетических факторов.

Исследование выполнено на большом клиническом материале, не представленном ранее в мировой литературе.

Практическая значимость работы

Разработана стратификация больных младше пяти лет с первично диагностированными МБ на группы стандартного, высокого и очень высокого риска в зависимости от клинических и молекулярно-генетических характеристик, что позволяет не только более точно прогнозировать течение и исход заболевания, но и усовершенствовать программу лечения таких пациентов, обосновав в дальнейшем индивидуализированные программы терапии с целью достижения максимального эффекта при минимизации побочных и отсроченных эффектов используемых терапевтических опций.

Предложен расширенный диагностический алгоритм для анализируемой категории больных, включающий не только клинические, но и молекулярно-генетические параметры. Применение расширенного диагностического алгоритма позволяет корректно стратифицировать пациентов на группы стандартного, высокого и очень высокого риска.

Положения, выносимые на защиту

1. Молекулярно-биологические характеристики МБ влияют на прогноз заболевания.
2. Самыми частыми цитогенетическими аберрациями в исследованной группе являются дупликация и делеция длинного плеча хромосомы 17 (43,7% и 30%), а молекулярно-генетическим маркером – нуклеотидная замена в гене *PTCH1* (13,8%).
3. Основными факторами неблагоприятного прогноза у детей младше пяти лет с МБ являются возраст младше 18 месяцев, наличие метастазов на момент первичной диагностики, крупноклеточный/анапластический гистологический вариант опухоли, амплификация гена *MYC*, делеция длинного плеча хромосомы 17 (17q loss). Отсутствие ЛТ в программе лечения является негативным фактором, влияющим на выживаемость.
4. ЛТ улучшает выживаемость больных МБ как с M+ стадией, так и с M0 стадией, получивших метотрексат интравентрикулярно.

5. Факторами, влияющими на выживаемость пациентов младше пяти лет с молекулярно-генетически верифицированными МБ, являются:

- в молекулярной Группе 3 – М-стадия, гистологический вариант опухоли, наличие ЛТ в лечении, амплификация гена *MYC*;
- в молекулярной Группе SHN – гистологический вариант опухоли;
в молекулярной Группе 4 – объем резекции опухоли.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в практику стационара кратковременного лечения, отделения лучевой терапии и консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Основные положения и выводы диссертации используются в курсе лекций при подготовке врачей педиатров и гематологов/онкологов в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы и основные результаты работы представлены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях: на 10-м конгрессе SIOP Asia (Москва, 2016), VIII Межрегиональном совещании НОДГО (Москва, 2017), III Петербургском международном онкологическом форуме (Санкт-Петербург, 2017), 49-м конгрессе SIOP (США, Вашингтон, 2017), IX Межрегиональном совещании НОДГО (Санкт-Петербург, 2018), 18-м международном симпозиуме ISPNO (США, Денвер, 2018), 50-м конгрессе SIOP (Япония, Киото, 2018).

Диссертация апробирована на совместной Научно-практической конференции сотрудников клинических и лабораторных отделов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России 11 февраля 2019 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 – в журналах, рекомендуемых в перечне ВАК.

Личное участие автора

Автор провел всю работу с архивным материалом, разработал базу данных, использованную в рамках диссертационного исследования, самостоятельно выполнил статистический анализ данных. Автор принимал непосредственное участие в обследовании, лечении и наблюдении большинства включенных в настоящее исследование пациентов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с

результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя использованной литературы. Работа иллюстрирована 75 рисунками и 49 таблицами. Библиографический указатель содержит 170 источников литературы, из них 163 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В базе данных отдела нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с июля 1993 по 01.03.2017 г. было зарегистрировано 200 пациентов младше пяти лет с первично диагностированными МБ, все они включены в исследование. В соответствии с гистологическим вариантом и данными молекулярно-генетических исследований больные распределились следующим образом (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных МБ, включенных в исследование, в соответствии с гистологическим вариантом опухоли и данными молекулярно-генетических исследований

Характеристика	Абс (n=200)	%
<i>Гистологический вариант опухоли:</i>		
классический	92	46
десмопластический/с экстенсивной нодулярностью	57	28,5
крупноклеточный/анапластический	29	14,5
без уточнения гистологического варианта	22	11
<i>Включенные в анализ эффективности</i>	<i>191</i>	<i>95,5</i>
<i>Молекулярно-генетические подгруппы определены у 87 (45,5%) из 191 больных:</i>		
Группа 3	40	46
Группа 4	16	18
SHH:	31	36
<i>SHH-I</i>	6	19,4
<i>SHH-II</i>	21	67,7
WNT	0	0

Критериями исключения больных из анализа эффективности лечения являлись: отказ родителей от химиотерапии (ХТ) на ранних этапах комплексного лечения (n=2); токсическая смерть в первые три месяца проведения ХТ (n=3); тяжелое состояние больного после операции (n=1); отсутствие лечения после хирургического удаления опухоли (n=3). Таким образом, из анализа эффективности было исключено 9 пациентов.

Алгоритм обследования пациентов включал:

1. Оценку топографии/размеров первичной опухоли и распространенности опухолевого процесса – компьютерная (КТ)/магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга без и

с внутривенным контрастным усилением (КУ), МРТ всех отделов спинного мозга без и с внутривенным КУ. Определение стадии заболевания проводилось в соответствии с классификацией по Chang (1969 г.). При отсутствии M2/3-стадии по данным МРТ выполнялась люмбальная пункция на 10-14 сутки после хирургической резекции опухоли с последующим цитологическим исследованием ликвора на наличие опухолевых клеток (верификация M1-стадии).

2. Оценку объема резекции опухоли на основании результатов КТ или МРТ (предпочтительнее) головного мозга без и с КУ, выполненной не позднее 72 часов после хирургической операции, с расчетом объема остаточной опухоли (R): R0 – расчетный объем резидуальной опухоли менее 1,5 см³; R+ – расчетный объем резидуальной опухоли более 1,5 см³. При заключении нейрохирурга о наличии остаточной опухоли, которая не визуализировалась по данным постоперационной КТ/МРТ, делался вывод в пользу наличия остаточной опухоли.

3. Гистологическое исследование ткани опухоли с формированием заключения на основании актуальной классификации опухолей ЦНС ВОЗ.

4. Референс гистологических материалов, а также иммуногистохимических (ИГХ) исследований опухолевого материала.

5. Молекулярно-биологические исследования МБ – цитогенетические (выявление амплификации генов *MYC/MYCN*, изохромосомы 17 (i17q), 2p/2q gain) и молекулярно-генетические исследования (полногеномный анализ метилирования ДНК (методика Illumina HumanMethylation450-850 BeadChip) – верификация молекулярной группы МБ, полногеномный анализ, метилирование промоторной области гена *MGMT*; секвенирование (NGS) – определение мутаций в генах *TP53*, *PTCH1*, *SUFU*, *SMO*).

6. Определение герминальных мутаций в генах *TP53*, *PTCH1*, *SUFU*, *SMO*.

7. Оценку неврологического и офтальмологического статусов.

Характеристика программ терапии

Диагноз «Медуллобластома» устанавливался на основании гистологического и ИГХ исследования ткани опухоли. Верификация диагноза осуществлялась в локальной лаборатории, с последующим референсом гистологических препаратов и проведением ИГХ и молекулярно-биологических исследований в патологоанатомическом отделении НМИЦ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко (заведующая отделением, д.м.н. Рыжова М.В.), а так же в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (заведующий отделением, к.м.н. Коновалов Д.М.). Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала с помощью полногеномного анализа метилирования ДНК (методика Illumina

HumanMethylation450-850 BeadChip) выполнялось в отделе нейропатологии Немецкого центра изучения рака (г. Хайдельберг, Германия, руководитель проф. А. von Deimling).

Химиолучевая терапия проводилась по общепринятым в разные годы в России программам. Больные младше 36 месяцев получали терапию по программам НИТ (НИТ 2000/2008, НИТ-MED-study 2014), дети старше 36 месяцев лечились также по протоколу М-2000 в годы проведения соответствующего клинического исследования. Объем лечения, выбор схемы ПХТ и последовательность применения той или иной терапевтической опции зависели от возраста ребенка, объема хирургической резекции опухоли, М-стадии, а в более поздних версиях терапевтических программ и от гистологического варианта МБ, а также выявления амплификации гена *СМУС*. Схемы ПХТ в указанных программах во многом аналогичны. Большинство больных получали ПХТ по схемам SKK, поддерживающей ПХТ, терапии индукции или цикловой ПХТ. В разных версиях программы НИТ у детей младше 18 месяцев предусматривалось проведение интравентрикулярной терапии метотрексатом как технологии, заменяющей лучевую терапию у пациентов, не достигших возраста 18 месяцев.

ЛТ проводилась всем пациентам, получавшим терапию по протоколу М-2000. В разных версиях программы НИТ проведение ЛТ предусматривалось с возраста 18 месяцев, показания к проведению ЛТ определялись с учетом возраста пациента и в зависимости от гистологического варианта опухоли, М-стадии, ответа на предыдущую терапию. ЛТ проводилась по радикальной программе с выполнением краниоспинального облучения и буста на область задней черепной ямки, а также облучения метастатических очагов в головном и спинном мозге.

Определение критериев оценки ответа на терапию

Для оценки непосредственного эффекта лечения выделялись полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация болезни (СБ) и прогрессирование болезни (ПБ) (таблица 2). ПО, ЧО и СБ в совокупности составляли положительный ответ на терапию.

Таблица 2. Критерии оценки ответа на терапию

<i>Ответ</i>	<i>Первичная опухоль/Метастазы</i>
Полный ответ	Нет
Частичный ответ	редукция > 50%
Стабилизация болезни	редукция существовавших очагов < 50% или увеличение любого из ранее выявляемых очагов < 25% при отсутствии новых очагов
Прогрессирование болезни	появление нового очага или увеличение существовавшего ранее очага более 25%

Статистический анализ выживаемости

Информация о каждом пациенте фиксировалась в специально созданной базе данных в программе Excel Microsoft Office 2013-2016. Для статистической обработки и анализа полученных данных использовался пакет программ STATISTICA 10.0 (Stat Soft, США). Для

анализа выживаемости использовался метод Kaplan-Meier (Kaplan E.L., 1958). Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как промежуток времени от даты первой операции резекции опухоли до даты последнего наблюдения за больным или смерти пациента. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась как промежуток времени от даты первой операции резекции опухоли до даты ПБ по данным КТ/МРТ, последнего наблюдения за больным или смерти от любой причины, кроме ПБ. Для сравнения результатов применялся Log-Rank тест. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Родители/законные представители участников исследования подписывали информированное согласие с обязательным разрешением на обработку персональных данных в научных целях.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение больных, включенных в анализ эффективности, представлено в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика больных МБ, включенных в анализ эффективности лечения

Параметр	Всего (n=191)		С молекулярно-генетически верифицированной группой МБ (n=87)				
	Абс	%	Группа 3	Группа 4	SHH		
			Абс (%)	Абс (%)	всего	SHH-I	SHH-II
<i>Пол:</i>							
Мальчики	118	62	23 (57,5)	13 (81,25)	16 (51,6)	3 (50)	10 (47,6)
Девочки	73	38	17 (42,5)	3 (18,75)	15 (48,4)	3 (50)	11 (52,4)
<i>Всего</i>	<i>191</i>	<i>100</i>	<i>40 (100)</i>	<i>16 (100)</i>	<i>31 (100)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>21 (100)</i>
<i>Возраст, мес.:</i>							
< 18	23	12	1 (2,5)	0 (0)	6 (19,4)	1 (16,7)	5 (23,8)
18-36	68	35,6	10 (25)	1 (6,25)	17 (54,8)	5 (83,3)	10 (47,6)
36-60	100	52,4	29 (72,5)	15 (93,75)	8 (25,8)	0 (0)	6 (28,6)
<i>Всего</i>	<i>191</i>	<i>100</i>	<i>40 (100)</i>	<i>16 (100)</i>	<i>31 (100)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>21 (100)</i>
<i>М-стадия (по Chang):</i>							
M0	80	42	14 (35)	6 (37,5)	18 (58)	4 (66,7)	11 (52,4)
M1	22	11,5	5 (12,5)	4 (25)	3 (9,7)	0 (0)	3 (14,3)
M2	8	4	1 (2,5)	0 (0)	3 (9,7)	0 (0)	2 (9,5)
M3	61	32	19 (47,5)	4 (25)	4 (12,9)	0 (0)	4 (19)
M4	1	0,5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mx	19	10	1 (2,5)	2 (12,5)	3 (9,7)	2 (33,3)	1 (4,8)
<i>Всего</i>	<i>191</i>	<i>100</i>	<i>40 (100)</i>	<i>16 (100)</i>	<i>31 (100)</i>	<i>6 (100)</i>	<i>21 (100)</i>

Всем пациентам была выполнена операция – резекция опухоли. Радикальная резекция опухоли (R0) выполнена 111 пациентам (58%), нерадикальная (R+) – в 55 случаях (28,8%). В 25 случаях (13,2%) объем оперативного вмешательства не уточнен (Rx) в связи с несоблюдением

требований послеоперационного обследования (n=23) или из-за наличия кровоизлияния в ложе удаленной опухоли и утери томограмм (n=2).

Среди больных с молекулярно-генетически верифицированными группами опухоли R0 резекция чаще выполнялась у больных с МБ Группы 4 (81,25%), у больных с МБ SHH этот показатель составил 62%, с МБ Группы 3 – 30%.

Наибольшее количество пациентов было прооперировано в клиниках Москвы – 118 человек (59%), причем почти в половине всех случаев – в НМИЦ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко (n=94, 47%), также в этой клинике было выполнено большинство операций с тотальным/субтотальным объемом резекции опухоли (R0) – n=71 (62%). В региональных клиниках РФ был прооперирован 71 больной (35,5%). 104 пациента из 200 (52%) были прооперированы в Федеральных центрах (НМИЦ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Федеральный центр нейрохирургии г. Тюмень), при этом в 78 случаях выполнено тотальное/субтотальное удаление опухоли (67,8% от всех R0).

Second-look операции потребовались 23 пациентам (12%) из 191: в 12 случаях (52%) в связи с ПБ на фоне ПХТ, 6 больным (26%) в связи с большими размерами остаточной опухоли после инициальной резекции, в 5 случаях (22%) при сохранении остаточной опухоли после завершения программной терапии. При этом радикальная резекция достигнута в 17 случаях (74%). В 22 случаях после повторной операции гистологически верифицировали МБ, в одном случае опухолевой ткани в полученном материале не обнаружено. Потребность в Second-look операциях чаще возникала у пациентов с МБ SHH группы (22,6%), в отличие от пациентов с МБ Группы 3 и Группы 4 – 7,5% и 0%, соответственно.

Все пациенты, включенные в анализ эффективности лечения, получали терапию после верификации гистологического диагноза. 78 пациентам (40,8%) была проведена комбинированная терапия, 113 (59,2%) – комплексная терапия.

Лечебную ХТ получили 83 (43,5%) из 191 пациента, адъювантную (т.е. при отсутствии остаточной опухоли и метастазов) – 91 (47,6%), не получали ХТ 4 пациента (2,1%), у 13 больных (6,8%) непосредственный эффект лечения не определен в связи с отсутствием данных о наличии остаточной опухоли и/или метастазов. Таким образом, ПХТ проведена 187 больным; из них 118 больных (63,1%) получили ХТ после резекции опухоли (O + ПХТ ± ЛТ ± ПХТ), 69 больных (36,9%) – после ЛТ (O + ЛТ+ ПХТ) (рисунок 1).

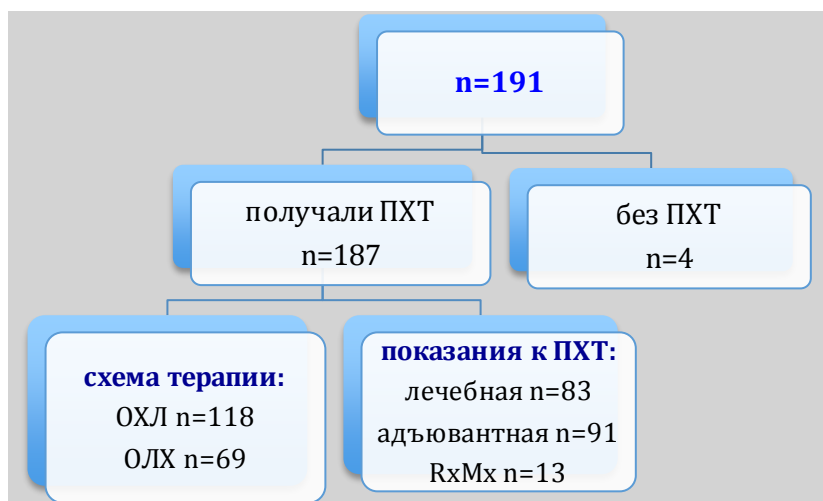


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от общей схемы лечения и показаний к ПХТ.

Распределение пациентов в зависимости от программы ПХТ представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов с МБ в зависимости от программы ПХТ

Схема ПХТ	Всего (n=191)		Молекулярно-генетическая группа МБ (n=87)						
	Абс	%	Группа 3	Группа 4	SHH			Абс	%
					всего	SHH-I	SHH-II		
Поддерживающая	42	22	10	3	7	0 (0)	6 (28,6)	20	23
Цикловая	19	10	7	6	1	0 (0)	1 (4,8)	14	16,1
НТ-SKK	84	44	9	3	17	4 (66,7)	10 (47,6)	29	33,3
Индукция	17	8,9	5	0	0	0 (0)	0 (0)	5	5,8
Индивидуальная	25	13	9	4	6	2 (33,3)	4 (19)	19	21,8
Без ХТ	4	2,1	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0	0
Всего	191	100	40	16	31	6	21	87	100

В рамках инициальной терапии 117 пациентов из 191 (61,3%) получили ЛТ. ЛТ проводилась с адъювантной целью 44 больным (37,6%), с лечебной – 65 больным (55,6%); в 8 случаях (6,8%) непосредственный эффект на предшествующую терапию не определен в связи с отсутствием данных о наличии остаточной опухоли и/или метастазов. ЛТ по радикальной программе – краниоспинальное облучение (КСО) + буст на заднюю черепную ямку (ЗЧЯ) ± буст на МТС – была проведена 102-м больным (87,2%). Локальную ЛТ получили 13 детей (11,1%) в связи с наличием остаточной опухоли после проведенной ПХТ. Указанные данные представлены на рисунке 2.

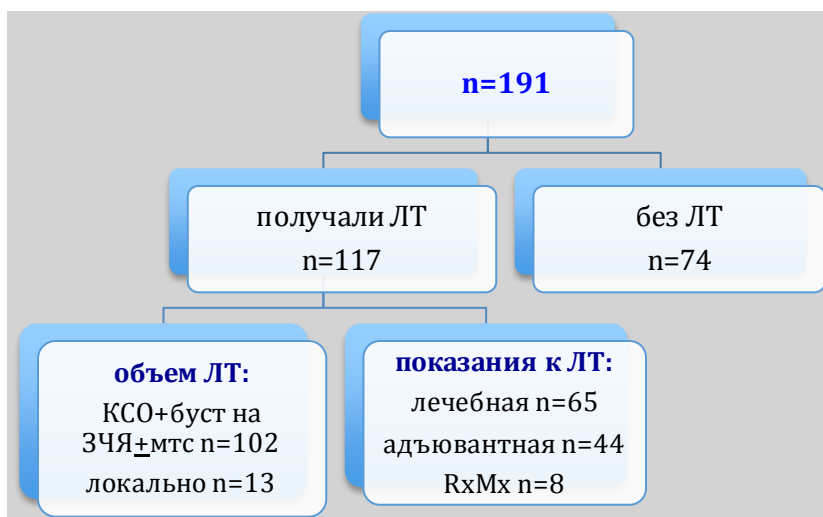


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от общей схемы лечения, объема и показаний к ЛТ.

Непосредственная эффективность лечебной ПХТ составила 69,9% (58 из 83 случаев), лечебной ЛТ – 97% (63 из 65 случаев). ПБ на фоне ХТ констатировано у 23 больных (27,7%), на фоне ЛТ – у 2-х (3%). В зависимости от полученного непосредственного лечебного эффекта 83 больных, получивших лечебную ПХТ, и 65 больных, получивших лечебную ЛТ, распределились следующим образом (рисунок 3).

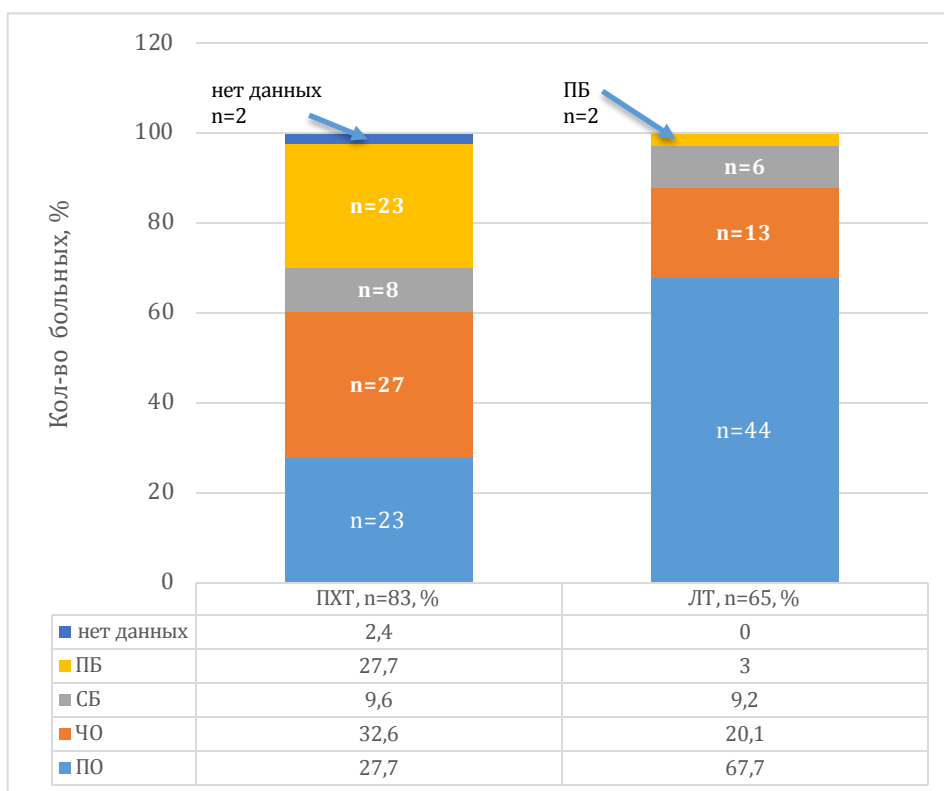


Рисунок 3. Распределение больных в зависимости от непосредственного эффекта лечебной ПХТ и ЛТ.

Среди больных с молекулярно-генетически верифицированной МБ ЛТ проведена 60 детям (69%): всем пациентам с МБ Группы 4, 75% с МБ Группы 3 и 45,2% с SHH МБ. Более половины больных с МБ Группы 3 и 4 получили ЛТ с лечебной целью, в то время как у такого же количества больных с SHH МБ (57,1%) ЛТ была адьювантной. Объем ЛТ в 75% случаев (n=45) включал в себя КСО и буст на ЗЧЯ, дополнительное облучение МТС проведено 9 больным, 6 пациентов получили только локальную ЛТ.

Анализ частоты выявления молекулярно-генетических маркеров МБ показал, что в исследованной группе чаще всего встречалась дупликация длинного плеча хромосомы 17 (17q gain), выявленная в 38 случаях (43,7%), преимущественно в МБ Группы 3. Часто определялись делеция длинного плеча хромосомы 17 (17q loss) – n=26 (29,9%) – и изохромосома 17 (i17q) – n=19 (21,8%), также преимущественно в МБ Группы 3. В 10 случаях выявлены нуклеотидные замены в гене *PTCH1*. Амплификация онкогенов *MYC* и *MYCN* встречалась нечасто, в 14 случаях (16%); все 7 случаев амплификации гена *MYC* выявлены в МБ Группы 3, в то время как амплификация гена *MYCN* (n=7) отмечалась во всех представленных подгруппах. Мутации в генах *PTCH1*, *TP53*, *SUFU* и *SMO* встречались исключительно в МБ подгруппы SHH.

Кровь на герминальные мутации была исследована у 28 больных с МБ SHH Группы, в 4-х случаях выявлена мутация в гене *SUFU* (у 3-х пациентов с МБ SHH-I и у одного – с SHH-II) и в одном – в гене *PTCH1* (SHH-I). Выявление герминальных мутаций согласно литературным данным ухудшает прогноз МБ (Pietsch T., 2014; Gajjar A., 2015; Ramaswamy V., 2015). По нашим данным четверо из пяти больных с герминальными мутациями имели ПБ в сроки от 5 до 11 месяцев после первичной хирургической резекции опухоли.

Частота выявления молекулярно-генетических маркеров представлена в таблице 5.

Таблица 5. Частота выявления молекулярно-генетических маркеров у детей с МБ

Маркеры	Подгруппа МБ					Всего (n=87)	
	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=16)	SHH (n=31)			Абс	%
			всего	SHH-I (n=6)	SHH-II (n=21)		
<i>Цитогенетические:</i>							
амплификация <i>MYC</i>	7	0	0	0	0	7	8
амплификация <i>MYCN</i>	2	2	3	0	2	7	8
i17q	13	6	0	0	0	19	21,8
17q loss	16	6	4	1	2	26	30
17q gain	24	13	1	0	1	38	43,7
2p/2q gain	0	0	6	6	0	6	6,9

Продолжение таблицы 5. Частота выявления молекулярно-генетических маркеров у детей с МБ

<i>Молекулярно-генетические:</i>							
мутации в гене <i>TP53</i>	0	0	2	0	1	2	2,3
нуклеотидная замена в гене <i>PTCH1*</i>	0	0	12	2	10	10	13,8
мутации в гене <i>SUFU*</i>	0	0	5	3	2	5	5,7
мутации в гене <i>SMO</i>	0	0	3	0	3	3	3,4
метилование <i>MGMT</i>	2	0	0	0	0	2	2,3

*герминальные мутации

Стратификация больных на группы риска

В рамках нашего исследования на основе Консенсуса стратификации на группы риска больных МБ старше 3-х лет, а также с учетом литературных данных 82 пациента из 87 были стратифицированы на группы:

1. *Стандартного риска (Standard Risk, SR) (5-летняя ОВ 75-90%):* SHH M0, нет мутации *TP53*, нет амплификации *MYCN*, не-анапластическая/не-крупноклеточная гистология; Группа 3 M0, нет амплификации *MYCN*, не-анапластическая/не-крупноклеточная гистология; Группа 4 R0M0 – 27 больных
2. *Высокого риска (High Risk, HR) (5-летняя ОВ 50-75%):* SHH M+ или амплификация *MYCN*; Группа 4 M+; наличие *il7q* – 13 больных
3. *Очень высокого риска (Very High Risk, VHR) (5-летняя ОВ ниже 50%):* SHH с мутацией в гене *TP53*; Группа 3 M+ или амплификация *MYC*; *17q loss* – 42 больных

Выживаемость больных МБ младше пяти лет

Катамнез известен у 187 больных (93,5%), включенных в исследование. 13 пациентов (6,5%) потеряны из-под наблюдения. Длительность наблюдения составила от 1 до 283 месяцев (23 года 7 месяцев), медиана наблюдения 43 месяца. На 01.03.17 г. жив 121 пациент, умерло 66 больных, из них 50 – от ПБ, 6 – от токсичности ХТ, 3 – от вторичных опухолей, 4 – от септических осложнений, 3 больных от кровоизлияния в опухоль, отека головного мозга, дыхательной недостаточности на фоне тотального поражения легких неясного генеза. ПБ констатировано у 76 больных (39,8%), в основном, в первые 2 года с момента установления диагноза.

Комбинированное/комплексное лечение больных в нашем исследовании позволило добиться 5-летней ВБП 59±4% и 5-летней ОВ 68±4 (рисунок 4а-б).

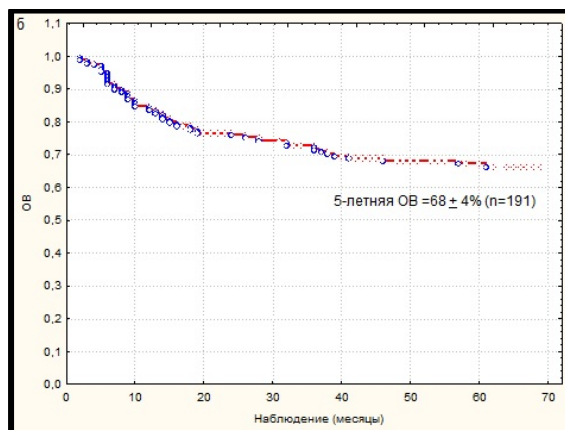
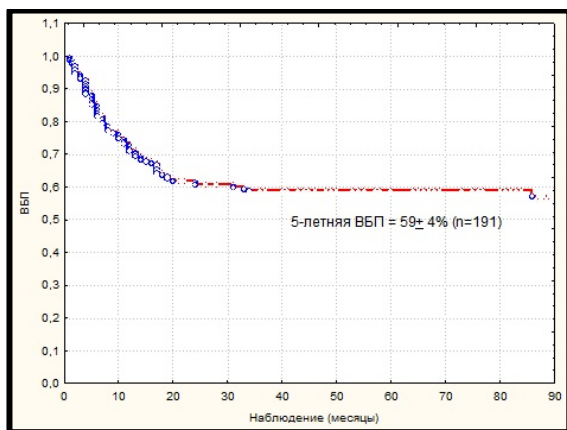


Рисунок 4. Выживаемость больных: а – 5-летняя ВБП; б – 5-летняя OB.

Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов (Gajjar A., 1999; Rutkowski S., 2005; Grundy R.G., 2010), однако, по-прежнему остаются хуже, чем у пациентов старшей возрастной группы, что также показано другими исследователями (Packer R.J., 2008; von Hoff K., 2012; Shih D.J., 2014; Clifford S.C., 2015; Gajjar A., 2015).

Инициальные факторы риска у больных МБ младше пяти лет

1. Возраст: наихудшие показатели выживаемости были получены в группе пациентов младше 18 месяцев (OB 57%, ВБП 42%); для возрастных групп 18-36 месяцев и 36-60 месяцев OB составила 63/74% ($p=0,07817$), ВБП 49/70% ($p=0,00137$) (рисунок 5а-б). Полученные результаты не противоречат данным литературы (Rutkowski S., 2010; Матуев К.Б., 2014; Gajjar A., 2015).

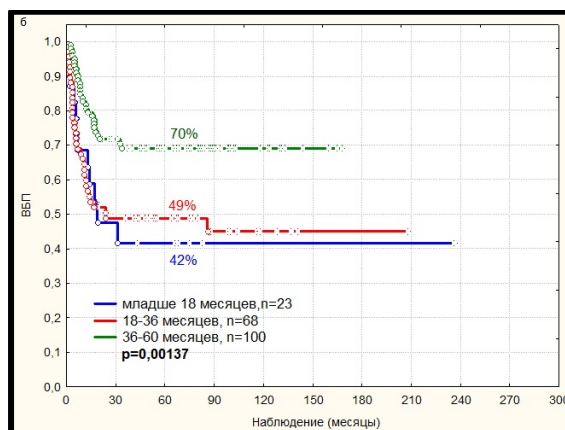
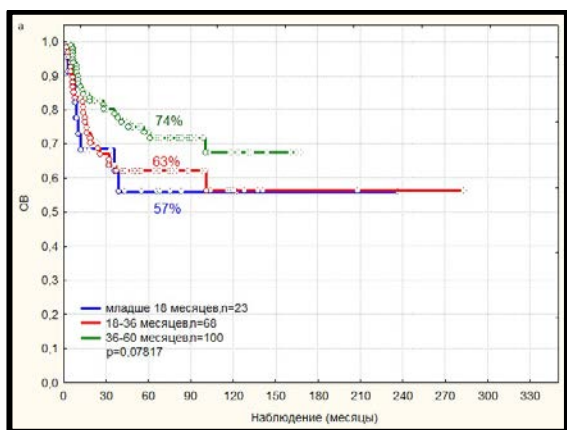


Рисунок 5. Выживаемость больных в зависимости от возраста: а – OB, б – ВБП.

2. Выявление метастазов при первичной диагностике МБ общепризнано является прогностически неблагоприятным фактором (Packer R.J., 1994; Zeltzer P.M., 1999; Taylor R.E., 2005; Pizer V.L., 2009; Kool M., 2012; Li K.K., 2013; Schroeder K., 2014; Coluccia D., 2016), что также было подтверждено в нашем исследовании: M-стадия достоверно влияла как на OB ($p=0,04287$), так и на ВБП ($p=0,00855$). Наиболее высокие показатели выживаемости были в группе больных с M0-стадией (OB/ВБП=80/72%). Промежуточные показатели выживаемости отмечены у больных с M1/M2-стадиями, причем с более высокими цифрами при M2-стадии,

чем при M1. M3-стадия закономерно оказалась прогностически неблагоприятной (ОВ/ВБП 55%/46%). Самая низкая ВБП (41%) была в группе с Mx-стадией. Пациент с M4-стадией умер через 10 месяцев после верификации диагноза (рисунок ба-б).

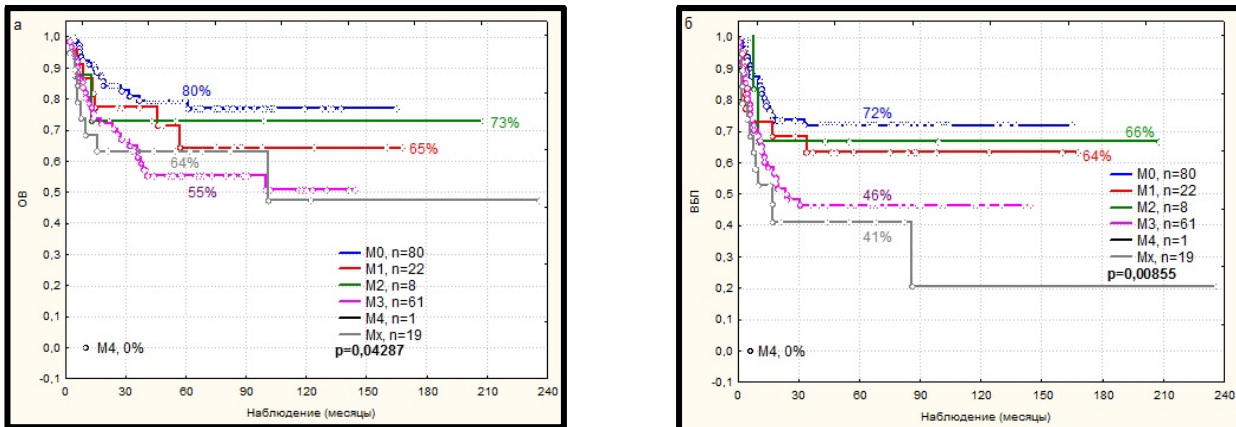


Рисунок 6. Выживаемость больных в зависимости от M-стадии: а – ОВ, б – ВБП.

3. Гистологический вариант опухоли: самая высокая ОВ была у больных с десмопластическим/нодулярным вариантом МБ (81%), самая низкая – с крупноклеточным/анапластическим вариантом (34%); больные с классическим вариантом МБ и без уточнения варианта продемонстрировали промежуточные показатели ОВ (71% и 57%, соответственно) ($p=0,00001$) (рисунок 7а). Более высокие показатели ВБП были у пациентов с классической гистологией МБ (68%), статистически значимо более низкие – у больных с крупноклеточной/анапластической МБ и без уточнения гистологического варианта (39% и 43%) ($p=0,00184$) (рисунок 7б). Полученные результаты также не противоречат литературным данным (Giangaspero F., 1992; Lamont J.M., 2004; Grundy R.G., 2010; Rutkowski S., 2010; von Hoff K., 2012; Gajjar A., 2015).

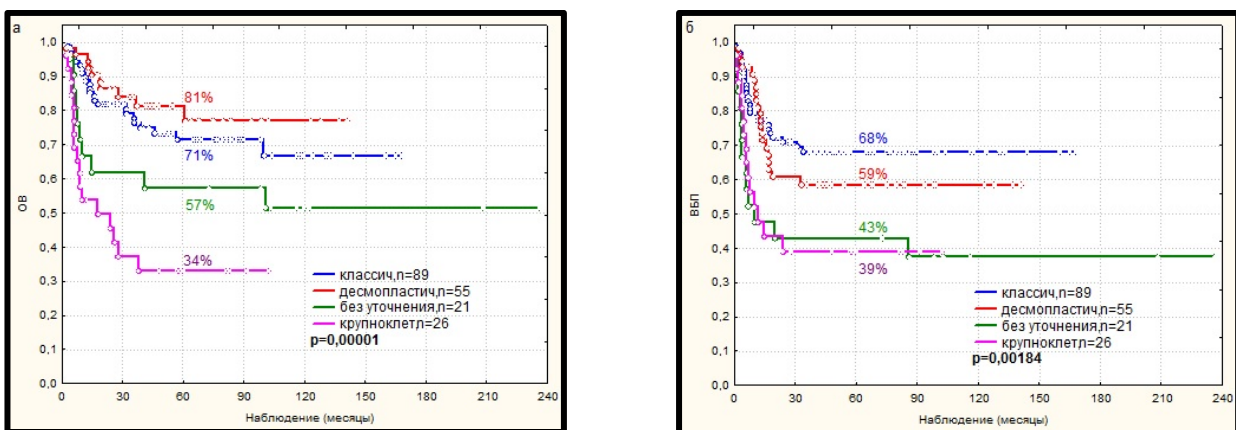


Рисунок 7. Выживаемость больных в зависимости от гистологического варианта МБ: а – ОВ, б – ВБП.

Факторы терапии, влияющие на прогноз у больных МБ

1. Влияние последовательности применения терапевтических опций изучается разными исследовательскими группами, в том числе в отношении МБ (Bailey C.C., 1995; Zeltzer P.M.,

1999; Kortmann R.D., 2000; Taylor R.E., 2003; Tarbell N.J., 2013). По полученным нами данным пациенты, получившие первым этапом после операции по удалению опухоли лучевую терапию, имели лучшую 5-летнюю выживаемость, чем получившие химиотерапию, причем для ВВП различия оказались статистически значимыми: у больных, получивших первым этапом терапии ЛТ/ПХТ ОВ составила 75%/63%, соответственно ($p=0,106$), ВВП 78%/46% ($p=0,00001$) (рисунок 8а-б).

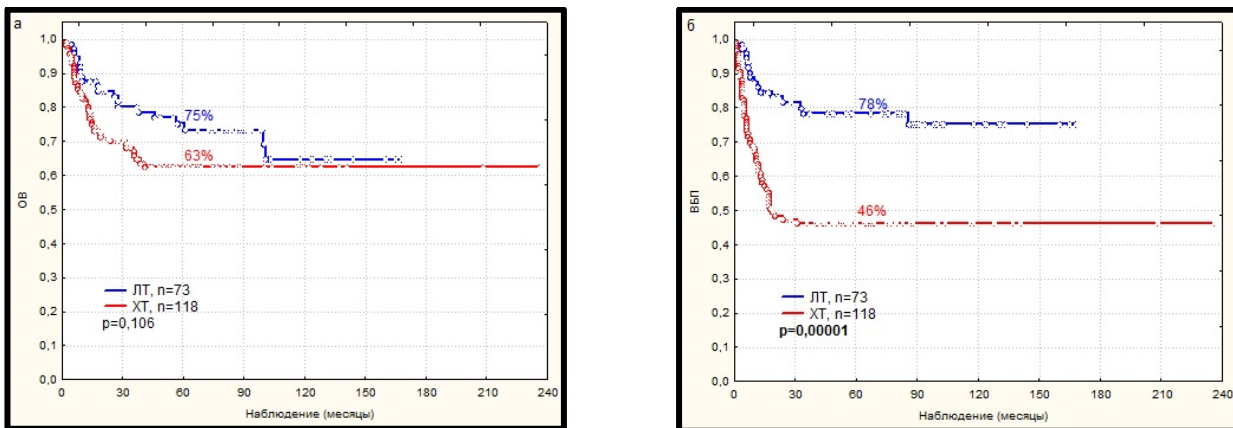


Рисунок 8. Выживаемость больных в зависимости от последовательности лечебных опций: а – ОВ, б – ВВП.

На более длительных сроках наблюдения кривые ОВ сближались, в то время как ВВП у тех, кто получил первым этапом ЛТ, оставалась значимо выше, чем у получивших ХТ. Полученные результаты, вероятно, можно объяснить тем, что в подгруппе больных, получавших после операции ПХТ, значительной была часть пациентов с распространенными стадиями заболевания (M+) и нерадикально выполненной резекцией опухоли (R+), поэтому рецидивы в данной группе отмечались чаще, но они не были фатальными, по всей вероятности, в связи с применением при ПБ опции ЛТ.

2. При сравнении 5-летней ОВ в зависимости от схемы ПХТ достоверных различий мы не получили. Пациенты, получавшие терапию по схемам поддерживающей ПХТ, цикловой ПХТ, по индивидуальным программам, а также не получавшие ХТ, имели сопоставимые показатели выживаемости на уровне 72-75%, больные, получавшие ПХТ по схеме SKK, имели ОВ 65%, самая низкая ОВ была в группе пациентов, получавших индукционную ПХТ, – 50% ($p=0,48748$) (рисунок 9а). Самая высокая 5-летняя ВВП была у получавших лечение по схеме поддерживающей терапии (81%), самая низкая – у получавших терапию индукции (32%), также неудовлетворительную ВВП имели дети, получавшие ПХТ по схеме SKK, – 48%, полученные различия оказались статистически достоверными ($p=0,00122$) (рисунок 9б).

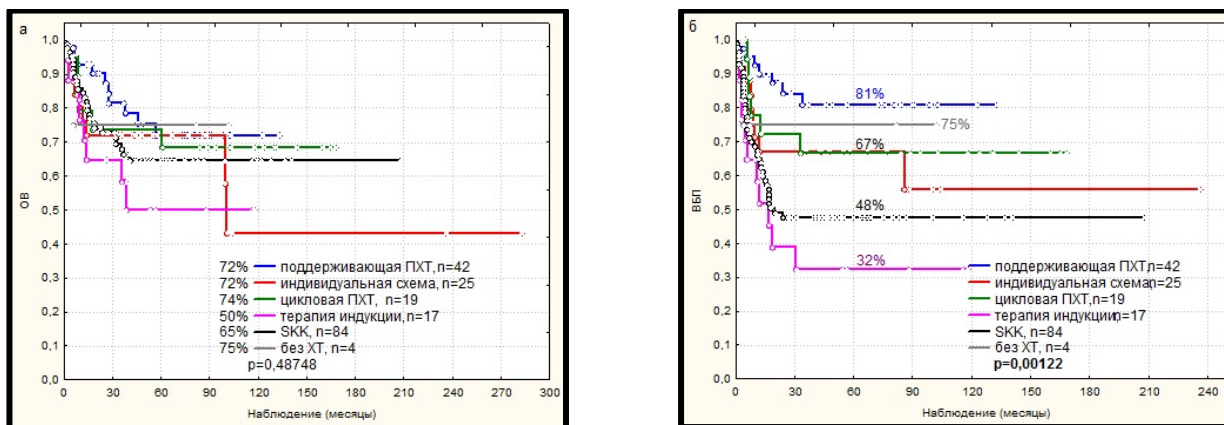


Рисунок 9. Выживаемость больных в зависимости от схемы ПХТ: а – ОВ, б – ВВП.

Низкую выживаемость в группе детей, получавших терапию индукции, можно объяснить превалированием больных с распространенными стадиями болезни (R+/M+). В группе больных, получавших ПХТ по схеме SKK, 30 пациентов из 84 имели M+ стадию МБ, что, вероятно, позволяет объяснить неудовлетворительный уровень ВВП в данной группе больных; при этом ОВ этих пациентов была достаточно высокой, что объясняется как частотой использования ЛТ в инициальной схеме терапии (в 30% случаев), так и применением радиотерапии при ПБ. Данные об эффективности различных схем ПХТ, полученные в нашем исследовании, согласуются с опубликованными в литературе (Packer R.J, 1994; von Hoff K., 2009).

3. Наличие ЛТ в программе лечения: ОВ больных, получивших ЛТ в схеме первичной терапии, составила 74%, не получивших ЛТ 58% ($p=0,01616$), ВВП составила 75% и 33% ($p<0,000001$) (рисунок 10а-б).

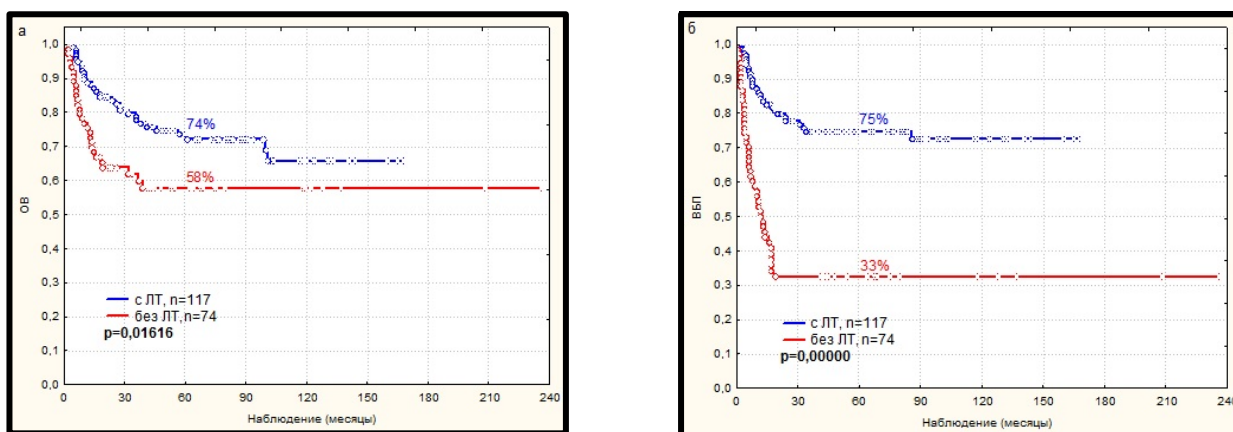


Рисунок 10. Выживаемость больных в зависимости от присутствия ЛТ в программе лечения: а – ОВ, б – ВВП.

Необходимость применения ЛТ в лечении пациентов с МБ не подвергается сомнению (Gajjar A., 2006; von Hoff K., 2012; Chintagumpala M., 2015).

4. Обоснованность и необходимость использования регионарной терапии метотрексатом в лечении пациентов раннего возраста с МБ активно изучается и дискутируется (Rutkowski S.,

2005; Friedrich C., 2013; Pompe R.S., 2015). Для оценки влияния локальной терапии МТХ на выживаемость мы проанализировали группу пациентов, не получавших ЛТ в рамках первичной программы терапии, т.е. младше 18 месяцев, с М0 и М+ стадиями МБ, получавших/не получавших локальную терапию МТХ. Максимальные показатели ОВ/ВБП были получены в подгруппе пациентов с М0-стадией, не получавших локальные введения МТХ (100%/100%), минимальные – у больных с М+ стадией, получавших локальную терапию МТХ (0%/0%). Достаточно высокие показатели выживаемости были получены в подгруппе больных с М0-стадией, получавших локальную терапию МТХ, – ОВ/ВБП составили 84%/68%. Выживаемость пациентов с М+ стадией, не получавших МТХ локально, была неудовлетворительной (ОВ/ВБП 34%/34%). Однако, с учетом малочисленности группы больных полученные различия не были статистически значимыми (рисунок 11а-б). Два пациента младше 18 месяцев, получивших ПХТ по схеме SKK с локальным введением МТХ и затем получившие ЛТ (в одном случае по радикальной программе, во втором – локально на ложе опухоли), закончили терапию с полным ответом и находятся на этапе динамического наблюдения более 5 лет.

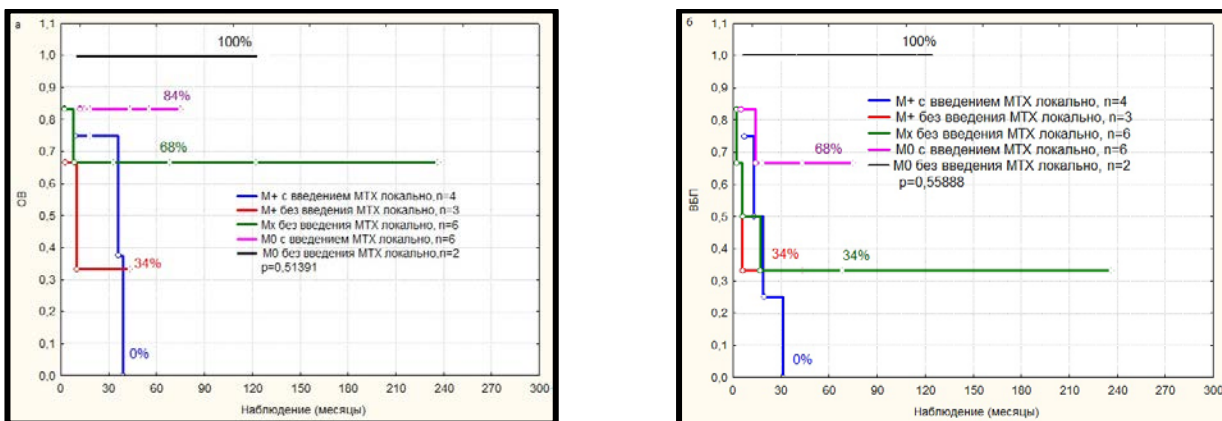


Рисунок 11. Выживаемость больных МБ младше пяти лет в зависимости от применения МТХ интравентрикулярно, М стадии и наличия ЛТ в схеме лечения: а – ОВ, б – ВБП.

При анализе влияния локального введения метотрексата на выживаемость больных младше 18 месяцев с М0 стадией, не получивших в последующем ЛТ, и пациентов с инициальной М+ стадией, вне зависимости от возраста (младше или старше 18 месяцев), получивших ЛТ после ПХТ, достоверных различий не выявлено: у больных с М0 стадией ОВ/ВБП составили 80%/71%, с М+ стадией – 90%/70%, соответственно (рисунок 12а-б).

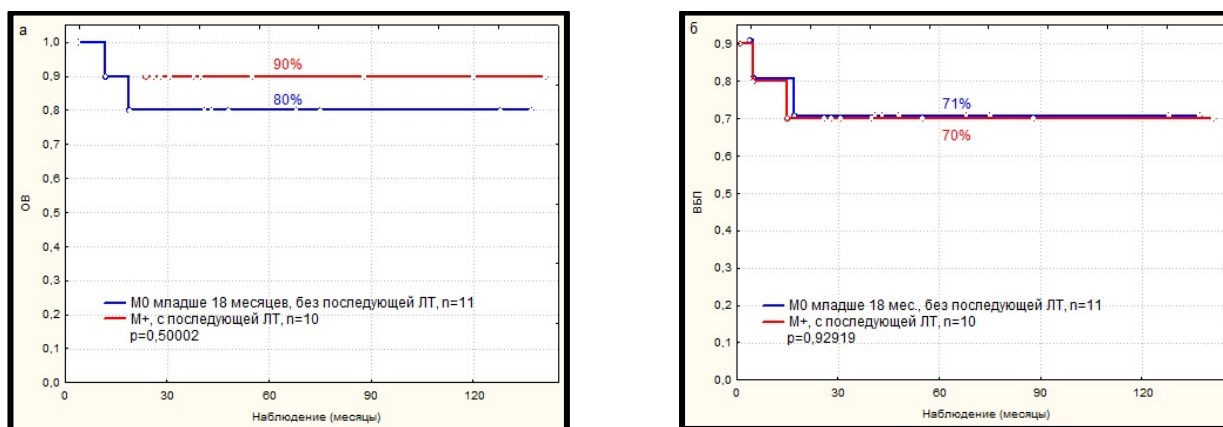


Рисунок 12. Выживаемость больных МБ младше пяти лет в зависимости от применения МТХ локально в подгруппах больных младше 18 месяцев с М0 стадией и с М+ стадией независимо от возраста: а – ОВ, б – ВБП.

Также мы проанализировали **результаты лечения и факторы, влияющие на выживаемость больных с молекулярно-генетически верифицированными МБ** (таблица 6).

Таблица 6. Результаты лечения больных с молекулярно-генетически верифицированными МБ

Параметры	Молекулярно-генетическая группа МБ				
	Группа 3	Группа 4	SHH	Абс	%
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)		
Умерли	18 (45)	4 (25)	7 (22,6)	29	33,3
Токсическая смерть	2 (5)	1 (6,25)	0 (0)	3	3,4
ПБ	18 (45)	2 (12,5)	12 (38,7)	32	36,8
Выбыли из-под наблюдения	3 (7,5)	1 (6,25)	6 (19,3)	10	11,5
Живы на 01.03.17	19 (47,5)	11 (68,75)	18 (58,1)	48	55,2
Всего	40 (100)	16(100)	31 (100)	87	100

ПБ чаще отмечено у больных с МБ Группы 3 (n=18, что составило 45%), реже – с МБ Группы 4 (n=4, 12,5%). На 01.03.2017 из 87 больных с молекулярно-генетически верифицированными МБ живы 48 (55,2%), умерли 29 (33,3%), потеряны из-под наблюдения 10 (11,5%). ПБ чаще всего было причиной летальных исходов у пациентов с МБ Группы 3 (n=14), что составило 77,7%.

Анализ выживаемости больных с **молекулярно-генетически верифицированными группами МБ** показал тенденцию к самой низкой ОВ у больных с МБ Группы 3: 5-летняя ОВ больных Группы 3, Группы 4 и SHH составила 56%, 75% и 76%, соответственно (p=0,09711) (рисунок 13а). ВБП составила у больных с МБ Группы 3, Группы 4 и SHH – 54%, 87% и 60%, без статистической значимости полученных различий (p=0,06958) (рисунок 13б).

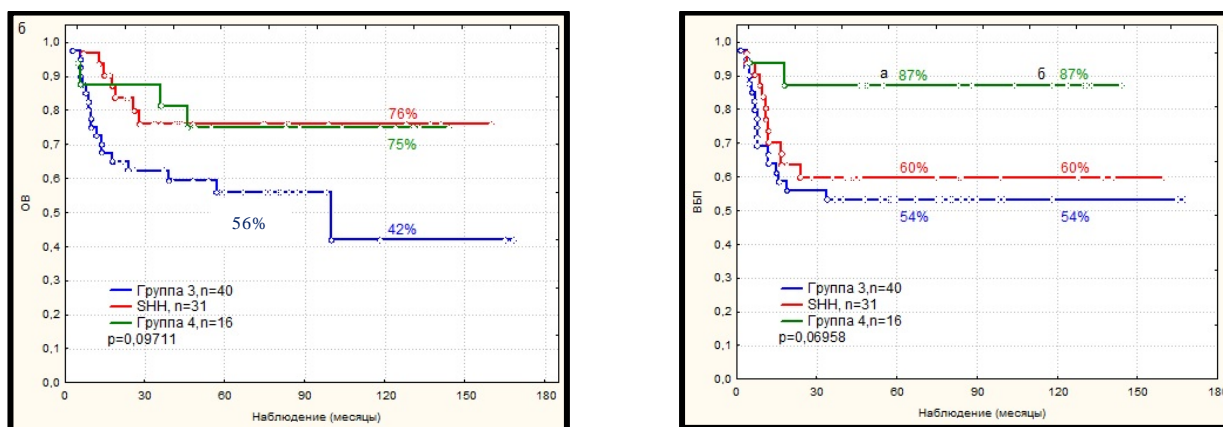


Рисунок 13. ОВ и ВБП больных с молекулярно-генетически верифицированными МБ: а – ОВ; б – ВБП.

Полученная нами выживаемость больных МБ разных молекулярно-генетических подгрупп коррелирует с данными литературы (Remke M., 2011; Kool M., 2012; Northcott P.A., 2012; Li K.K., 2013; Kieran M.W., 2014; Shih D.J., 2014; Gajjar A., 2015; Kijima N., 2016; Ramaswamy V., 2016). Ожидая высокой оказалась выживаемость больных МБ Группы 4, также закономерно самой низкой была выживаемость пациентов с МБ Группы 3. Пациенты с МБ SHN несмотря на выявление M0-стадии в 58% случаев и выполнение тотальной/субтотальной резекции опухоли в 62% случаев, а также достижение положительного ответа на инициальную ПХТ в 83,9% случаев продемонстрировали достаточно высокую частоту ПБ (38,7% случаев), однако, их ОВ оказалась сопоставимой с ОВ больных МБ Группы 4, что может быть связано с использованием ЛТ почти у половины больных МБ SHN в схеме первичной терапии, а также в схеме лечения при ПБ.

Анализ выживаемости больных SHN-I и SHN-II групп не выявил достоверных различий, значения ОВ оказались сопоставимы (83% и 79%, $p=0,92330$), отмечалась тенденция к более высокой ВБП в группе SHN-II (70% против 50% в группе SHN-I, $p=0,31693$).

Мы проанализировали выживаемость пациентов с молекулярно-генетически верифицированными МБ в зависимости от тех же факторов риска, которые мы применяли для анализа выживаемости всей группы больных, включенных в анализ эффективности лечения. Сводные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. 5-летняя выживаемость пациентов с МБ Группы 3, Группы 4 и SHH в зависимости от различных факторов риска (в %)

Фактор	Молекулярно-генетические верифицированные группы МБ											
	Группа 3 (n=40)				Группа 4 (n=16)				Группа SHH (n=31)			
	ОВ		ВБП		ОВ		ВБП		ОВ		ВБП	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
Пол:												
мальчики	59	0,51916	53	0,95747	77	0,62289	85	0,54856	61	0,05363	54	0,66604
девочки	52		55		67		100		93		66	
Возраст (мес):												
0-18	0	0,68337	0	0,64012	-	0,56505	-	0,69494	84	0,54157	80	0,19020
18-36	50		48		100		100		80		46	
36-60	61		59		73		86		59		75	
Объем резекции опухоли:												
R0	56	0,19950	50	0,54202	85	0,01499	100	0,00019	75	0,71591	62	0,55213
R+	34		44		0		0		80		80	
биопсия	0		100		-		-		-		-	
M-стадия:												
M0	79	0,03515	71	0,16156	84	0,97721	100	0,63341	69	0,80660	54	0,47275
M1	75		80		75		100		100		100	
M2	100		0		-		-		-		67	
M3	37		39		75		75		75		75	
Гистология МБ:												
Классическая	62	0,02584	59	0,29536	74	0,56505	86	0,69494	100	0,01603	50	0,75918
Десмопластическая	100		50		-		-		85		65	
Анапластическая	39		44		100		100		0		34	
Наличие ВПШ*:												
да	34	0,02237	39	0,15704	34	0,07334	34	0,00243	80	0,65112	25	0,19372
нет	66		60		85		100		75		67	

Продолжение таблицы 7. 5-летняя выживаемость пациентов с МБ Группы 3, Группы 4 и SHH в зависимости от различных факторов риска (в %)

Первый элемент терапии после резекции МБ: ЛТ ХТ	63 46	0,38578	67 36	0,07127	84 50	0,19619	100 50	0,01194	0,67 0,75	0,81	0,79 0,53	0,1
ЛТ в инициальной схеме: да нет	60 40	0,50452	63 24	0,04884	75 -	-	87 -	-	70 83	0,56500	78 45	0,03944
Объем ЛТ: локально КСО+буст±МТС без ЛТ	67 59 40	0,68315	66 62 24	0,16227	100 74 -	0,56505	100 86 -	0,69494	100 64 83	0,56640	100 75 45	0,05260
Применение и/в МТХ: да нет	64 55	0,34645	50 57	0,94355	- 75	-	- 87	-	82 73	0,65382	64 57	0,92650
ВДХТ в инициальной схеме терапии: да нет	71 53	0,25060	72 50	0,21490	100 70	0,28441	100 84	0,46562	75 76	0,85479	100 55	0,16403

Примечания: *ВПШ – венстрикулоперитонеальный шунт; полужирным шрифтом выделены *p* со статистической значимостью.

В последней версии программы НТ предлагалось полностью отказаться от ЛТ в «благоприятной» группе пациентов (молекулярная группа SHH, десмопластический/ нодулярный гистологический вариант, M0-стадия). В нашем исследовании выживаемость больных этой группы у получивших и не получивших интравентрикулярную терапию МТХ существенно различалась (ОВ 89%/67%, ВБП 67%/40%, соответственно), без статистической достоверности полученных различий (ОВ – $p=0,24016$, ВБП – $p=0,46475$).

Молекулярно-генетические факторы, влияющие на выживаемость больных МБ младше пяти лет

1. Наличие амплификации гена *MYC* явилось предиктором неблагоприятного прогноза: ОВ при выявлении амплификации гена *MYC* и при ее отсутствии составила 0% и 71%, соответственно ($p=0,00002$), ВБП была 0% и 68% ($p=0,00007$) (рисунок 14а-б).

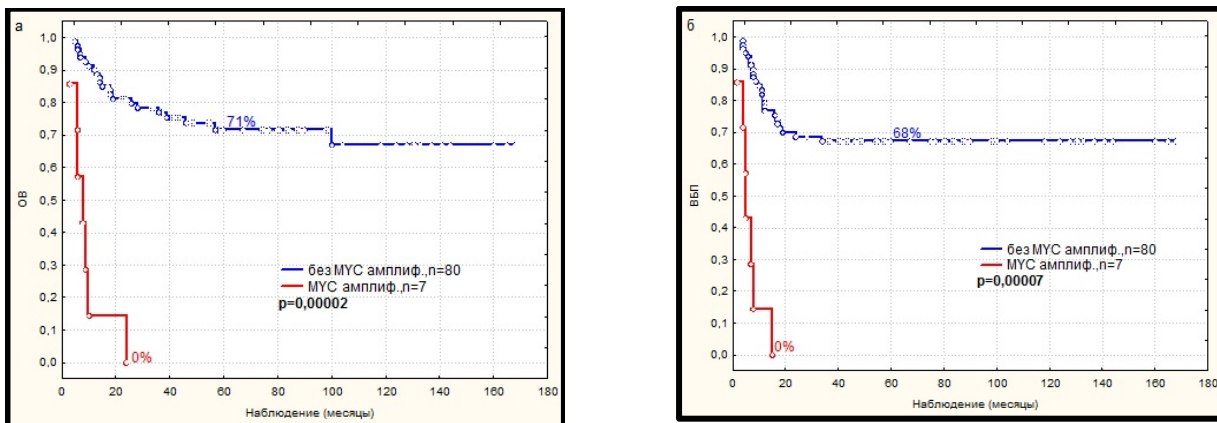


Рисунок 14. Выживаемость больных младше пяти лет с молекулярно-генетически верифицированными МБ в зависимости от амплификации гена *MYC*: а – ОВ, б – ВБП.

Аналогичные результаты, согласно которым самый неблагоприятный прогноз имеют больные МБ Группы 3 с M+ стадией и амплификацией гена *MYC*, были продемонстрированы в ряде исследований (Pfister S., 2009; Ellison, D.W., 2011; Shih D.J., 2014; Ramaswamy V., 2016).

2. Делеция длинного плеча хромосомы 17 также явилась фактором негативного прогноза: ОВ в подгруппе 17q loss составила 48% против 74% у не имевших данной хромосомной аберрации ($p=0,02379$), ВБП была 43% и 70%, соответственно ($p=0,00585$) (рисунок 15а-б).

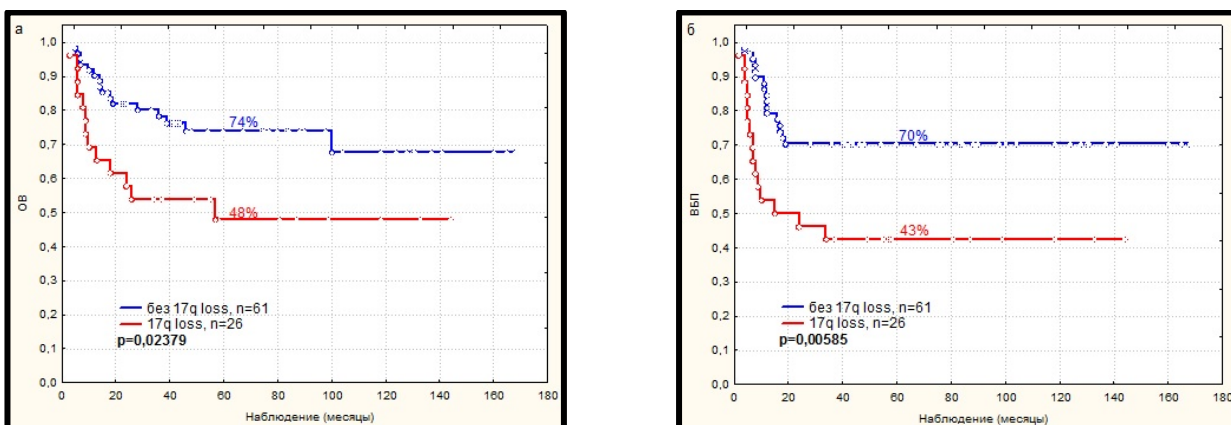


Рисунок 15. Выживаемость больных младше пяти лет с молекулярно-генетически верифицированными МБ в зависимости от наличия аберрации 17q loss: а – ОВ, б – ВБП.

Аналогичных результатов, полученных для пациентов с МБ младше трех-пяти лет, в литературе нам не встретилось. Однако, с учетом статистической значимости полученных различий, мы включили данный критерий в схему стратификации пациентов с МБ младше пяти лет на группы риска.

Результаты лечения больных МБ младше пяти лет на основе предложенной нами стратификации на группы риска

Больные с крайне неблагоприятными факторами прогноза (объединенные в группу очень высокого риска (VHR) имели самые неудовлетворительные показатели ОВ (52%, достоверно, $p=0,03660$) и ВБП (49%, без статистической достоверности, $p=0,09430$). Самая высокая ОВ (81%) получена в группе больных со стандартными факторами риска – SR (рисунок 16а-б).

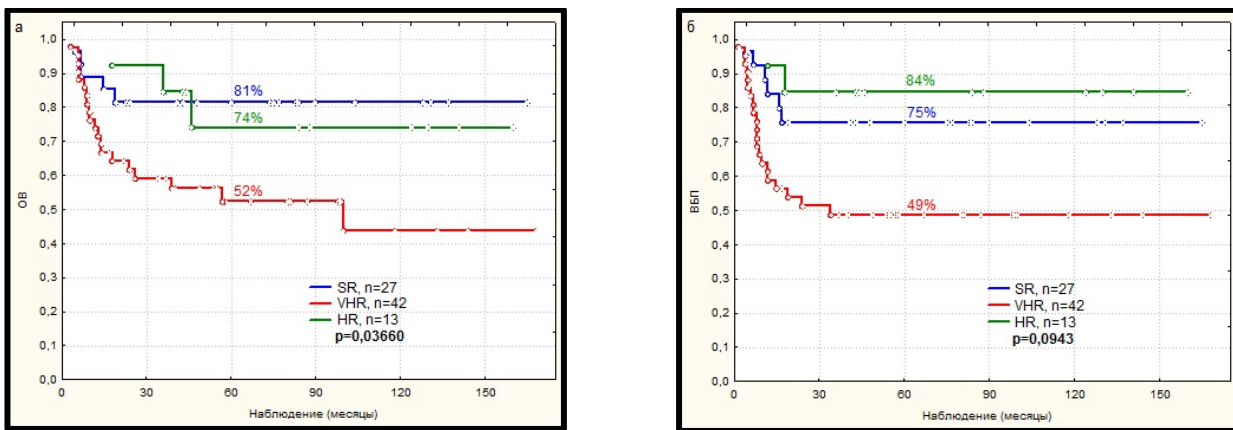


Рисунок 16. Выживаемость больных МБ младше пяти лет в зависимости от группы риска: а – ОВ, б – ВБП.

Результаты лечения больных в зависимости от группы риска представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты лечения больных в зависимости от группы риска

Параметр	Группа риска (n=82)						Всего (n=82)	
	SR (n=27)		HR (n=13)		VHR (n=42)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Умерли	5	18,5	3	23	20	47,6	28	34,1
- Токсическая смерть	2	7,4	0	0	0	0	2	2,4
- Инфекционные осложнения ПХТ	1	3,7	0	0	1	2,4	2	2,4
- Вторая опухоль	0	0	1	7,7	2	4,8	3	3,7
- ПБ	6	22,2	2	15,4	21	50	29	35,4
Выбыли из-под наблюдения	6	22,2	0	0	3	7,1	9	11
Ремиссия	14	51,9	10	77	16	38,1	40	48,8
Противорецидивная ПХТ	2	7,4	0	0	2	4,8	4	4,9
Живы на 01.03.17	16	59,3	10	77	19	45,3	45	54,9

На основании полученных результатов нами предложены расширенный *диагностический алгоритм*, а также *схема стратификации больных МБ младше пяти лет на группы риска* (рисунок 17).

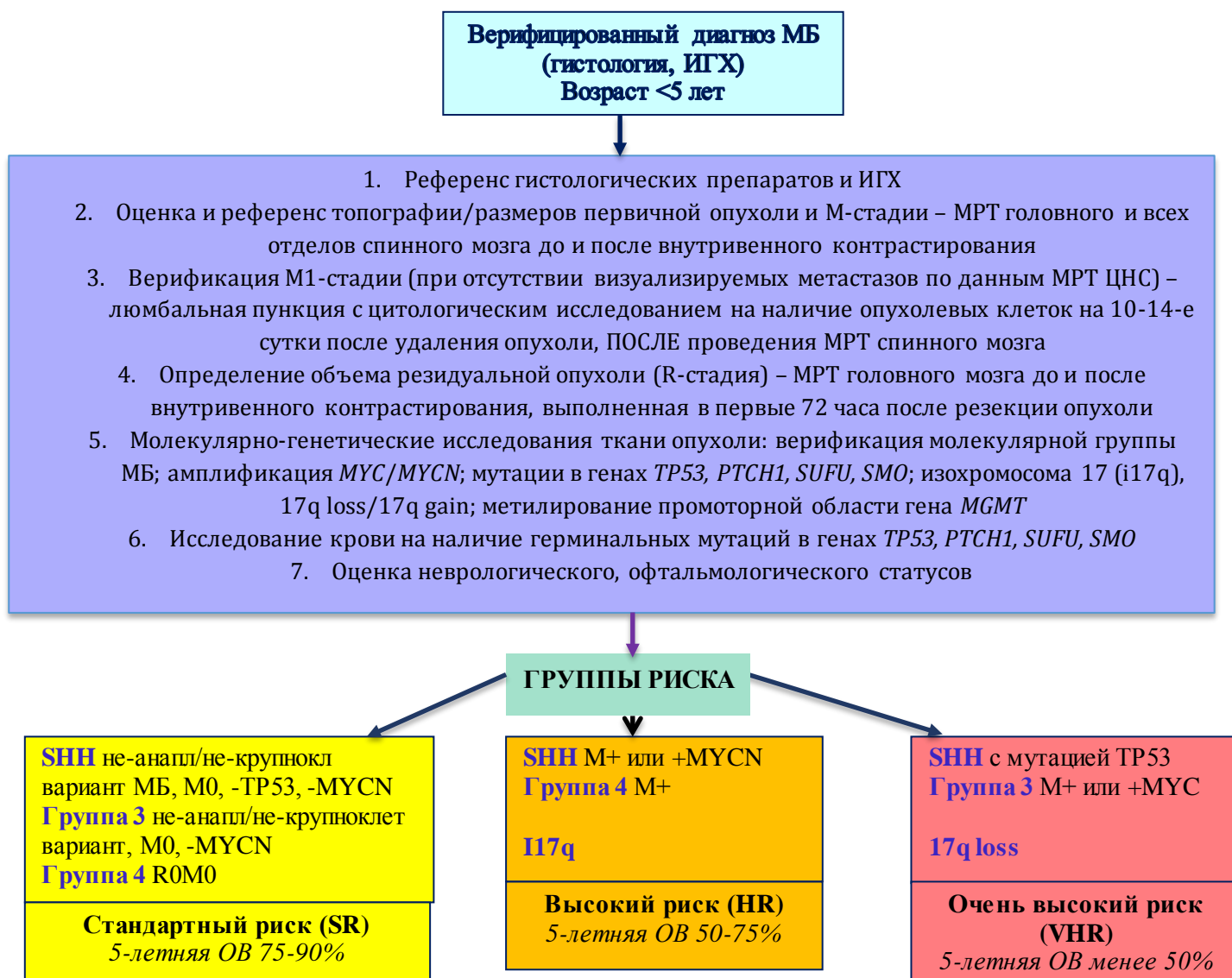


Рисунок 17. *Диагностический алгоритм и схема стратификации больных МБ младше пяти лет на группы риска.*

ВЫВОДЫ

1. 5-летняя ОВ в исследованной когорте пациентов составила 68±4%, ВВП 59±4%.
2. Несмотря на проведение комплексного лечения показатели выживаемости больных младше пяти лет с МБ молекулярной Группы 3 остаются неудовлетворительными, что связано как с молекулярно-биологическими неблагоприятными особенностями данной подгруппы (амплификация *MYC*, высокая частота выявления i17q, 17q loss), так и с клиническими характеристиками (M+ стадия в 62,5% случаев, высокая частота выявления крупноклеточного/анапластического гистологического варианта опухоли).

3. При выявлении факторов, негативно влияющих на выживаемость внутри молекулярной подгруппы МБ (M+ стадия, крупноклеточный/анапластический гистологический вариант – в подгруппе 3, крупноклеточный/анапластический гистологический вариант – в подгруппе SHH, нерадикальная операция – в подгруппе 4), наиболее оптимальным вариантом терапии следует признать комплексное лечение.
4. У больных младше пяти лет с МБ M+ стадии, получивших метотрексат локально, последующее применение лучевой терапии критически влияет на выживаемость. У больных младше пяти лет с МБ M0-стадии, получивших метотрексат локально, также следует признать целесообразным проведение в дальнейшем лучевой терапии как опции, улучшающей выживаемость.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных МБ младше пяти лет для корректной стратификации на группы риска кроме традиционно принятых факторов (возраст, объем резекции опухоли, наличие метастазов, гистологический вариант опухоли) рекомендуется учитывать молекулярные подгруппы и молекулярно-генетические маркеры.
2. Предложенный расширенный диагностический алгоритм может быть рекомендован для использования в рутинной практике при определении тактики ведения пациентов с МБ младше пяти лет.
3. Разработанные с учетом молекулярно-генетических маркеров группы риска могут быть рекомендованы для определения будущих стратегий и протоколов терапии для больных МБ младше пяти лет.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ИЗДАНИЯХ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ В ПЕРЕЧНЕ ВАК

1. **Сальникова Е.А.** Современные подходы к молекулярно-генетической верификации медуллобластом у детей младшего возраста / Сальникова Е.А., Кумирова Э.В. // Практическая медицина. – 2016. – Том 7, № 99. – С. 97-102.
2. Молекулярно-биологические характеристики медуллобластомы и их прогностическое значение / Друй А.Е., Папуша Л.И., **Сальникова Е.А.** и др. // Вопросы онкологии. – 2017. – Том 63, № 4. – С. 536-544.
3. Врожденные опухоли центральной нервной системы. Обзор литературы и собственный опыт / Кумирова Э.В., Озеров С.С., **Сальникова Е.А.** и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – Том 4, №3. – С. 43-50.

4. Результаты мультицентрового исследования по лечению медуллобластом у детей младше 5 лет / **Сальникова Е.А.**, Озеров С.С., Самарин А.Е. и др. // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2018. – Том 97, № 4. – С. 59-65.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЗЧЯ – задняя черепная ямка
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
КСО – краниоспинальное облучение
КТ – компьютерная томография
КУ – контрастное усиление
ЛТ – лучевая терапия
МБ – медуллобластома
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТС – метастазы
МТХ – метотрексат
ОВ – общая выживаемость
ПБ – прогрессирование болезни
ПО – полный ответ на терапию
ПХТ – полихимиотерапия
СБ – стабилизация болезни
ХТ – химиотерапия
ЦНС – центральная нервная система
ЧО – частичный ответ на терапию
17q gain/loss – дупликация/делеция длинного плеча 17-й хромосомы
HR – высокий риск
i17q – изохромосома 17q
R – объем резекции опухоли
Second-look операция – повторная операция по удалению опухоли
SR – стандартный риск
VHR – очень высокий риск