

Е.А. Сальникова<sup>1</sup>, С.С. Озеров<sup>1</sup>, А.Е. Самарин<sup>1</sup>, М.В. Рыжова<sup>2</sup>, И.Д. Борогина<sup>1</sup>,  
А.В. Нечеснюк<sup>1</sup>, О.И. Щербенко<sup>3</sup>, Е.П. Ерега<sup>4</sup>, А.П. Шапочник<sup>5</sup>, М.Б. Белогурова<sup>6</sup>,  
А.Н. Зайчиков<sup>7</sup>, И.Э. Гербек<sup>8</sup>, А.И. Карачунский<sup>1</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1</sup>, Э.В. Кумирова<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ МЕДУЛЛОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 5 ЛЕТ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, <sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, <sup>3</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва, <sup>4</sup>Краевое ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича МЗ Хабаровского края, г. Хабаровск, <sup>5</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, <sup>6</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, <sup>7</sup>ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, <sup>8</sup>Областное ГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, РФ



Стратегия лечения медуллобластом (МБ) у детей в возрасте младше 5 лет продолжает совершенствоваться. МБ стратифицированы на 4 молекулярно-генетические подгруппы, а последние данные свидетельствуют о намного большем количестве субгрупп в зависимости от новых молекулярно-генетических характеристик и их влияния на прогноз. Материалы и методы исследования: в исследование включены 48 больных. МБ группы 3 верифицирована у 21 пациента, группы 4 – у 12, SHH – у 14, в одном случае определена WNT опухоль. Медиана наблюдения составила 57,5 мес. Химиотерапию получили все больные, лучевая терапия проведена в 42 случаях. На момент проведения анализа из 48 пациентов живы 37 (77%). Прогрессирование заболевания на разных этапах лечения было констатировано у 16 пациентов (33%), из них живы 5 детей (31%), двое из которых – с полным ответом на терапию. Результаты: 5-летняя общая выживаемость в группе составила 74±7%, 5-летняя выживаемость без прогрессии болезни – 66±7%. Статистически достоверные различия получены при анализе показателей выживаемости без прогрессии болезни в зависимости от наличия/отсутствия регионарного введения метотрексата у пациентов группы SHH (5-летняя выживаемость без прогрессии болезни у получавших метотрексат локально составила 0,5, у не получавших – 1, p=0,04). Заключение: необходимы дальнейшее изучение влияния молекулярных и генетических маркеров на выживаемость больных младшего возраста с МБ и проведение исследования на большей выборке пациентов.

**Ключевые слова:** дети младшего возраста, медуллобластома, молекулярно-генетические группы, химиотерапия, лучевая терапия, результаты лечения.

**Цит.:** Е.А. Сальникова, С.С. Озеров, А.Е. Самарин, М.В. Рыжова, И.Д. Борогина, А.В. Нечеснюк, О.И. Щербенко, Е.П. Ерега, А.П. Шапочник, М.Б. Белогурова, А.Н. Зайчиков, И.Э. Гербек, А.И. Карачунский, А.Г. Румянцев, Э.В. Кумирова. Результаты мультицентрового исследования по лечению медуллобластом у детей младше 5 лет. Педиатрия. 2018; 97 (4): 59–65.

### Контактная информация:

Сальникова Екатерина Александровна – младший научный сотрудник отдела нейроонкологии, врач отделения стационара кратковременного лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 1182,  
E-mail: ea\_gerasimova@mail.ru  
Статья поступила 15.02.18,  
принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

Salnikova Ekaterina Aleksandrovna – junior researcher of neurooncology department, doctor of short-term Treatment Hospital Department National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 1182,  
E-mail: ea\_gerasimova@mail.ru  
Received on Feb. 15, 2018,  
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

E.A. Salnikova<sup>1</sup>, S.S. Ozerov<sup>1</sup>, A.E. Samarin<sup>1</sup>, M.V. Ryzhova<sup>2</sup>, I.D. Borodina<sup>1</sup>,  
A.V. Nechesnyuk<sup>1</sup>, O.I. Shcherbenko<sup>3</sup>, E.P. Erega<sup>4</sup>, A.P. Shapochnik<sup>5</sup>,  
M.B. Belogurova<sup>6</sup>, A.N. Zaychikov<sup>7</sup>, I.E. Gerbek<sup>8</sup>, A.I. Karachunsky<sup>1</sup>,  
A.G. Rumyantsev<sup>1</sup>, E.V. Kumirova<sup>1</sup>

## THE RESULTS OF A MULTICENTER STUDY ON TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMAS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE

<sup>1</sup>National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow;

<sup>2</sup>N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow; <sup>3</sup>Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Moscow; <sup>4</sup>A.K. Piotrovych Children's Regional Clinical Hospital, Khabarovsk;

<sup>5</sup>Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg; <sup>6</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; <sup>7</sup>Regional Children's Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg;

<sup>8</sup>Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

The strategy of medulloblastomas (MB) treatment in children younger than 5 years continues to improve. MB are stratified into 4 molecular genetic subgroups, and the latest data indicate a much larger number of subgroups depending on the new molecular genetic characteristics and their effect on the prognosis. Materials and methods: the study included 48 patients. In group 3 MB was verified in 21 patients, group 4 in 12, SHH in 14, and in one case a WNT tumor. The median follow-up was 57,5 months. All patients underwent chemotherapy; radiotherapy was performed in 42 cases. At the time of the analysis, 37 (77%) out of 48 patients were alive. Disease progression at different treatment stages was noted in 16 patients (33%), of which 5 children (31%) are alive, two of whom are fully responding to therapy. Results: 5-year overall survival in the group was 74±7%, 5-year survival without progression – 66±7%. Statistically significant differences were obtained in the analysis of survival rates without progression depending on the presence/absence of regional administration of methotrexate in SHH patients (5-year survival without progression in those receiving methotrexate locally was 0,5, in those who did not receive it 1, p=0,04). Conclusion: further study of the molecular and genetic markers effect on the survival rate of young patients with MB and sample of patients are needed.

**Keywords:** young children, medulloblastoma, molecular genetic groups, chemotherapy, radiotherapy, treatment results.

**Quote:** E.A. Salnikova, S.S. Ozerov, A.E. Samarin, M.V. Ryzhova, I.D. Borodina, A.V. Nechesnyuk, O.I. Shcherbenko, E.P. Erega, A.P. Shapochnik, M.B. Belogurova, A.N. Zaychikov, I.E. Gerbek, A.I. Karachunsky, A.G. Rumyantsev, E.V. Kumirova. The results of a multicenter study on treatment of medulloblastomas in children under 5 years of age. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 59–65.

Медуллобластома (МБ) – это высоко злокачественная (WHO Grade IV) эмбриональная опухоль ЦНС, встречающаяся в основном в детской популяции и составляющая около 20% от всех интракраниальных опухолей детского возраста [1–6].

Несмотря на достижения в области молекулярно-генетических исследований, дети младшей возрастной группы по-прежнему относятся к группе высокого риска, кроме того, современные прогностические факторы МБ, принятые на Консенсусной конференции в г. Хайдельберг (Германия) в 2015 г., были разработаны и утверждены для детей возрастной группы старше 3 лет, таким образом, дети от рождения до 3 лет с МБ в настоящее время не могут быть точно стратифицированы на группы риска [7, 8]. Также с учетом известной токсичности лучевой терапии (ЛТ) у детей младшего возраста дискуссионным остается вопрос применения радиотерапии [2, 9–14].

В целом показатели выживаемости в младшей возрастной группе остаются по-прежнему

хуже, чем в группе пациентов старшего возраста [2, 6, 9, 15–19], что определяет необходимость оптимизации терапии детей младшего возраста с МБ с возможной деэскалацией терапии у больных с благоприятным прогнозом.

### Материалы и методы исследования

Для оценки результатов лечения детей младше 60 мес с первично диагностированной МБ было проведено ретроспективное исследование, одобренное этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (НМИЦ ДГОИ).

В исследование включены 48 больных из различных регионов РФ в возрасте младше 60 мес (медиана возраста 42,5 мес, интервал 13–57 мес) с первично-диагностированными молекулярно-генетически верифицированными МБ, получивших лечение/наблюдавшихся в отделе нейроонкологии НМИЦ ДГОИ с сентября 2002 по январь 2017 гг.

Соотношение мальчиков и девочек составило 1,4:1. В зависимости от возраста на момент диагностики основного заболевания пациенты были разделены на 2 группы: группу от 12 до 36 мес составили 12 больных (25%), от 36 до 60 мес – 36 (75%) больных. В нашем исследовании не было пациентов младше 12 мес.

Тотальное удаление опухоли (R0), подтвержденное данными послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ), было выполнено в 18 (37,5%) случаях, в 27 (56,25%) – нерадикальная операция (R+), объем операции у 3 (6,25%) пациентов не уточнен (Rx). В подавляющем большинстве (n=45, 93,75%) оперативное лечение выполнялось в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (НМИЦ НХ им. Н.Н. Бурденко); 3 больным удаление опухоли было выполнено в региональных клиниках. Во всех случаях причиной неуточненного объема резекции опухоли явилось несоблюдение тайминга проведения послеоперационного обследования, так как МРТ была выполнена в сроки позже 72 ч после операции, в связи с чем дифференцировать остаточную опухоль и послеоперационные изменения было невозможно.

Цитологическое исследование люмбального ликвора было выполнено в 41 случае (85%). В анализируемой группе преобладали больные с распространенным опухолевым процессом – M+ стадия была верифицирована у 26 пациентов, что составило 54%. У 11 больных (23%) была выполнена тотальная резекция опухоли и констатирована M0 стадия болезни (R0M0).

В 25 случаях (52%) гистологически был верифицирован классический вариант МБ, в 14 (29%) – десмопластический вариант/вариант с экстенсивной нодулярностью, в 9 (19%) – крупноклеточный/анapластический вариант.

В соответствии с современной классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016), помимо вышеперечисленных гистологических вариантов МБ, выделены 4 молекулярно-генетические группы МБ, куда включены МБ с активацией сигнального пути WNT (wingless), МБ с активацией сигнального пути SHH (sonic hedgehog) и TP53-mutant (мутантная форма гена TP53), МБ с активацией сигнального пути SHH и TP53-wildtype («дикий» тип гена TP53) и не WNT/не SHH МБ (МБ группы 3 и МБ группы 4) [20].

Известно, что пациенты с МБ группы 3 составляют до 25% и имеют самый неблагоприятный прогноз (5-летняя выживаемость около 50%). Эта группа встречается исключительно в педиатрической популяции, мальчики болеют в 2 раза чаще, метастатическое распространение опухоли на момент первичной диагностики достигает 45–50%, гистологическое строение соответствует классическому либо крупноклеточному/анapластическому варианту. К молекулярно-генетическим aberrациям относят хромосомные

перестройки с участием эмбриональных протоонкогенов *GFI1* и *GFI1B*, образование изохромосомы 17q; выявляются амплификации протоонкогенов *MYC* (10–20%), *OTX2*. Вышеуказанные aberrации, за исключением изохромосомы 17q, со значительно более низкой вероятностью встречаются и среди пациентов группы 4. МБ группы 4 – самый распространенный вариант МБ (встречается в 35% случаев), наблюдается в различных возрастных группах, но нетипичен для детей раннего возраста, лица мужского пола болеют в 2–3 раза чаще, метастатическое распространение на момент инициальной диагностики встречается примерно в 1/3 случаев, чаще имеется классическое гистологическое строение. Сигнальный путь, задействованный в патогенезе опухолей группы 4, и герминальные мутации, свойственные таким опухолям, не определены. Наиболее частой aberrацией является изохромосома 17q. Также выявляются амплификации генов *MYCN*, *CDK6*, *MYC*. В целом прогноз для группы 4 описывается большинством авторов как промежуточный, с общей выживаемостью 70–75%. Развитие SHH МБ связано с гиперактивацией сигнального пути SHH, онкогенная роль которого реализуется через индукцию экспрессии генов-стимуляторов клеточной пролиферации (*MYC*, циклины D, E) и блокирующих апоптоз (*BCL2*). Aberrации данного сигнального пути приводят к нарушениям нормального хода развития мозжечка и инициализируют развитие МБ. Молекулярно-генетическими аномалиями, встречающимися в значительном количестве SHH МБ вне зависимости от возраста, являются мутации/делеции в генах *PTCH1*, *SMO* и *SUFU*, а также амплификация генов *MYCN* и *GLI2*. МБ данной группы составляют до 30% всех случаев МБ, в 40–50% имеют десмопластическое строение или представлены вариантом с экстенсивной нодулярностью, встречаются во всех возрастных группах (большинство случаев приходится на детей в возрасте младше 3–4 лет и пациентов старше 16 лет) и имеют разный прогноз в зависимости от возраста больных (выживаемость пациентов раннего возраста лучше). Развитие WNT МБ связано с гиперактивацией сигнального пути WNT, эффекторным белком которого является β-катенин, а соматические мутации в подавляющем большинстве случаев (85–100%) определяются в гене *CTNNB1*, кодирующем β-катенин. МБ WNT составляют 10–15% среди всех МБ, характеризуются классической гистологией (более 90% случаев), возрастом пациентов старше 3 лет (медиана возраста 10 лет), редким метастазированием в другие отделы ЦНС и хорошим прогнозом (5-летняя бессобытийная выживаемость более 90%) [21].

В нашем исследовании для верификации групп во всех случаях был выполнен молекулярно-генетический анализ с использованием референсной в настоящее время методики полногеномного анализа метилирования ДНК (техно-

**Распределение больных в зависимости от молекулярно-генетической группы МБ,  
вида терапии и результатов лечения**

Факторы	Группа МБ					
	группа 3 (n=21)		группа 4 (n=12)		SHH (n=14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, мес: 12–36 (n=12/25%)* 36–60 (n=36/75%)	3 18	14 86	1 11	8 92	7 7	50 50
Объем операции: R0 (n=18/37,5%) R+ (n=27/56,25%) (у 3 больных Rх)	6 14	28 67	5 7	42 58	6 6	43 43
М-стадия: M0 (n=22/46%) M+ (n=26/54%)	9 12	43 57	5 7	42 58	7 7	50 50
ROMO	4	19	2	17	4	29
Гистология: классическая (n=25/52%) анапластическая (n=9/19%) десмопластическая (n=14/29%)	15 4 2	71 19 10	8 3 1	67 25 8	2 1 11	14 7 79
Амплификация генов MYC/MYCN	3 (MYC)	14	1 (MYCN)	8	1 (MYCN)	7
Протокол терапии: НТ 2000/2008 M-2000 НТ 2014 Непрограммное лечение	8 9 2 2	37 43 10 10	5 6 0 1	42 50 0 8	11 3 0 0	79 21 0 0
MTXив/ит**: да (ив. n=14/29%, ит. n=3/6%) нет (n=31/65%)	7 14	33 67	2 10	17 83	7 7	50 50
ЛТ: да (n=42/87,5%) нет (n=6/12,5%)	20 1	95 5	11 1	92 8	10 4	71 29
ПБ (n=16/33%)	11	52,4	2	17	3	21
Живы (n=37/77%)	14	66,7	10	83	12	86
Умерли (n=11/23%)	7 (все – от ПБ)	33,3	2 (1 – от ПБ, 1 – вторичная опухоль)	17	2 (все – от ПБ)	14

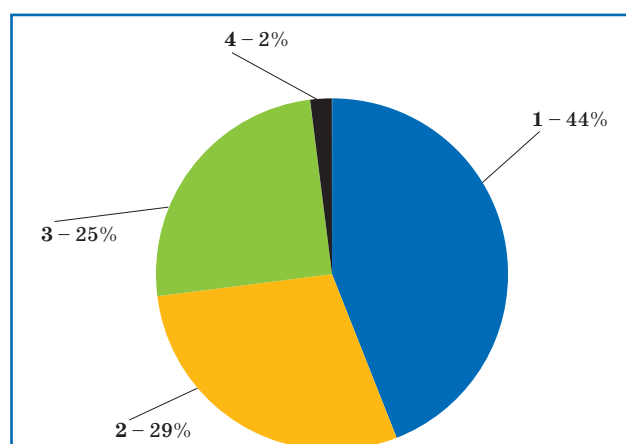
\*В скобках указаны абсолютное и процентное значение каждого фактора для всей исследованной группы больных (n=48);  
\*\*MTX ив/ит – интравентрикулярное/интратекальное введение метотрексата; ПБ – прогрессирование болезни.

логия «450(850)kIllumina») в DKFZ (Немецкий центр исследования рака – Deutsches Krebs forschungszentrum, г. Хайдельберг, Германия). В 21 случае (44%) была верифицирована группа 3, в 14 случаях (29%) – группа SHH, в 12 (25%) – группа 4, в одном (2%) – WNT МБ (рис. 1).

Амплификация генов *MYC/MYCN* выявлена в 3/2 случаях соответственно, 17q gain – в 17, 17q loss – в 11 случаях.

Характеристика больных в зависимости от молекулярно-генетической группы МБ представлена в табл. 1.

Все пациенты после удаления опухоли получили специфическое лечение: 30 детей (62,5%) получили на первом этапе ЛТ, 18 (37,5%) – химиотерапию (ХТ). Большинство пациентов (n=27, 56,25%) получали терапию по немецкому протоколу НТ 2000/2008 – 25 больных и 2014 г. – 2 больных, 18 пациентов (37,5%) лечились в



**Рис. 1.** Распределение больных, включенных в исследование, в зависимости от молекулярно-генетической группы МБ.

1 – группа 3 (n=21); 2 – группа SHH (n=14); 3 – группа 4 (n=12); 4 – группа WNT (n=1).

рамках отечественного протокола М-2000 (по схеме цикловой терапии – 11, по схеме поддерживающей терапии – 7), 3 больных получили непрограммное лечение. Из 48 пациентов интравентрикулярное введение метотрексата (МТХ) получили 14 (29%), интратекальное – 3 (6%).

Положительный ответ на ХТ (полный, частичный (ПО/ЧО), стабилизация болезни (СБ)) был достигнут у 40 больных (83,3%), прогрессирование болезни (ПБ) отмечалось в 7 случаях (14,6%), оценить ответ не удалось у одного пациента. Опция высокодозной ХТ (ВДХТ) с использованием аутологичных периферических стволовых клеток применена у 2 пациентов (4%), с полным ответом в одном случае, у одного больного имело место ПБ.

ЛТ проведена 42 больным (87,5%), из них в 32 случаях – с лечебной целью. 4 пациентам ЛТ проводилась при ПБ. Положительный ответ на ЛТ достигнут у 41 больного (98%), у одного пациента было отмечено ПБ.

ПБ на разных этапах терапии наблюдалось у 16 пациентов (33%), из них на момент проведения анализа были живы 5 детей, двое из которых имели полный ответ на проведенное лечение.

На 1.02.2017 были живы 37 больных (77%) (из них 34 закончили специфическую терапию, все с полным ответом; 3 пациентов находились на этапе терапии), умерли 11 (23%) (из них 10 – от ПБ, один – от вторичной опухоли).

В нашем исследовании был зарегистрирован один пациент с классической МБ WNT группы в возрасте старше 36 мес, с тотальной резекцией опухоли и М0-стадией заболевания (R0M0). Пациент получил ЛТ и ПХТ в полном объеме согласно лечебному протоколу. На момент проведения анализа больной жив, без признаков ПБ, длительность наблюдения составила 52 мес.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета программ Statistica 8.0. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВВП) оценена методом Каплан-Мейера, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью log-rank теста. Различия считали статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

В анализируемой группе 5-летняя ВВП составила  $0,66 \pm 0,07$ , 5-летняя ОВ –  $0,74 \pm 0,07$  (рис. 2). Длительность наблюдения составила от 2 до 168 мес для ВВП и от 6 до 168 мес для ОВ. Медиана ВВП составила 55 мес, медиана ОВ – 57,5 мес.

Были также проанализированы показатели выживаемости в зависимости от молекулярно-генетической группы МБ. Значения 5-летней ВВП для группы 3, группы 4, SHN и WNT составили соответственно 0,47, 0,83, 0,79 и 1. Полученные различия оказались статистически недостоверными ( $p=0,06$ ). Показатели 5-летней ОВ для группы 3, группы 4, SHN и WNT составили 0,63, 0,77, 0,86 и 1 соответственно, также

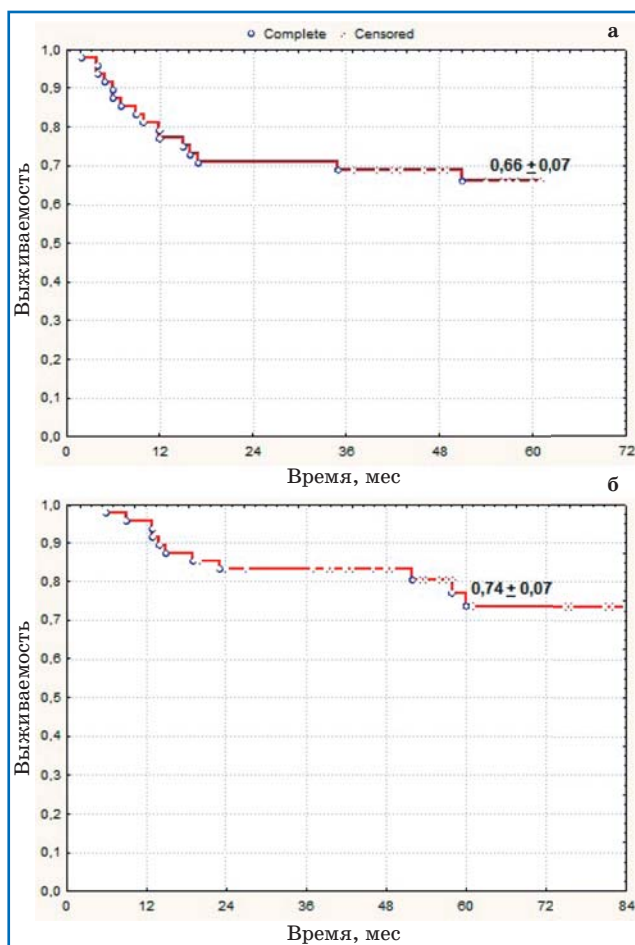


Рис. 2. 5-летняя ВВП (а) и 5-летняя ОВ (б) в исследуемой группе пациентов.

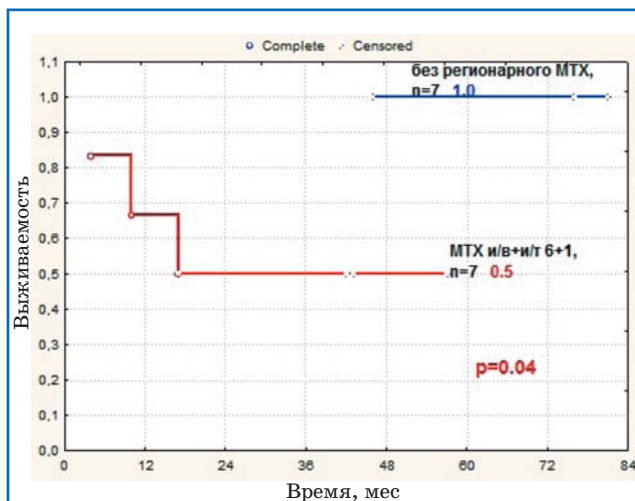


Рис. 3. 5-летняя ВВП в группе SHN в зависимости от наличия/отсутствия регионарного применения МТХ.

без статистической достоверности различий ( $p=0,15$ ).

Также были проанализированы значения ВВП в группах МБ в зависимости от различных факторов (табл. 2). Статистически достоверный результат был получен лишь при сравнении выживаемости у больных в группе SHN в зависимости от наличия/отсутствия регионарного применения МТХ (рис. 3).

При анализе выживаемости в зависимости от других факторов достоверных различий полу-

## Результаты лечения больных МБ в зависимости от различных факторов и молекулярных групп

Факторы	Группа МБ					
	группа 3 (n=21)		группа 4 (n=12)		SHH (n=14)	
	ВБП	p	ВБП	p	ВБП	p
ВБП для каждой группы (p=0,06)	0,47		0,83		0,79	
Возраст, мес: 12–36 36–60	0,33 0,5	0,56	1 0,81	0,64	0,72 0,86	0,53
Объем операции: R0 R+	0,5 0,44	0,59	1 0,72	0,24	0,67 1	0,67
М-стадия: M0 M+	0,56 0,42	0,57	0,8 0,86	0,9	0,72 0,86	0,53
Гистология: классическая анапластическая десмопластическая	0,53 0,5 0	0,73	0,73 1 1	0,33	1 1 0,73	0,87
Амплификация генов <i>MYC/MYCN</i>	0,4 с амплификацией генов <i>MYC/MYCN</i> и 0,69 без амплификации (p=0,16)					
Протокол терапии: НГТ 2000/2008 M-2000 НГТ 2014 Непрограммная терапия	0,51 0,49 0 0	0,53	0,82 0,85 0 0	0,37	0,79 0,83 – –	0,41
МТХив/ит: да нет	0,5 0,5	0,82	1 0,79	0,62	0,5 1	0,04
ЛТ: да нет	0,5 0	0,58	0,81 1	0,64	0,8 0,75	0,84

чено не было. Однако наихудший прогноз был у пациентов группы 3 в возрасте младше 3 лет с остаточной опухолью и M+ стадией болезни.

### Обсуждение

Лечение пациентов младшей возрастной группы с МБ остается проблемой в детской нейроонкологии [8]. Это прежде всего связано с небольшими когортами больных, включаемых в исследования. Тем не менее результаты международных исследований и наши результаты показывают, что применение комплексного лечения может приводить к удовлетворительным результатам [12–14]. Однако у этой когорты пациентов имеются явные факторы неблагоприятного прогноза, к которым в последнее время, кроме традиционно описываемых (младший возраст, M+ стадия, наличие остаточной опухоли после операции, крупноклеточный/анапластический гистологический вариант МБ), относится и молекулярная группа 3 МБ [5, 8, 21]. Также в нашем исследовании было подтверждено, что прогноз у детей с МБ младше 5 лет, как и у более старших пациентов, ухудшается при наличии амплификации генов *MYC/MYCN*. Было также показано, что объем резекции опухоли влияет на выживаемость в группе 3 и группе 4. Применение ЛТ у больных группы SHH существенно не изменило прогноз заболевания, что было показано и

в зарубежных публикациях. Традиционный подход с заменой ЛТ регионарным использованием цитостатиков, который был применен немецкой группой НГТ [10], в нашем исследовании повлиял на выживаемость детей с МБ группы SHH: достоверно была показана худшая выживаемость без прогрессирования у больных младше 5 лет с SHH МБ, получавших МТХ регионарно. Полученный результат оказался весьма неожиданным и, несомненно, требует дальнейшего изучения и интерпретации.

При анализе показателей выживаемости в зависимости от других факторов статистически достоверных различий получено не было, однако это дало возможность выделить некоторые тенденции. Так, наихудший прогноз в нашем исследовании был отмечен у детей с МБ группы 3 в возрасте младше 36 мес с остаточной опухолью и M+ стадией заболевания, что было показано и в более ранних зарубежных исследованиях [21]. Наилучшие показатели выживаемости в нашем исследовании были получены у больных группы 4, которая описывается с промежуточным прогнозом. Применение разных протоколов лечения не влияло на показатели выживаемости, однако статистической достоверности также достигнуто не было.

Необходимо дальнейшее изучение влияния молекулярных и генетических маркеров на выжи-

ваемость больных младше 5 лет с МБ в исследовании на большей выборке пациентов, что позволит индивидуализировать лечение и улучшить прогноз заболевания у данной когорты больных.

**Благодарность:** авторы исследования выражают благодарность и признательность проф. А.Г. Коршунову (DKFZ, г. Хайделберг, Германия) за предоставленные результаты молекулярно-генетического исследования.

**Финансирование:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Salnikova E.A.  0000-0002-9846-2793  
Ozerov S.S.  0000-0001-7891-402x  
Samarin A.E.  0000-0003-3986-3770  
Ryzhova M.V.  0000-0001-7206-6365  
Borodina I.D.  0000-0002-6805-7797  
Nechesnyuk A.V.  0000-0002-2537-6157  
Shcherbenko O.I.  0000-0003-0786-5448  
Erega E.P.  0000-0002-7817-8672  
Shapochnik A.P.  0000-0001-5196-5273  
Belogurova M.B.  0000-0002-7471-7181  
Zaychikov A.N.  0000-0002-0462-6591  
Gerbek I.E.  0000-0002-1076-5328  
Karachunsky A.I.  0000-0002-9300-5198  
Rumyantsev A.G.  0000-0002-1643-5960  
Kumirova E.V.  0000-0001-6125-2410

## Литература

1. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8 (9): 540–549.
2. von Hoff K, Rutkowski S. Medulloblastoma. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2012; 14 (4) 416–426.
3. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer.* 2001; 92 (12) 3155–3164.
4. Pizer BL, Clifford SC. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials. *Br. J. Neurosurg.* 2009; 23 (4) 364–375.
5. Kim W, Choy W, Dye J, Nagasawa D, Safaee M, Fong B, Yang I. The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18 (7) 886–890.
6. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, Luu B, Yao Y, Wang X, Dubuc AM, Garzia L, Peacock J, Mack SC, Wu X, Rolider A, Morrissy AS, Cavalli FM, Jones DT, Zitterbart K, Faria CC, Schiller U, Kren L, Kumabe T, Tominaga T, Shin Ra Y, Garami M, Hauser P, Chan JA, Robinson S, Bogni R, Klekner A, Saad AG, Liau LM, Albrecht S, Fontebasso A, Cinalli G, De Antonellis P, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Bailey S, Lindsey JC, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Scherer SW, Phillips JJ, Gupta N, Fan X, Muraszko KM, Vibhakar R, Eberhart CG, Fouladi M, Lach B, Jung S, Wechsler-Reya RJ, Fvre-Montange M, Jouvett A, Jabado N, Pollack JR, Weiss WA, Lee JY, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Leonard JR, Rubin JB, de Torres C, Lavarino C, Mora J, Cho YJ, Tabori U, Olson JM, Gajjar A, Packer RJ, Rutkowski S, Pomeroy SL, French PJ, Kloosterhof NK, Kros JM, Van Meir EG, Clifford SC, Bourdeaut F, Delattre O, Doz FF, Hawkins CE, Malkin D, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Bouffet E, Rutka JT, Pfister SM, Taylor MD. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (9) 886–896.
7. Матвеев К.Б., Горельшев С.К., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Холодов Б.В. Биологические особенности и отдаленные результаты комплексного лечения опухолей головного мозга у детей грудного возраста. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014; 78 (2): 46–56.
8. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (6): 821–831.
9. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Ellison DW, Garre ML, Biassoni V, Grundy RG, Finlay JL, Dhall G, Raquin MA, Grill J. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (33): 4961–4968.
10. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, Zwiener I, Faldum A, Fleischhack G, Benesch M, Krauss J, Kuehl J, Kortmann RD, Rutkowski S. 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. Oncol.* 2011; 13 (6): 669–679.
11. Leary SE, Zhou T, Holmes E, Geyer JR, Miller DC. Histology predicts a favorable outcome in young children with desmoplastic medulloblastoma: a report from the children's oncology group. *Cancer.* 2011; 117 (14): 3262–3267.
12. Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G, Bours D, Zucker JM, Zerah M, Brisse H, Chevignard M, Mosseri V, Bouffet E, Doz F. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000). *J. Neurooncol.* 2009; 95 (2): 271–279.
13. von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, Benesch M, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Zwiener I, Goette H, Schlegel PG, Pietsch T, Kortmann RD, Kuehl J, Rutkowski S. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (7): 1209–1217.
14. Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14 (2): 106–115.
15. Clifford SC, Lannering B, Schwalbe EC, Hicks D, O'Toole K, Nicholson SL, Goschzik T, Zur Mühlen A, Figarella-Branger D, Doz F, Rutkowski S, Gustafsson G, Pietsch T; SIOP-Europe PNET Group. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget.* 2015; 6 (36): 38827–38839.
16. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (27): 2986–2998.
17. Johnston DL, Keene D, Bartels U, Carret AS, Crooks B, Eisenstat DD, Fryer C, Lafay-Cousin L, Larouche V, Moghrabi A, Wilson B, Zelcer S, Silva M, Brossard J, Bouffet E. Medulloblastoma in children under the age of three years: a retrospective Canadian review. *J. Neurooncol.* 2009; 94 (1): 51–56.
18. Kieran MW. Targeted treatment for sonic hedgehog-dependent medulloblastoma. *Neuro. Oncol.* 2014; 16 (8): 1037–1047.
19. Packer RJ, Vezina G. Management of and prognosis with medulloblastoma: therapy at a crossroads. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (11): 1419–1424.
20. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (6): 803–820.
21. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012; 123 (4): 465–472.