

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 25.01.2024  
Принята к печати 08.04.2024



EDN: ВРХКВВ

**Контактная информация:**  
Сысоев Андрей Евгеньевич,  
заместитель заведующего  
отделением – врач-детский онколог  
отделения нейроонкологии  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: andrey.sysoev2011@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35

# Эпидемиология, клинические особенности и прогноз рецидивов медуллобластомы разных молекулярно-генетических групп у детей и подростков

А.Е. Сысоев<sup>1</sup>, Л.И. Папуша<sup>1</sup>, А.И. Карачунский<sup>1</sup>, А.В. Процветкина<sup>1</sup>, Н.Б. Юдина<sup>2</sup>, Л.Г. Фечина<sup>3</sup>, Г.Р. Казарян<sup>4</sup>, О.Е. Никонова<sup>5</sup>, А.А. Меришавян<sup>1</sup>, И.Г. Вилесова<sup>1</sup>, Е.А. Сальникова<sup>1</sup>, А.В. Нечеснюк<sup>1</sup>, А.В. Артемов<sup>1</sup>, А.Е. Друй<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж

<sup>3</sup>ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург

<sup>4</sup>БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

<sup>5</sup>Детский онкогематологический центр им. Ф.П. Гааза ГБУЗ «Пермская краевая детская клиническая больница», Пермь

В классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. впервые было предусмотрено разделение медуллобластомы (МБ) на молекулярно-генетические группы, принадлежность к которым определяет ответ на терапию, вероятность развития рецидива, исход заболевания и прогноз. Кроме того, прогностическое значение имеет ряд генетических факторов, таких как амплификация генов семейства *MYC* и мутации в гене *TP53*. Рецидивы заболевания имеют гетерогенный характер клинического течения, плохой прогноз и продолжают оставаться сложной терапевтической задачей. Нами выполнен ретроспективный и проспективный анализ группы из 50 пациентов детского и подросткового возраста с рецидивами МБ, референс морфологии и определение молекулярно-генетической группы которых проводились в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с января 2014 г. по декабрь 2023 г. Целью работы явилось выделение специфических различий рецидива МБ у 50 пациентов детского и подросткового возраста в зависимости от принадлежности к той или иной молекулярно-генетической группе. Исследованы анатомическая локализация рецидива, время до его развития и пострецидивная выживаемость, а также эффективность использования различных опций противорецидивной терапии. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Ключевые слова:** медуллобластома, рецидив, дети, молекулярно-генетические группы, прогноз

Сысоев А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 24–35.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 25.01.2024

Accepted 08.04.2024

## Epidemiology, clinical features and prognosis for medulloblastoma relapse depending on the molecular subgroups in children and adolescents

A.E. Sysoev<sup>1</sup>, L.I. Papusha<sup>1</sup>, A.I. Karachunskiy<sup>1</sup>, A.V. Protsvetkina<sup>1</sup>, N.B. Yudina<sup>2</sup>, L.G. Fechina<sup>3</sup>, G.R. Kazaryan<sup>4</sup>, O.E. Nikonova<sup>5</sup>, A.A. Merishavyan<sup>1</sup>, I.G. Vilesova<sup>1</sup>, E.A. Salnikova<sup>1</sup>, A.V. Nechesnyuk<sup>1</sup>, A.V. Artyomov<sup>1</sup>, A.E. Druy<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Voronezh

<sup>3</sup>Regional Children's Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg

<sup>4</sup>Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, Nizhnevartovsk

<sup>5</sup>The F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital, Perm

The 2016 World Health Organization classification of central nervous system tumors for the first time provided the division of medulloblastoma (MB) into molecular subgroups which determine treatment response, the likelihood of relapse, the outcome of the disease and prognosis. The course of the disease and prognosis are also expected to be influenced by a number of genetic factors, such as the amplification of the *MYC* family genes and mutations in the *TP53* gene. MB relapse has a heterogeneous clinical course, poor prognosis and continues to be a therapeutic challenge. We conducted retrospective and prospective analyses of the data from the group of 50 pediatric and adolescent patients with MB relapse. A morphology review and the determination of molecular subgroups were performed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) from January 2014 to December 2023. The aim of the study is to identify the specific differences in MB relapse in 50 pediatric and adolescent patients, depending on their molecular subgroup. An anatomical site of relapse, time to relapse, postrelapse survival and the effectiveness of various relapse treatment regimens were studied. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

**Key words:** medulloblastoma, relapse, children, molecular subgroups, prognosis

Sysoev A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 24–35.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35

**Correspondence:**  
Andrey E. Sysoev,  
Deputy Head of the Department  
of Neurooncology, a pediatric oncologist  
at the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology of Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: andrey.sysoev2011@yandex.ru

**В** 2016 г. в рамках классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения были выделены 4 группы медуллобластомы (МБ): WNT (Wingless), SHH (Sonic Hedgehog), группа 3 и группа 4, принадлежность к которым определяет ответ на терапию, вероятность развития рецидива, исход заболевания и прогноз [1]. Кроме того, прогностическое значение имеет ряд генетических факторов, таких как амплификация генов семейства *MYC* и мутации в гене *TP53* [2, 3]. По данным разных авторов, частота развития рецидива МБ, его локализация и клиническое поведение различаются в зависимости от генетических характеристик опухоли [4–7].

Согласно результатам зарубежных исследований, показатели 7-летней общей выживаемости (ОВ) детей с рецидивом МБ составляют менее 10%, несмотря на множество методов лечения, включая повторную резекцию опухоли, облучение, высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [4].

**Цель работы** – выделение специфических различий в проявлениях рецидива МБ у детей и подростков, исследование анатомической локализации, времени до развития рецидива и выживаемости после его установления в зависимости от принадлежности к той или иной молекулярно-генетической группе на основе анализа 50 случаев, а также оценка эффективности использования различных опций противорецидивной терапии (облучение, ВДХТ с ауто-ТГСК, метронормальный режим МЕММАТ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Критерии включения пациентов в исследуемую группу:

1. Возраст от 0 до 18 лет.
2. Период исследования – с января 2014 г. по декабрь 2023 г.
3. Верификация МБ, определение молекулярно-генетической группы, поиск генетических aberrаций в ткани опухоли в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (материал – ткань, полученная в результате резекции опухоли, фиксированная в формалине и залитая в парафиновый блок).
4. Радиологически и/или гистологически установленный рецидив МБ.

Для анализа молекулярно-генетических и цитогенетических маркеров опухоли использованы следующие методы:

1. Технология NanoString и иммуногистохимия с антителами к YAP-1, beta-catenin, p75 (NGFR) и *otx2* для установления молекулярно-генетической группы МБ.

2. Флуоресцентная гибридизация *in situ* для оценки цитогенетических неблагоприятных маркеров МБ (амплификация генов семейства *MYC*).

3. Секвенирование по Сэнгеру и таргетное высокопроизводительное секвенирование для оценки генетических aberrаций в ткани опухоли и в качестве вспомогательных инструментов установления молекулярно-генетической группы МБ (поиск мутаций в генах *CTNNB1*, *SUFU*, *SMO*, *PTCH1* и *TP53*).

В каждом случае противорецидивная стратегия обсуждалась специалистами отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Решение о целесообразности повторной операции принималось совместно с нейрохирургом с учетом резектабельности опухоли. Решение о проведении первичного или повторного облучения, а также их методика, объем и дозы принимались лучевым терапевтом.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, количественных – медианами. ОВ рассчитана от даты установления диагноза до смерти пациента, независимо от ее причин. Пострецидивная ОВ (ПОВ) – от даты установления рецидива до смерти пациента, независимо от ее причин. Бессобытийная выживаемость (БСВ) – от даты установления диагноза до даты события. Пострецидивная БСВ (ПБСВ) – от даты установления рецидива до даты события. Событием после установления диагноза/рецидива считались рецидив (первый/последующий) после достижения полного ответа (ПО), появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов, смерть, независимо от ее причин, потеря из-под наблюдения. Показатели выживаемости рассчитаны методом Каплана–Майера, отношения рисков оценены при помощи регрессионной модели Кокса, сравнение времени до события выполнено с использованием теста *log-rank*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинические характеристики пациентов исследуемой группы

В анализ включены 50 пациентов с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления первичного диагноза составил 6,1 (0,5–16,5) года.

В старшую возрастную группу ( $\geq 4$  лет) вошли 38 детей, в младшую ( $< 4$  лет) – 12. Подавляющим

большинством пациентов оказались мальчики ( $n = 39$ ), соотношение мальчики:девочки 3,7:1.

В 24 случаях к моменту начала первичной терапии наблюдалась локальная форма заболевания (стадия M0). У 21 пациента – стадия M+ (M1 – у 6, M2 – у 2, M3 – у 13). В 5 случаях стадирование было проведено неадекватно (стадия Mx), поскольку цитологическое исследование ликвора не выполнялось.

Тотальная резекция опухоли изначально выполнена 20 пациентам (стадия R0). Стадия R+ установлена в 14 случаях, 16 пациентам наличие резидуальной опухоли достоверно исключено не было (стадия Rx) в связи с неадекватными сроками выполнения послеоперационной магнитно-резонансной томографии головного мозга (после 72 ч от операции) ( $n = 15$ ) и оставленным в ложе удаленной опухоли гемостатическим материалом ( $n = 1$ ).

Основным гистологическим вариантом оказался классический ( $n = 38$ ). На долю анапластического/крупноклеточного, десмопластического и варианта с экстенсивной нодулярностью пришлось по 4 случая.

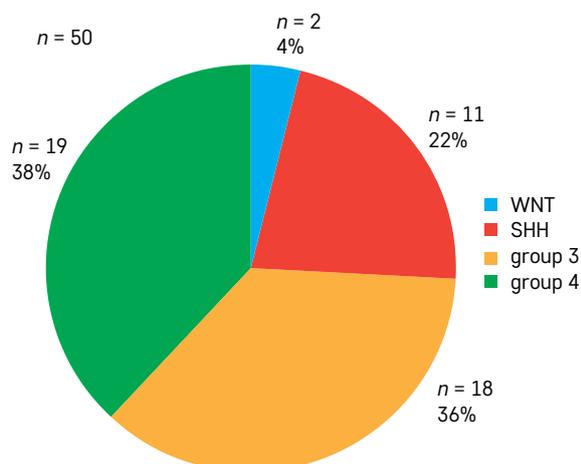
К группе стандартного риска были отнесены 25 пациентов (все  $\geq 4$  лет), высокого – остальные 25 ( $\geq 4$  лет – 13,  $< 4$  лет – 12).

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования в 2 случаях установлена группа WNT, в 11 – группа SHH, в 18 – группа 3, еще в 19 – группа 4. Распределение пациентов по молекулярно-генетическим группам МБ представлено на рисунке 1.

Амплификация гена *MYC-C* выявлена в 4 случаях (группа 3 – 3, группа 4 – 1). Амплификация гена *MYC-N* обнаружена также у 4 пациентов (группа SHH – 2, группа 4 – 2). Среди детей с МБ SHH в ткани опухоли обнаружены мутации в генах: *TP53* ( $n = 1$ ), *SUFU* ( $n = 1$ ), *PTCH1* ( $n = 2$ ).

**Рисунок 1**  
Распределение пациентов ( $n = 50$ ) по молекулярно-генетическим группам МБ

**Figure 1**  
The distribution of the patients ( $n = 50$ ) by medulloblastoma (MB) molecular subgroups



До развития рецидива в 49 случаях проведена стандартная послеоперационная терапия. Один пациент после резекции опухоли с установлением неверного диагноза (пилоцитарная астроцитомы) специфического адъювантного лечения не получал, и лишь развитие рецидива через несколько месяцев привело к стороннему референсу гистопрепаратов и верификации МБ.

Лучевая терапия (ЛТ) в рамках лечения первичного заболевания не проводилась в 12 случаях.

Вышеописанные клинические характеристики пациентов исследуемой группы представлены в таблице 1.

На рисунке 2 отражено время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива: медиана составляет 1,53 года, диапазон –0,01–6,43 года. Отрицательное значение первой цифры диапазона обусловлено выявлением рецидива раньше даты установления первичного диагноза МБ у ранее упомянутого пациента.

Рисунок 2 и таблица 2 демонстрируют развитие рецидива у 50% больных нашей группы в первые полтора года от установления первоначального диагноза. При этом прослеживаются более ранние сроки рецидивирования у пациентов с МБ группы 3, чем в остальных группах, примерно на 4 мес. К первому году у 28% и ко второму году у 83% пациентов с МБ группы 3, заявленных в нашей работе, развился рецидив заболевания, что значительно выше в сравнении с детьми с МБ групп SHH и 4.

Более поздние сроки рецидивирования наблюдаются у пациентов с МБ группы 4 (рисунк 2, таблица 2),

Средний возраст пациентов на момент установления рецидива составил 8,8 (1,5–17,7) года.

На долю локальных рецидивов пришлось 11 случаев, метастатических – 23, а смешанных (рецидивная опухоль в области первоначальной операции с метастатическим компонентом) – 16.

Распределение разных типов рецидивов МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам представлено в таблице 3. Более половины случаев локального рецидива (6 из 11) приходятся на МБ SHH. Подавляющее большинство рецидивов опухоли групп 3 и 4 (33 из 37) носили метастатический и смешанный характер.

Среди 12 детей, которым в рамках терапии первичного заболевания облучение не проводилось, в 5 случаях наблюдалось развитие локального рецидива, в 6 – смешанного, еще в 1 – метастатического.

### Результаты противорецидивного лечения

В нашей группе повторная операция была выполнена 12 пациентам (тотальная резекция – 6, субто-

**Таблица 1**  
Клинические характеристики пациентов исследуемой группы (n = 50)

**Table 1**  
Clinical characteristics of the patients (n = 50)

| Параметр<br>Parameter                                                                                            | Все пациенты (n = 50)<br>All patients (n = 50) | WNT (n = 2) | SHH (n = 11) | Группа 3 (n = 18)<br>Group 3 (n = 18) | Группа 4 (n = 19)<br>Group 4 (n = 19) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Время от установления первичного диагноза до рецидива, годы<br>The time from initial diagnosis to relapse, years |                                                |             |              |                                       |                                       |
| Медиана<br>Median time                                                                                           | 1,53                                           | 1,54        | 1,41         | 1,40                                  | 1,72                                  |
| Диапазон<br>Range                                                                                                | -0,01-6,43                                     | 1,42-1,65   | 0,73-6,43    | 0,56-3,32                             | -0,01-3,53                            |
| Пол, n (%)<br>Sex, n (%)                                                                                         |                                                |             |              |                                       |                                       |
| Мужской<br>Male                                                                                                  | 39 (78,0)                                      | 0 (0,0)     | 10 (90,9)    | 15 (83,3)                             | 14 (73,7)                             |
| Женский<br>Female                                                                                                | 11 (22,0)                                      | 2 (100)     | 1 (9,1)      | 3 (16,7)                              | 5 (26,3)                              |
| Возраст<br>Age                                                                                                   |                                                |             |              |                                       |                                       |
| Средний, годы<br>Mean age, years                                                                                 | 6,1                                            | 11,3        | 5,0          | 4,9                                   | 6,9                                   |
| Диапазон, годы<br>Age range, years                                                                               | 0,5-16,5                                       | 10,5-12,0   | 0,5-14,8     | 1,7-13,8                              | 3,4-16,5                              |
| ≥ 4 лет, n (%)<br>≥ 4 years, n (%)                                                                               | 38 (76,0)                                      | 2 (100)     | 7 (63,6)     | 11 (61,1)                             | 18 (94,7)                             |
| < 4 лет, n (%)<br>< 4 years, n (%)                                                                               | 12 (24,0)                                      | 0 (0,0)     | 4 (36,4)     | 7 (38,9)                              | 1 (5,3)                               |
| Гистологический вариант, n (%)<br>Histological type, n (%)                                                       |                                                |             |              |                                       |                                       |
| Классический<br>Classic MB                                                                                       | 38 (76,0)                                      | 2 (100)     | 5 (45,4)     | 16 (88,9)                             | 15 (78,9)                             |
| Десмопластический<br>Desmoplastic MB                                                                             | 4 (8,0)                                        | 0 (0,0)     | 3 (27,3)     | 0 (0,0)                               | 1 (5,3)                               |
| С экстенсивной нодулярностью<br>MB with extensive nodularity                                                     | 4 (8,0)                                        | 0 (0,0)     | 3 (27,3)     | 0 (0,0)                               | 1 (5,3)                               |
| Анапластический<br>Anaplastic MB                                                                                 | 4 (8,0)                                        | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 2 (11,1)                              | 2 (10,5)                              |
| M-стадия, n (%)<br>M stage, n (%)                                                                                |                                                |             |              |                                       |                                       |
| M0                                                                                                               | 24 (48,0)                                      | 2 (100)     | 5 (45,4)     | 7 (38,9)                              | 10 (52,6)                             |
| M1                                                                                                               | 6 (12,0)                                       | 0 (0,0)     | 3 (27,3)     | 3 (16,7)                              | 0 (0,0)                               |
| M2                                                                                                               | 2 (4,0)                                        | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 1 (5,55)                              | 1 (5,3)                               |
| M3                                                                                                               | 13 (26,0)                                      | 0 (0,0)     | 1 (9,1)      | 6 (33,3)                              | 6 (31,6)                              |
| Mx                                                                                                               | 5 (10,0)                                       | 0 (0,0)     | 2 (18,2)     | 1 (5,55)                              | 2 (10,5)                              |
| R-стадия, n (%)<br>R stage, n (%)                                                                                |                                                |             |              |                                       |                                       |
| R+                                                                                                               | 14 (28,0)                                      | 0 (0,0)     | 3 (27,2)     | 5 (27,8)                              | 6 (31,6)                              |
| R0                                                                                                               | 20 (40,0)                                      | 1 (50)      | 4 (36,4)     | 10 (55,5)                             | 5 (26,3)                              |
| Rx                                                                                                               | 16 (32,0)                                      | 1 (50)      | 4 (36,4)     | 3 (16,7)                              | 8 (42,1)                              |
| Группа риска, n (%)<br>Risk group, n (%)                                                                         |                                                |             |              |                                       |                                       |
| Стандартный риск<br>Standard risk                                                                                | 25 (50,0)                                      | 2 (100)     | 5 (45,4)     | 8 (44,4)                              | 10 (52,6)                             |
| Высокий риск<br>High risk                                                                                        | 25 (50,0)                                      | 0 (0,0)     | 6 (54,6)     | 10 (55,6)                             | 9 (47,4)                              |
| Инициальная терапия, n (%)<br>Initial therapy, n (%)                                                             |                                                |             |              |                                       |                                       |
| ХТ + ЛТ<br>CT + RT                                                                                               | 38 (76,0)                                      | 2 (100)     | 5 (45,4)     | 15 (83,3)                             | 16 (84,2)                             |
| Только ХТ<br>CT only                                                                                             | 11 (22,0)                                      | 0 (0,0)     | 6 (54,6)     | 3 (16,7)                              | 2 (10,5)                              |
| Терапия не проводилась<br>No therapy                                                                             | 1 (2,0)                                        | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)                               | 1 (5,3)                               |
| Исход, n (%)<br>Outcome, n (%)                                                                                   |                                                |             |              |                                       |                                       |
| Живы<br>Alive                                                                                                    | 18 (36,0)                                      | 0 (0,0)     | 3 (27,3)     | 6 (33,3)                              | 9 (47,4)                              |
| Умерли<br>Died                                                                                                   | 32 (64,0)                                      | 2 (100)     | 8 (72,7)     | 12 (66,7)                             | 10 (52,6)                             |

Примечание. ХТ – химиотерапия.  
Note. CT – chemotherapy; RT – radiotherapy.

тальная резекция – 2, частичная резекция – 2, биопсия – 2).

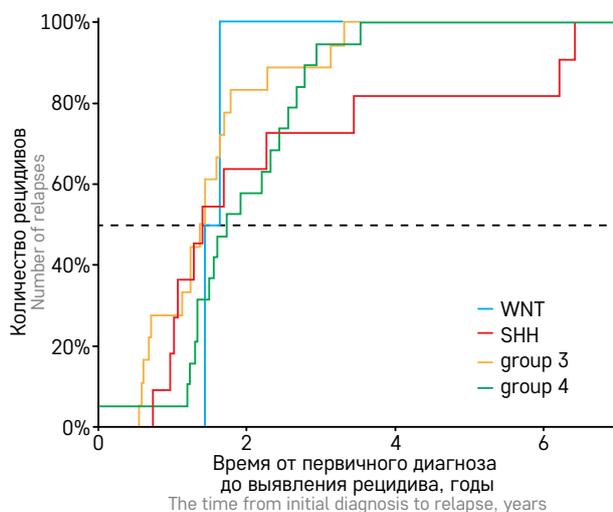
ЛТ в рамках лечения рецидива проведена в 24 случаях (первичная – 9, повторная – 15; фотонная – 16, протонная – 8). Высококонформные методы облучения применены у 3 пациентов (стереотаксическая радиохирurgia (гамма-нож) – 1, фракционированная стереотаксическая радиотерапия (ФСРТ) – 2).

#### Рисунок 2

Время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива у пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

#### Figure 2

The time from initial diagnosis to relapse in the patients ( $n = 50$ )



#### Таблица 2

Время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива у пациентов исследуемой группы

#### Table 2

The time from initial diagnosis to relapse in the patients

| Параметр<br>Parameter                                        | Время от первичного диагноза до выявления рецидива, годы<br>The time from initial diagnosis to relapse, years |            |            |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                              | 1                                                                                                             | 1,5        | 2          |
| Все пациенты ( $n = 50$ ), %<br>All patients ( $n = 50$ ), % | 16 (5,2–26)                                                                                                   | 50 (34–62) | 70 (54–80) |
| Молекулярная группа<br>Molecular subgroup                    |                                                                                                               |            |            |
| WNT ( $n = 2$ ), %                                           | 0                                                                                                             | 50         | 0          |
| SHH ( $n = 11$ ), %                                          | 18 (0–38)                                                                                                     | 55 (13–76) | 64 (21–83) |
| Группа 3 ( $n = 18$ ), %<br>Group 3 ( $n = 18$ ), %          | 28 (3,8–46)                                                                                                   | 61 (31–78) | 83 (53–94) |
| Группа 4 ( $n = 19$ ), %<br>Group 4 ( $n = 19$ ), %          | 0                                                                                                             | 37 (11–55) | 58 (29–75) |

#### Таблица 3

Распределение типов рецидива МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам ( $n = 50$ )

#### Table 3

The distribution of the types of MB relapses by molecular subgroups ( $n = 50$ )

| Группа<br>Group                               | Локальный рецидив, $n$ (%)<br>Local relapse, $n$ (%) | Метастатический рецидив, $n$ (%)<br>Metastatic relapse, $n$ (%) | Смешанный рецидив, $n$ (%)<br>Combined relapse, $n$ (%) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| WNT ( $n = 2$ )                               | 1 (50)                                               | 1 (50)                                                          | 0 (0,0)                                                 |
| SHH ( $n = 11$ )                              | 6 (55)                                               | 3 (27)                                                          | 2 (18)                                                  |
| Группа 3 ( $n = 18$ )<br>Group 3 ( $n = 18$ ) | 2 (11,1)                                             | 8 (44,45)                                                       | 8 (44,45)                                               |
| Группа 4 ( $n = 19$ )<br>Group 4 ( $n = 19$ ) | 2 (10,5)                                             | 11 (57,9)                                                       | 6 (31,6)                                                |

Индукционная противорецидивная ХТ проведена 42 пациентам (блоки CARBO/VP16 – 36, блоки CARBO/VP16 с переходом на блоки TMZ – 3, только блоки TMZ – 3). Метронормальная терапия была назначена в 22 случаях (не МЕММАТ – 9, МЕММАТ – 13).

В соответствии с протоколом HIT-REZ 2005 в целях консолидации 9 пациентам выполнена ВДХТ с ауто-ТГСК. До назначения ВДХТ с ауто-ТГСК ПО был достигнут в 5 случаях, а частичный ответ (ЧО) – в 4. В подавляющем большинстве случаев (7 из 9) кондиционирование было представлено комбинацией тиотепа/карбоплатин/этопозид.

При анализе переносимости у всех детей наблюдалась тяжелая гематологическая токсичность. В 1 случае ранний посттрансплантационный период осложнился сепсисом, в 4 – тяжелым оральным и интестинальным мукозитом. У 1 пациента развилась необратимая нейросенсорная тугоухость.

После ВДХТ с ауто-ТГСК второй рецидив опухоли наблюдался у 7 детей.

Живы в ремиссии 2 пациента (после терапии второго и третьего рецидивов).

Скончались от прогрессии болезни (ПБ) 6 детей (в том числе с развитием в 4 случаях фатальных второго и третьего рецидивов). Ребенок с соматической мутацией в гене *PTCH1* скончался от прогрессии третьего метастатического рецидива, а пациент с соматической мутацией в гене *SUFU* от прогрессии второго локального рецидива. В 1 случае летальный исход был обусловлен прогрессией второй опухоли (глиобластома), диагностированной спустя 7 лет после завершения лечения второго метастатического рецидива МБ.

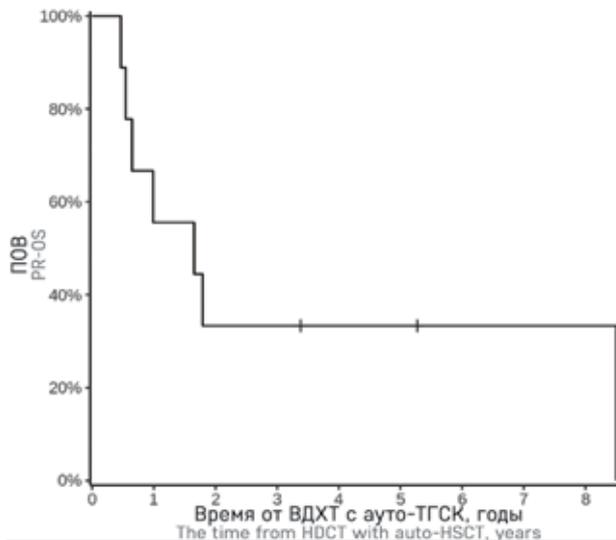
Медиана ПОВ для пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК составила 1,7 (0,65; –) года. Показатель ПОВ через 1 год от ВДХТ с ауто-ТГСК составил 56% (31–100%), а спустя 2 года – 33% (13–84%). ПОВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК отражена на рисунке 3.

Медиана ПБСВ для пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК составила 0,47 (0,31; –) года. Показатель ПБСВ через 0,5 года от ВДХТ с ауто-ТГСК составил 44% (21–92%), а спустя 1 год – лишь 11% (1,8–71%). ПБСВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК отражена на рисунке 4.

Среди всех пациентов развитие второго рецидива МБ наблюдалось в 15 случаях: локального в 3 (WNT – 1, SHN – 1, группа 3 – 1), метастатического в 8 (WNT – 1, SHN – 2, группа 3 – 1, группа 4 – 4) и смешанного в 4 (SHN – 1, группа 4 – 3).

**Рисунок 3**  
ПОВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК (n = 9)

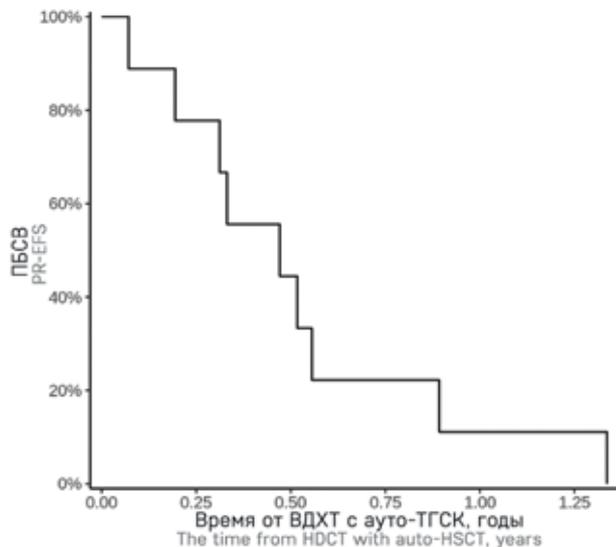
**Figure 3**  
Post-relapse overall survival (PR-OS) of the patients after high-dose CT (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (n = 9)



| Время от ВДХТ с ауто-ТГСК, годы<br>The time from HDCT with auto-HSCT, years | 0,5            | 1              | 1,5            | 2             |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| ПОВ, %<br>PR-OS, %                                                          | 89<br>(71–100) | 56<br>(31–100) | 56<br>(31–100) | 33<br>(13–84) |

**Рисунок 4**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК (n = 9)

**Figure 4**  
Post-relapse event-free survival (PR-EFS) of the patients after HDCT with auto-HSCT (n = 9)



| Время от ВДХТ с ауто-ТГСК, годы<br>The time from HDCT with auto-HSCT, years | 0,5        | 1           |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| ПБСВ, %<br>PR-EFS, %                                                        | 44 (21–92) | 11 (1,8–71) |

Оперативное лечение проведено 4 пациентам (тотальная резекция – 2, частичная резекция – 2), а облучение – 8 (первичное – 3, повторное – 5; фотонное – 7, протонное – 1), ФСРТ применена в 1 случае.

Конвенциональная ХТ выполнена 5 пациентам (блоки CARBO/VP16 – 2, блоки TMZ – 2, курсы SKK – 1), а метромная – 8 (не МЕММАТ – 7, МЕММАТ – 1).

Третий рецидив был констатирован у 2 детей. Одному пациенту проведены частичная резекция опухоли, блоки CARBO/VP16 и метромная ХТ (не МЕММАТ), а другому – только МЕММАТ.

Режим МЕММАТ был назначен 15 пациентам (в рамках лечения первого рецидива – 13, второго – 1, третьего – 1). В 14 случаях рецидив МБ имел метастатический компонент. У 12 пациентов установлены молекулярно-генетические группы опухоли 3 и 4.

До МЕММАТ всем детям проводилась стандартная противорецидивная терапия. В 3 случаях выполнялось тотальное удаление опухоли, в 12 – облучение (в том числе стереотаксическая радиохирургия 1 пациенту и ФСРТ – 3). Обоим детям с множественными рецидивами проведена ВДХТ с ауто-ТГСК. До назначения МЕММАТ ответ на противорецидивное лечение наблюдался у 14 пациентов, в 1 случае констатирована ПБ.

Средняя продолжительность метромного лечения составила 12 (3–23) мес. Полный состав препаратов был назначен лишь 2 пациентам. В 11 случаях лечение проводилось без талидомида, еще в 2 без талидомида и интравентрикулярной терапии. Частота ответа (доля пациентов с ПО, ЧО и стабилизацией болезни (СБ)) составила почти 86%. Первоначально на терапии в 7 случаях был достигнут ПО, в 2 – ЧО, в 3 – СБ. У 3 детей констатирована ПБ, что повлекло отмену МЕММАТ.

В последующем скончались 9 пациентов (7 от ПБ, 1 от внутримозгового кровоизлияния после резекции, выполненной по поводу второго рецидива, еще 1 от острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с тяжелыми легочными осложнениями). У 3 пациентов ПБ констатирована через 2–6,5 мес после отмены МЕММАТ (2 скончались от ПБ, 1 жив с ПБ).

Живы 6 пациентов (ремиссия – 2, СБ – 2, ПБ – 2).

Медиана ПОВ для пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ составила 1,8 (1,5; –) года. Показатель ПОВ через 1 год от начала МЕММАТ – 93% (82–100%), а спустя 3 года – 39% (19–82%). ПОВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ отражена на рисунке 5.

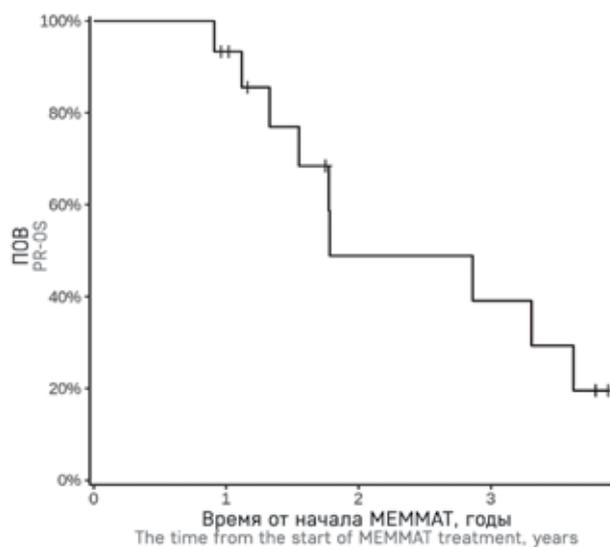
Медиана ПБСВ для пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ составила 1,2 (1,0; –) года. Показатель ПБСВ через 1 год от начала МЕММАТ – 73% (54–100%), а спустя 2 года –

25% (9,4–65%). ПБСВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ отражена на *рисунке 6*.

Во всех случаях из-за гематологической токсичности требовалась редукция доз

**Рисунок 5**  
ПОВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ ( $n = 15$ )

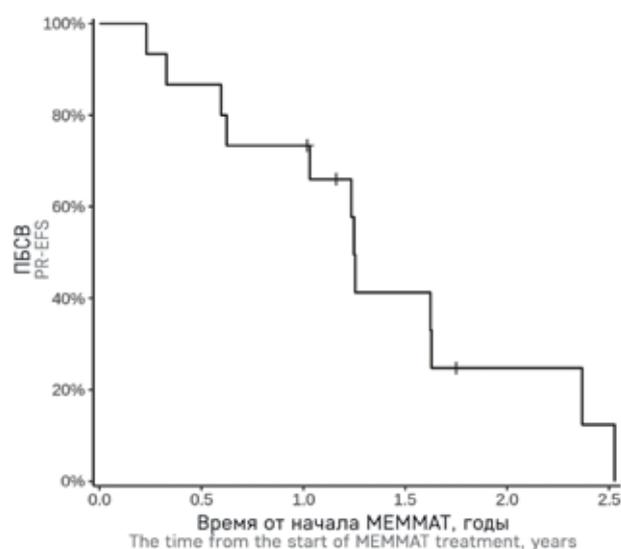
Figure 5  
PR-OS of the patients from the start of MEMMAT treatment ( $n = 15$ )



| Время от начала МЕММАТ, годы<br>The time from the start of MEMMAT treatment, years | 1           | 1,5        | 2          |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------|
| ПОВ, %<br>PR-OS, %                                                                 | 93 (82–100) | 49 (27–89) | 39 (19–82) |

**Рисунок 6**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ ( $n = 15$ )

Figure 6  
PR-EFS of the patients from the start of MEMMAT treatment ( $n = 15$ )



| Время от начала МЕММАТ, годы<br>The time from the start of MEMMAT treatment, years | 0,5         | 1           | 1,5        | 2           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| ПБСВ, %<br>PR-EFS, %                                                               | 87 (71–100) | 73 (54–100) | 41 (22–79) | 25 (9,4–65) |

препаратов. Периодически у 12 детей терапия прерывалась на 1–4 нед (гематологическая токсичность – 3, инфекционные осложнения – 7, панкреатит – 1, нейротоксичность – 1). У 1 пациента лечение было остановлено на 2,5 мес в связи с дисфункцией вентрикулоперитонеального шунта и многократными хирургическими ревизиями. В 2 случаях терапия была полностью отменена (в одном – из-за диагностирования ОМЛ с тяжелыми легочными осложнениями, во втором – из-за миелосупрессии с частыми инфекционными осложнениями и рецидивирующим геморрагическим циститом).

Среди пациентов общей группы живы 18 (36%): ремиссия – 11, СБ – 4, ПБ – 3. Скончались 32 (64%): от ПБ – 27, от осложнений – 3 (внутричерепное кровоизлияние в раннем послеоперационном периоде – 1, токсико-инфекционные процессы – 2), от второй опухоли – 2 (глиобластома – 1, ОМЛ – 1). Среди скончавшихся от ПБ пациентов наблюдались 2 случая ранней летальности (смерть в первые 60 дней от установления рецидива опухоли).

Из 20 детей, кому проведена ЛТ в рамках лечения первичного заболевания и рецидива, от ПБ скончались 11. Еще 2 летальных случая обусловлены другими причинами (осложнения, ОМЛ). Живы 7 пациентов (ремиссия – 3, СБ – 3, ПБ – 1).

Из 12 детей, кому проведена ЛТ только в рамках противорецидивного лечения, живы в ремиссии 7. Скончались от ПБ – 3, от других причин – 2 (осложнения, глиобластома).

ПОВ и ПБСВ пациентов исследуемой группы, облученных в рецидиве, отражены на *рисунках 7, 8*.

Оба пациента с рецидивами МБ WNT скончались (один – от прогрессии второго рецидива, другой – от внутричерепного кровоизлияния после резекции, выполненной по поводу второго рецидива).

Среди 11 детей с рецидивами МБ SHH скончались 8. В 6 случаях летальный исход обусловлен ПБ, в том числе с развитием у 3 пациентов фатальных второго и третьего рецидивов.

Ранняя летальность (в первые 2 мес от установления рецидива) от ПБ наблюдалась у 2 детей с метастатическим рецидивом. У 1 пациента была обнаружена амплификация гена *MYC-N* вместе с соматической мутацией в гене *TP53*.

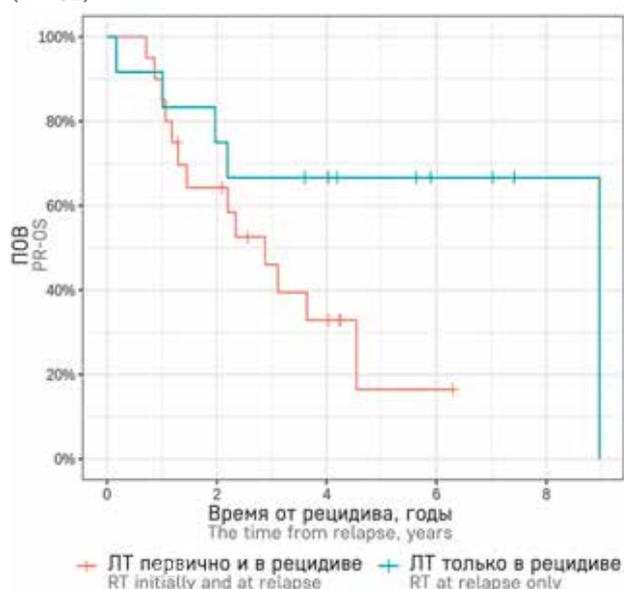
Несмотря на проведение ВДХТ с ауто-ТГСК, оба ребенка с соматическими мутациями в генах *SUFU* и *PTCH1* скончались от прогрессии второго и третьего рецидивов.

В 2 случаях летальный исход обусловлен другими причинами (токсико-инфекционные осложнения и прогрессия глиобластомы, диагностированной спустя 7 лет после завершения лечения).

Живы 3 пациента: ремиссия – 2, ПБ – 1. Ребенок с амплификацией гена *MYC-N* и соматической мута-

**Рисунок 7**  
 ПОВ пациентов исследуемой группы, облученных в рецидиве (n = 32)

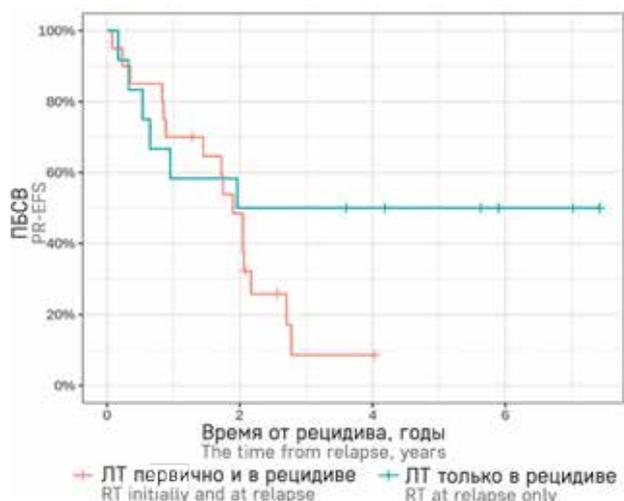
**Figure 7**  
 PR-OS of the patients who received radiotherapy at relapse (n = 32)



| Время от рецидива, годы<br>The time from relapse, years                   | 3          | 4           |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| ПОВ, %<br>PR-OS, %                                                        |            |             |
| ЛТ первично и в рецидиве (n = 20)<br>RT initially and at relapse (n = 20) | 46 (28–76) | 33% (16–66) |
| ЛТ только в рецидиве (n = 12)<br>RT at relapse only (n = 12)              | 67 (45–99) | 67% (45–99) |

**Рисунок 8**  
 ПБСВ пациентов исследуемой группы, облученных в рецидиве (n = 32)

**Figure 8**  
 PR-EFS of the patients who received radiotherapy at relapse (n = 32)



| Время от рецидива, годы<br>The time from relapse, years                   | 2,5        |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| ПБСВ, %<br>PR-EFS, %                                                      |            |
| ЛТ первично и в рецидиве (n = 20)<br>RT initially and at relapse (n = 20) | 26 (12–57) |
| ЛТ только в рецидиве (n = 12)<br>RT at relapse only (n = 12)              | 50 (28–88) |

цией в гене *PTCH1* после терапии локального рецидива жив в ремиссии. В данной группе 1 должжитель (пациент жив в ремиссии более 7 лет от установления рецидива).

Среди 18 детей с рецидивами МБ группы 3 от ПБ скончались 12 (в 1 случае наблюдалось развитие второго рецидива). Из 10 пациентов с неблагоприятными в отношении прогноза характеристиками опухоли (стадия М+ первичного заболевания, анапластический вариант гистологии, амплификация гена *MYC-C*) от ПБ скончались 7. Во всех случаях выявления амплификации гена *MYC-C* (n = 3) наблюдался летальный исход.

Живы 6 пациентов: ремиссия – 3, СБ – 2, ПБ – 1.

Среди 19 детей с рецидивами МБ группы 4 скончались 10. В 8 случаях летальный исход обусловлен ПБ, в том числе с развитием у 5 пациентов фатальных вторых рецидивов. Ребенок с амплификацией гена *MYC-C* скончался от прогрессии второго рецидива. Еще в 2 случаях летальный исход был связан с другими причинами (токсико-инфекционные осложнения и ОМЛ).

Живы 9 пациентов: ремиссия – 6, СБ – 2, ПБ – 1.

Медиана времени наблюдения от первичного диагноза составила 7,5 (5,9–9,1) лет. Медиана времени наблюдения с момента рецидива – 4,2 (4,0–7,0) года.

ОВ исследуемой группы, представляющая собой время от даты установления первичного диагноза до смерти пациента, независимо от ее причин, отражена на рисунке 9. Медиана составила 4,2 (3,2–7,6) года; 6-летняя ОВ – 42% (30–59%).

ПОВ, представляющая собой время от даты установления рецидива до смерти пациента, независимо от ее причин, отражена на рисунке 10. Медиана дожития после рецидива составила 2,2 (1,2; –) года; 3-летняя ПОВ – 42% (30–59%).

ПБСВ, представляющая собой время от даты установления рецидива до даты события, отражена на рисунке 11. Медиана дожития без событий после рецидива составила 0,93 (0,69–2,0) года; 3-летняя ПБСВ – 22% (13–38%).

В нашей работе статистически значимых различий в показателях ОВ, ПОВ и ПБСВ в зависимости от молекулярных вариантов МБ выявлено не было.

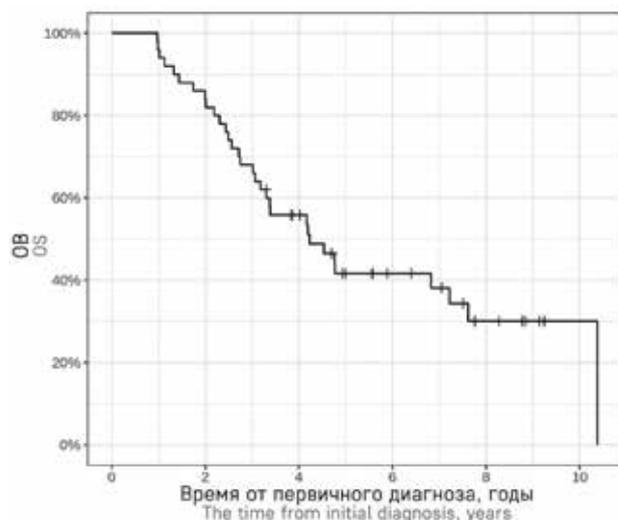
Результаты лечения пациентов исследуемой группы представлены в таблице 4. Случаев смерти от терапии в ремиссии, потери из-под наблюдения не зарегистрировано.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самым крупным зарубежным исследованием рецидивов МБ и первой в их специфической оценке

**Рисунок 9**  
ОВ пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

Figure 9  
OS of the patients ( $n = 50$ )

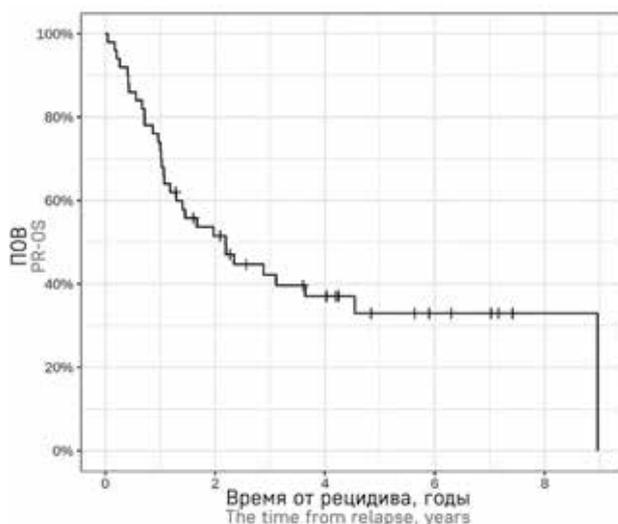


| Время от первичного диагноза, годы<br>The time from initial diagnosis, years | 2             | 4             | 6             | 8             |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ОВ, %<br>OS, %                                                               | 84<br>(74–95) | 56<br>(44–71) | 42<br>(30–59) | 30<br>(18–50) |

|                                                       |         |
|-------------------------------------------------------|---------|
| Всего пациентов, $n$<br>Total number of patients, $n$ | 50      |
| Исход, $n$ (%)<br>Outcome, $n$ (%)                    |         |
| Живы<br>Alive                                         | 18 (36) |
| Умерли<br>Died                                        | 32 (64) |

**Рисунок 10**  
ПОВ пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

Figure 10  
PR-OS of the patients ( $n = 50$ )

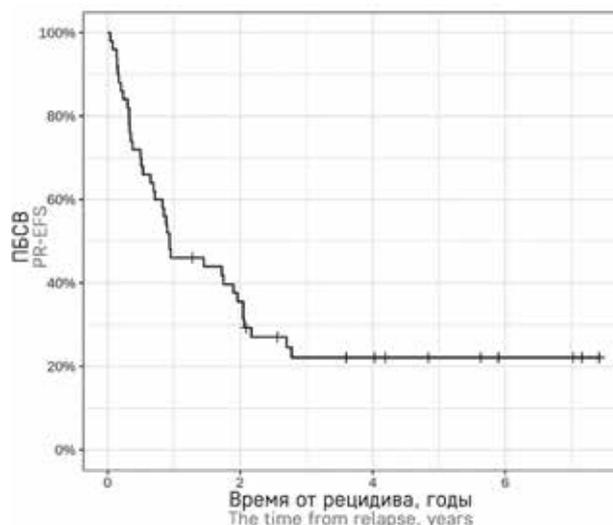


| Время от рецидива, годы<br>The time from relapse, years | 1             | 2             | 3             | 4             | 5             |
|---------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ПОВ, %<br>PR-OS, %                                      | 74<br>(63–87) | 52<br>(39–68) | 42<br>(30–59) | 37<br>(25–54) | 33<br>(21–51) |

в зависимости от молекулярно-генетических групп является работа V. Ramaswamy и соавт. [5], опубликованная в 2013 г. Авторы пришли к выводу, что МБ SHN чаще имеют изолированные рецидивы в опухолевом ложе, а новообразования групп 3 и 4 обычно рецидивируют с метастатическим компонентом. Среди пациентов с M0-стадией при первичной постановке диагноза 40% с МБ группы 3 и 58% с МБ группы 4 имели метастатическую диссеминацию при рецидиве. Данные анализа нашей группы мы сравнили с результатами исследования, проведенного V. Ramaswamy. Более половины случаев (6 из 11) локального рецидива приходилось на МБ SHN. Подавляющее большинство (33 из 37) рецидивов опухолей групп 3 и 4 носили метастатический и смешанный характер. Среди 17 случаев МБ групп 3 и 4 с M0-стадией первичного заболевания в 14 наблюдалась метастатическая диссеминация при рецидиве. Медиана времени с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива для исследуемой группы, представленной в

**Рисунок 11**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

Figure 11  
PR-EFS of the patients ( $n = 50$ )



| Время от рецидива, годы<br>The time from relapse, years | 1          | 2          | 3          |
|---------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| ПБСВ, %<br>PR-EFS, %                                    | 46 (34–62) | 36 (24–52) | 22 (13–38) |

|                                                                |          |
|----------------------------------------------------------------|----------|
| Всего пациентов, $n$<br>Total number of patients, $n$          | 50       |
| Первое событие, $n$ (%)<br>First event, $n$ (%)                |          |
| Не ответили на терапию/прогрессия<br>Non-responder/progression | 19 (38%) |
| Рецидив (второй)<br>Relapse (second)                           | 15 (30%) |
| Нет событий<br>No events                                       | 12 (24%) |
| Ранняя летальность<br>Early death                              | 2 (4,0%) |
| Смерть от второй опухоли<br>Death from a second tumor          | 1 (2,0%) |
| Смерть от осложнений<br>Death from complications               | 1 (2,0%) |

**Таблица 4**  
Результаты лечения пациентов, включенных в исследование

Table 4  
Treatment outcomes of the patients

| Параметр<br>Parameter                                                | Все пациенты<br>(n = 50), n (%)<br>All patients<br>(n = 50), n (%) | WNT (n = 2),<br>n (%) | SHH (n = 11),<br>n (%) | Группа 3<br>(n = 18), n (%)<br>Group 3<br>(n = 18), n (%) | Группа 4<br>(n = 19), n (%)<br>Group 4<br>(n = 19), n (%) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| СБ<br>SD                                                             | 4 (8,0)                                                            | 0 (0,0)               | 0 (0,0)                | 2 (11,1)                                                  | 2 (10,5)                                                  |
| ПО<br>CR                                                             | 11 (22,0)                                                          | 0 (0,0)               | 2 (18,2)               | 3 (16,7)                                                  | 6 (31,6)                                                  |
| ПБ<br>DP                                                             | 3 (6,0)                                                            | 0 (0,0)               | 1 (9,1)                | 1 (5,55)                                                  | 1 (5,3)                                                   |
| Смерть от ПБ<br>Death from DP                                        | 27 (54,0)                                                          | 1 (50)                | 6 (54,5)               | 12 (66,7)                                                 | 8 (42,1)                                                  |
| Ранняя летальность*<br>Early death*                                  | 2 (4,0)                                                            | 0 (0,0)               | 2 (18,2)               | 0 (0,0)                                                   | 0 (0,0)                                                   |
| Смерть от терапии в ремиссии<br>Treatment-related death in remission | 0 (0,0)                                                            | 0 (0,0)               | 0 (0,0)                | 0 (0,0)                                                   | 0 (0,0)                                                   |
| Смерть от осложнений<br>Death from complications                     | 3 (6,0)                                                            | 1 (50)                | 1 (9,1)                | 0 (0,0)                                                   | 1 (5,3)                                                   |
| Второй рецидив<br>Second relapse                                     | 15 (30,0)                                                          | 2 (100)               | 4 (36,4)               | 2 (11,1)                                                  | 7 (36,8)                                                  |
| Вторая опухоль<br>Second tumor                                       | 2 (4,0)                                                            | 0 (0,0)               | 1 (9,1)                | 0 (0,0)                                                   | 1 (5,3)                                                   |
| Потеря из-под наблюдения<br>Lost to follow-up                        | 0 (0,0)                                                            | 0 (0,0)               | 0 (0,0)                | 0 (0,0)                                                   | 0 (0,0)                                                   |

Примечание. \* – летальность в первые 2 мес от установления рецидива.  
Note. SD – stable disease; CR – complete response; DP – disease progression. \* – death within the first two months from relapse.

зарубежной публикации, составила 1,49 (0,99–2,39) года. В свою очередь, медиана времени до рецидива для группы пациентов в нашей работе не отличалась и составила 1,53 (–0,01–6,43) года. При анализе времени до рецидива в конкретной молекулярной группе в нашей работе, как и в исследовании V. Ramaswamy, МБ группы 4 рецидивировали значительно позже (медиана времени до рецидива 1,72 года), чем опухоли групп 3 и SHH (медиана времени до рецидива 1,4 года и 1,41 года соответственно). Самыми ранними оказались рецидивы МБ группы 3. К первому году у 28% и ко второму году у 83% пациентов с МБ группы 3 развился рецидив заболевания, что значимо выше в сравнении с детьми с МБ групп SHH и 4. Таким образом, данные об анатомической локализации и медиане времени до развития рецидива в каждой из молекулярно-генетических групп в нашей работе коррелируют с результатами зарубежного исследования. Однако выявлены различия в показателях ПОВ: из 30 пациентов в исследовании V. Ramaswamy 6 (20%) были живы с медианой дожития после рецидива 0,70 (0,18–2,05) года, в нашей группе из 50 детей живы 18 (36%), а медиана дожития составила 2,2 (1,2; –) года.

Рецидивы МБ WNT являются наиболее редкими и в отличие от первичного заболевания характеризуются плохим прогнозом. Группа HIT в 2016 г. опубликовала данные, согласно которым 7 из 8 пациентов с рецидивом МБ WNT погибли от дальнейшей ПБ [4].

L. Nobre и соавт. [8] в 2020 г. продемонстрировали результаты анализа группы из 93 случаев МБ WNT, среди которых было установлено 15 рецидивов. Из 15 пациентов с рецидивом МБ WNT скончались 10,

живы с признаками болезни 4, 1 в продолжительной ремиссии. В нашей группе оба ребенка с МБ WNT продемонстрировали вторые рецидивы. Один скончался от ПБ, другой – от послеоперационных осложнений (внутричерепное кровоизлияние).

В большинстве случаев выявления амплификации гена *MYC-C* характерно агрессивное поведение МБ с метастатической диссеминацией на момент диагностики заболевания [3]. Амплификация гена *MYC-C* в настоящее время включена в стратификацию на группы риска [3, 9]. В нашем исследовании все пациенты с амплификацией гена *MYC-C* (всего 4 ребенка: группа 3 – 3, группа 4 – 1) погибли от ПБ.

Согласно данным зарубежных исследований, неблагоприятное влияние на прогноз амплификации гена *MYC-N* выявлено в отношении МБ SHH [3]. Мутации в гене *TP53* часто сочетаются с амплификацией гена *MYC-N*, анапластической морфологией, метастатическим распространением, а также лимитируют дозы алкилирующих агентов и облучения в терапии в связи с высоким риском развития вторых опухолей [2, 10]. В нашей группе у ребенка с метастатическим рецидивом МБ SHH и амплификацией гена *MYC-N* в сочетании с соматической мутацией в гене *TP53* наблюдалась ранняя летальность от ПБ, а пациент с амплификацией гена *MYC-N* и соматической мутацией в гене *PTCH1* после терапии локального рецидива МБ SHH жив в ремиссии.

Рецидивы МБ групп 3 и 4 часто развиваются у пациентов со стандартным риском (18 случаев в нашей работе). Учитывая летальность почти исключительно от метастатического заболевания (9 из 10 случаев), проводимое этим детям лечение

первичного заболевания, вероятно, является недостаточным (в частности, краниоспинальное облучение в дозе 24 Гр). Поиск дополнительных генетических aberrаций может помочь в улучшении стратификации пациентов внутри группы стандартного риска не-WNT/не-SHH и определении объема терапии, например, эскалации дозы краниоспинального облучения, и тем самым в снижении частоты рецидивирования.

С. Gaab и соавт. [11] в 2022 г. опубликовали результаты исследования локального и системного лечения рецидивов МБ у детей и взрослых, отражающие улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ у тех, кому была проведена повторная ЛТ. Еще более лучшие показатели выживаемости продемонстрировали пациенты, которым в рамках терапии инициального заболевания облучение не выполняли, и опция ЛТ в период противорецидивного лечения для них носила первичный характер.

В нашей группе среди всех случаев облучения при рецидиве заболевания ( $n = 32$ ) выживаемость оказалась выше у тех пациентов, кому не проводили ЛТ первично ( $n = 12$ ; 6 детей младшего возраста с десмопластическим вариантом/с экстенсивной нодулярностью МБ SHH) по сравнению с теми, кто инициально был облучен ( $n = 20$ ) (рисунки 3, 4). Четырехлетняя ПОВ для облученных только при рецидиве пациентов составила 67% (45–99%) против 33% (16–66) для облученных повторно. Из 12 пациентов, кому проведена ЛТ только в рамках лечения рецидива, 7 живы в ремиссии. Из 20 детей с повторным облучением 11 скончались от ПБ.

На протяжении многих лет протокол HIT-REZ 2005 остается терапевтическим стандартом, включающим проведение ВДХТ с ауто-ТГСК при достижении ПО после индукционной ХТ [12].

В ходе систематического анализа англоязычных исследований МБ мы выделили несколько сообщений о применении ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках противорецидивного лечения. Все работы были ограничены малым числом пациентов и свидетельствовали об отсутствии эффективности и выраженной токсичности данной опции [11, 13, 14].

В нашей группе из 9 детей 6 погибли от дальнейшей ПБ, в том числе с развитием в 4 случаях фатальных второго или третьего рецидивов. Еще 1 пациент скончался от прогрессии глиобластомы, диагностированной спустя 7 лет от завершения лечения второго метастатического рецидива МБ. Два пациента живы в ремиссии после терапии второго и третьего рецидивов, которые развились несмотря на применение ранее ВДХТ с ауто-ТГСК.

Во всех случаях ранний посттрансплантационный период сопровождался тяжелой гематологической

токсичностью, а более чем у половины детей – инфекционными осложнениями. У 1 ребенка развилась необратимая нейросенсорная тугоухость.

Отсутствие эффективности и выраженная токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК диктуют необходимость поиска альтернативных вариантов лечения. Примером увеличения показателей ОВ и ВБП у 29 пациентов с рецидивами МБ выступают опубликованные в 2022 г. I. Slavc и соавт. [15] результаты ретроспективного исследования эффективности применения метронормного режима МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial; ClinicalTrials.gov; идентификатор: NCT01356290) в период с ноября 2006 г. по июнь 2016 г. Медиана ОВ после констатации рецидива для всей группы составила 29,5 мес, 3-летняя ОВ –  $48,3 \pm 9,3\%$ , а 3-летняя ВБП –  $42,0 \pm 9,5\%$ . К июлю 2022 г. 9 из 29 пациентов живы от 86 до 164 мес после установления рецидива.

Первоначально на терапии МЕММАТ в нашей группе у 7 детей был достигнут ПО, у 2 – ЧО, у 3 – СБ. Частота ответа составила почти 86%. Констатация ПБ у 3 пациентов через несколько месяцев после отмены МЕММАТ оставляет вопрос о критериях и сроках завершения метронормной терапии открытым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были выделены различия в анатомических и временных проявлениях рецидива МБ в зависимости от принадлежности к молекулярно-генетическим группам, а также проведена оценка эффективности опций противорецидивной терапии: облучения, ВДХТ с ауто-ТГСК и метронормного режима МЕММАТ.

Рецидивы МБ WNT являются наиболее редкими и в отличие от первичного заболевания имеют плохой прогноз. По анатомической локализации МБ SHH чаще имеют изолированные рецидивы в опухолевом ложе, а МБ групп 3 и 4 обычно рецидивируют с метастатическим компонентом. По временным характеристикам рецидивы МБ группы 4 более поздние, чем МБ групп 3 и SHH.

Амплификация гена *MYC-N* и соматические мутации в гене *TP53* являются предикторами плохого прогноза для пациентов с рецидивами МБ SHH.

Наиболее агрессивными являются рецидивы МБ группы 3 с наличием метастазов ± анапластической гистологией ± амплификацией гена *MYC-C*.

Среди пациентов группы стандартного риска рецидивы МБ группы 3 демонстрируют более агрессивное поведение в сравнении с другими молекулярными вариантами.

Среди всех случаев облучения при рецидиве МБ выживаемость оказалась выше у тех пациентов, кому

не проводили ЛТ первично, по сравнению с теми, кто изначально был облучен.

В связи с отсутствием куративной эффективности и выраженной токсичностью ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов МБ не рекомендована. В целях улучшения ВБП может быть рассмотрен метрономный режим МЕММАТ, токсичность которого в большинстве случаев является управляемой. Вопрос о критериях и сроках отмены терапии МЕММАТ остается открытым.

Для большей достоверности полученных нами данных требуются дальнейший набор пациентов и более длительный период наблюдения.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Sysoev A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>  
**Papusha L.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>  
**Karachunskiy A.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>  
**Protsvetkina A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>  
**Yudina N.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>  
**Fechina L.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>  
**Kazaryan G.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>  
**Merishavyan A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>  
**Vilesova I.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>  
**Salnikova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>  
**Nechesnyuk A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>  
**Artyomov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>  
**Druy A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>  
**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

## Литература / References

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 803–20. DOI 10.1007/s00401-016-1545-1
- Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T.W., Schlanstein M., Northcott P.A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 473–84.
- Ryan S.L., Schwalbe E.C., Cole M., Lu Y., Lusher M.E., Megahed H., et al. MYC family amplification and clinical risk-factors interact to predict an extremely poor prognosis in childhood medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 501–13.
- Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., et al.; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol* 2016; 129 (3): 515–24.
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Faria C.C., Perreault S., Cho Y.-J., et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14 (12): 1200–7.
- Northcott P.A., Hielscher T., Dubuc A., Mack S., Shih D., Remke M., et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol* 2011; 122 (2): 231–40.
- Warmuth-Metz M., Blashofer S., Bueren A.O., von Hoff K., Bison B., Pohl F., et al. Recurrence in childhood medulloblastoma. *J Neurooncol* 2010; 103 (3): 705–11.
- Nobre L., Zapotocky M., Khan S., Fukuoka K., Fonseca A., McKeown T., et al. Pattern of Relapse and Treatment Response in WNT-Activated Medulloblastoma. *Cell Rep Med* 2020; 1 (3): 100038. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100038
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Baile S., Clifford S., Doz F., et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 821–31.
- Папуша Л.И., Друй А.Е., Ясько Л.А., Супик Ж.С., Земцова Л.В., Эктова А.П. и др. Прогностическое значение молекулярно-генетических и клинических характеристик медуллобластом группы SHH. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 43–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-43-49 [Papusha L.I., Druy A.E., Yasko L.A., Supik Z.S., Zemtsova L.Z., Ektova A.P., et al. Prognostic value of molecular, genetic and clinical characteristics of SHH group medulloblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (3): 43–9. (In Russ.)].
- Gaab C., Adolph J.E., Tippelt S., Mikasch R., Obrecht D., Mynarek M., et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (3): 471.
- Fleischhack G. HIT-REZ 2005 Multi-center, cooperative therapy optimization study and phase II study for the treatment of children, adolescents and young adults with therapy-resistant or recurrent primitive neuroectodermal brain tumors (medulloblastomas, supratentorial PNETs) and ependymomas. [Electronic resource] URL: [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health\\_professionals/clinical\\_trials/closed\\_trials/hit\\_rez\\_2005/index\\_eng.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health_professionals/clinical_trials/closed_trials/hit_rez_2005/index_eng.html) (accessed 04.09.2024).
- Massimino M., Gandola L., Spreafico F., Biassoni V., Luksch R., Collini P., et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1358–63.
- Dunkel I.J., Gardner S.L., Garvin J.H. Jr., Goldman S., Shi W., Finlay J.L. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12: 297–303.
- Slavc I., Mayr L., Stepien N., Gojo J., Aliotti Lippolis M., Azizi A.A., et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (20): 5128. DOI: 10.3390/cancers14205128