

ДИНИКИНА ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И
РЕФРАКТЕРНЫМИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМАМИ НА ОСНОВЕ
СТРАТИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА И ОЦЕНКИ ИСХОДОВ ТЕРАПИИ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинский наук

Санкт-Петербург - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Никитина Ирина Леоровна - доктор медицинских наук, профессор

Желудкова Ольга Григорьевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Харитонова Любовь Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного образования и профессионального развития, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей, заведующий кафедрой

Мазур Лилия Ильинична, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой

Виноградова Юлия Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «04» июня 2025 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2., www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан «__» 2025г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современная концепция оказания медицинской помощи, базирующаяся на принципах персонализации, предиктивности, превентивности, пациент-ориентированности и позитивности (Медицина 5П), предполагает нацеленность всего комплекса проводимых мероприятий на индивидуальные особенности течения болезни у конкретного пациента в ассоциации с оценкой субъективного восприятия всех вмешательств, которые должны положительно влиять на качество жизни и реабилитационный потенциал пациента. Онкологические заболевания у детей в этом отношении не являются исключением. Оказание помощи ребенку с онкологическим заболеванием состоит из ряда этапов, включающих проведение комплексной противоопухолевой терапии и организацию педиатрического сопровождения между курсами терапии или по ее окончанию. Более того, именно внимательное педиатрическое наблюдение может помочь диагностировать раннюю стадию болезни либо ее рецидив, а также своевременно выявить возможные осложнения. В то же время, в целях эффективного междисциплинарного взаимодействия, следует учитывать необходимость повышения уровня осведомленности врачей педиатрического профиля в данной области. Таким образом, разработка рекомендаций, направленных на повышение онкологической настороженности педиатров, и включающих алгоритмы их действий при наиболее распространенных видах рака у детей, представляет высокую актуальность и практическое значение.

Медуллобластома (МБ), являясь высокоагрессивной и крайне гетерогенной опухолью, занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов детского возраста (Mahapatra S., 2023; Ning M., 2015). Принципиальные отличия клинических, молекулярных и прогностических характеристик определяют необходимость персонифицированных подходов в лечении и длительном медицинском сопровождении пациентов с медуллобластомой (Kram D., 2018; Lafay-Cousin L., 2022; Lupo P., 2019; Рыжова М., 2023, Ramaswamy V., 2016). На сегодняшний день международным стандартом лечения первичной медуллобластомы остается комплексный подход, включающий хирургическое удаление опухоли, многокомпонентную химио – и лучевую терапия, в то время как роль таргетной и иммунотерапии до конца не изучена (Diao S., 2020; Kram D., 2018; Pham C., 2016). Несмотря на использование высокоинтенсивных режимов противоопухолевой терапии при медуллобластоме в первой линии, у 1/3 пациентов регистрируются случаи рефрактерного течения или рецидива заболевания, сопровождающихся высоким уровнем атрибутивной летальности, по данным различных исследований общая выживаемость варьирует в пределах 59-90%. Такая вариабельность показателей выживаемости обусловлена неоднородностью исследуемых когорт, различием терапевтической тактики, сроков публикаций (Gaab C., 2022; Hill R., 2020; Ning M., 2015). Кроме того, большой вклад в показатели летальности указанной когорты пациентов, будут иметь ранняя и отдаленная токсичность лечения, в также развитие вторичных опухолей (Ning M., 2015).

Если терапевтические схемы первой линии лечения медуллобластомы стандартизированы, то в отношении рецидивирующих/рефрактерных медуллобластом (р/р МБ), ввиду отсутствия утвержденных подходов к терапии второй линии, выбор тактики лечения остается на усмотрение специалистов конкретного лечебного учреждения и родителей пациента (Bode U., 2014; Friedman H., 1986; Gaab C., 2022; Lefkowitz I., 1990; Диникина Ю., 2023). В качестве лечебных опций могут быть использованы различные режимы системной химиотерапии (стандартная, высокодозная, метрономная), лучевой терапии, повторные операции (Kram D., 2018; Rutkowski S., 2009; 2010; Ким А., 2020), однако в соответствии с опубликованными данными прогноз остается крайне неоднозначным с показателями одногодичной выживаемости в интервале 20-50%, а отдаленной не более 5% (Gaab C., 2022; Huuybrechts S., 2020). Предполагается, что именно совокупность факторов (возраст и соматический статус пациента, сроки и тип рецидива медуллобластомы,

предшествующий объем терапии) должна определять прогнозирование рисков и выбор тактики второй и последующих линий противоопухолевого лечения пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами медуллобластомами, но с учетом оценки вероятности отдаленных осложнений терапии и сохранения качества жизни излеченных пациентов (Hill R., 2020; Kumar R., 2021).

Возрастающая значимость вопросов качества жизни пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте, в первую очередь является свидетельством увеличения показателей выживаемости, а также появления новых, менее агрессивных методов противоопухолевой терапии в качестве альтернативы ранее существующим (Смирнова А., 2022; Klassen A., 2010). При этом количество исследований и публикаций, посвященных проблеме токсических осложнений в отдаленном периоде и качеству жизни детей, излеченных от рецидивов опухолей центральной нервной системы крайне немногочисленны, что также определяет актуальность проблемы, решаемой в рамках диссертационного исследования.

Таким образом, проведение исследований в отношении рефрактерных и рецидивирующих медуллобластом в российской когорте с уточнением факторов, влияющих на терапевтический ответ, стратификацию риска среди пациентов данной группы, характер исходов и качество жизни, равно как и обоснование роли педиатрического сопровождения на всех этапах лечебно-диагностического процесса представляет научный интерес и высокую практическую значимость, так как направлены на персонификацию и пациент-ориентированность, а также на повышение междисциплинарного взаимодействия специалистов, участвующих в оказании помощи больным с наименее изученными, а именно рефрактерными и рецидивирующими, формами МБ.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Несмотря на тот факт, что медуллобластома является одной из хорошо изученных опухолей центральной нервной системы у детей, подходы к тактике ведения определены только для первичных форм заболевания, в то время как рефрактерные и рецидивирующие случаи остаются нерешенной задачей для врачей педиатров и детских онкологов.

На сегодняшний день крайне ограничено представление об особенностях фенотипа пациента с рецидивирующей и рефрактерной медуллобластомой (Hill R.M., 2020), определяющие подходы к применению программ скрининга и динамического наблюдения для возможного использования врачами педиатрами в рутинной клинической практике. Малочисленность пациентов данной группы, трудности планирования и ограниченные возможности проведения рандомизированных клинических исследований, не позволяет унифицировать получаемые данные с целью разработки клинических рекомендаций в отношении тактики второй и последующих линий противоопухолевой терапии (Kumar R., 2021; Friedman H.S., 1986; Lefkowitz I.B., 1990; Hill R.M., 2020; Hill R.M., 2021; Диникина Ю.В., 2023). До сих пор не определена роль и риски ассоциированной токсичности интенсивных режимов химиотерапии, возможности метрономной химиотерапии, а также повторных курсов облучения для пациентов указанной когорты (Ridola V., 2007; Slavc I., 2020; Hill R.M., 2022; Gaab C., 2022).

Лечение пациентов детского возраста является крайне сложной задачей ввиду особенностей роста и развития ребенка в каждый конкретный период взросления. Во многом влияние на выбор метода терапии и объем необходимого сопроводительного лечения, будут иметь возраст ребенка, сопутствующая патология, степень тяжести ассоциированных осложнений, риски развития отдаленной токсичности. Несмотря на опубликованные международные исследования за последние годы, освящающие проблему эндокринных, соматических, нейропсихических осложнений лечения медуллобластомы в следствие применения повторной хирургии, химиотерапии и лучевой терапии (Голоунина О.О., 2021; Santos A.D., 2019; Fric R., 2020; De Medeiros C.B., 2020; Bernier V., 2021; Aktekin E.H., 2023), следует отметить, что в представленных работах учеными рассматриваются неоднородные по нозологии когорты пациентов без включения детей, перенесших лечение по

поводу рефрактерной и рецидивирующей медуллобластомы. Отдельной крайне малоизученной проблемой остаются вопросы качества жизни пациентов, получавших противорецидивную терапию с оценкой возможных факторов, влияющих на исходы заболевания у данной когорты пациентов (De Medeiros C.B., 2020).

Сегодня исследователи всего мира подчеркивают необходимость продолжения многоцентровых когортных исследований в указанной области с целью выявления закономерностей в прогнозировании течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения с учетом многофакторного анализа данных (Желудкова О.Г., 2023; Donovan L.K., 2020; Hill R.M., 2021; Kumar R., 2021; Gaab C., 2022). Значимость вопросов качества жизни детей и их семей ввиду интенсивности применяемых методов лечения и высоких рисков инвалидизации, определяет необходимость деликатного выбора применяемых опций противоопухолевой терапии в отношении каждого конкретного пациента с диагнозом рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы. Полученный в ходе исследования материал (база данных) является уникальным как для Российской Федерации, так и для мировой практики в целом. Представленное когортное многоцентровое диссертационное исследование запланировано как попытка разработки принципов дифференцированного подхода к ведению пациентов с медуллобластомой в рамках тандема «педиатр-детский онколог» в аспектах своевременной диагностики, прогнозирования течения заболевания, выбора противоопухолевой терапии с акцентом на достижение равновесия между ассоциированной токсичностью и эффективностью существующих методов лечения, определения качества жизни, а также их обоснования к применению в рутинной клинической практике.

Цель исследования

Разработка персонализированных подходов к оказанию помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основании оценки выживаемости, соматических исходов и качества жизни пациентов.

Задачи исследования

1. Проанализировать демографические и клинические характеристики, а также особенности анамнеза жизни пациентов детского возраста с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами.
2. Определить паттерны течения рецидивов и рефрактерных медуллобластом в аспектах сроков развития, локализации, распространения в зависимости от возрастных особенностей пациента, клинических и молекулярно-биологических особенностей опухоли, объема и эффективности терапии первой линии.
3. Выполнить сравнительный анализ эффективности противоопухолевой терапии второй и последующих линий в зависимости от клинических характеристик пациента, заболевания, предшествующего объема лечения.
4. Изучить исходы у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами с акцентом на состояние соматического здоровья и прогноза для продолжительности жизни пациентов после противоопухолевой терапии второй и последующих линий.
5. Исследовать качество жизни пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой, достигших длительного ответа на противоопухолевую терапию второй и последующих линий путем определения утилитарного индекса здоровья.
6. Разработать пациент-ориентированные алгоритмы ведения пациентов с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами в аспектах выбора оптимального режима лечения и мультидисциплинарного наблюдения.

Научная новизна исследования

1. Получены новые сравнительные данные об особенностях клинического течения медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания, определяющиеся возрастными характеристиками пациентов, локализацией опухоли и ее молекулярно-биологическими чертами, определяя модификацию подходов к педиатрическому скринингу и наблюдению указанной когорты пациентов.
2. На основании показателей общей и беспрогрессивной выживаемости, а также частоты и тяжести регистрируемых осложнений на фоне лечения, продемонстрированы преимущества применения низкоинтенсивных режимов химиотерапии (в том числе метрономных) у пациентов детского возраста с рефрактерными и рецидивирующими формами медуллобластомами у детей в сравнении со стандартными высокоинтенсивными режимами противоопухолевой терапии, доказана их равнозначная эффективность и меньшая ассоциированная токсичность. Полученные данные позволяют снизить затраты на нецелевое использование дорогостоящих лекарственных препаратов и лечение тяжелых ассоциированных осложнений. Обоснована необходимость применения лучевой терапии в случае рефрактерного и рецидивирующего течения медуллобластомы, в том числе повторного облучения, что сопряжено с улучшением исходов в исследуемой когорте пациентов.
3. На основании результатов многопараметрического анализа показателей общей и беспрогрессивной выживаемости оптимизирована стратегия выбора режима противоопухолевой терапии второй линии при рефрактерных и рецидивирующих формах медуллобластомы у детей с учетом предшествующего объема специфического лечения, сроков развития прогрессии/рецидива и распространения заболевания, что может являться основой для разработки клинических рекомендаций.
4. Принципиально новым является анализ и разработка стратификации рисков исходов при рецидивирующей и рефрактерной медуллобластоме в зависимости от клинических, морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухоли, а также клинических особенностей пациента. Получены новые данные о prognostически значимых факторах риска агрессивного течения МБ в случае развития прогрессии/рецидивов заболевания.
5. Проведена оценка отдаленных коморбидных состояний и качества жизни пациентов, достигших второй и последующей ремиссии заболевания с использованием валидированных опросников по оценке утилитарного индекса здоровья и продемонстрирована высокая частота удовлетворительного качества жизни (82,8%) и отсутствие клинически значимой коморбидности (18%) в исследуемой когорте.
6. Разработаны персонифицированные педиатрические программы скрининга, ранней диагностики медуллобластомы и мониторинга рецидива заболевания, а также контроля отдаленных осложнений с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов у пациентов, завершивших противоопухолевую терапию.

Теоретическая и практическая значимость

1. Проанализированы демографические и клинические особенности течения медуллобластомы и ассоциированные с основным диагнозом и проводимой терапией осложнения в различных фазах заболевания (дебют и рецидив), что вносит вклад в разработку программ мониторинга, определяя объем и необходимую длительность наблюдения пациентов, достигших ремиссии заболевания. Установлено, что для рецидивов медуллобластомы в большинстве случаев свойственна метастатическая форма, не характерно симптоматическое течение, закономерны временные различия возникновения. Ранние рецидивы регистрируются у пациентов с наличием синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (мутации в генах *TP53*, *BRCA2*,

PTCH1), при анапластической медуллобластоме и 3 молекулярной группе, а также наличии альтераций гена *MYC*, и, при отсутствии лучевой терапии в первой линии лечения.

2. Выполненная работа вносит вклад в решение вопроса прогнозирования наиболее агрессивного течения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы у пациентов детского возраста на основании многофакторного анализа клинических и молекулярно-биологических особенностей заболевания, индивидуальных характеристик пациента и объема первой линии противоопухолевого лечения. Основными факторами неблагоприятного прогноза, определяя низкую продолжительность жизни пациентов, являются наличие ассоциированных с медуллобластомой синдромов предрасположенности к опухлевым заболеваниям, анапластический вариант опухоли, наличие альтераций в гене *MYC*, ранний и метастатический рецидив заболевания.

3. Предложены рекомендации по выбору противоопухолевой терапии второй линии для пациентов детского возраста с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой на основании полученных сравнительных результатов эффективности и токсичности режимов и методов противоопухолевой терапии различной интенсивности. Доказана сопоставимая эффективность и значительно меньшая ассоциированная гематологическая токсичность применения режимов химиотерапии сниженной интенсивности/ метрономных (МЕММАТ) по сравнению с интенсивными (Carbo/VP, высокодозная химиотерапия), а также высокая значимость применения лучевой терапии в качестве второй и последующих линий. Наилучшие результаты лечения в исследуемой когорте имеют пациенты, не получившие лучевую терапию в качестве первой линии терапии.

4. Продемонстрирована относительно высокая частота сохраненного соматического здоровья и удовлетворительного качества жизни в исследуемой когорте, несмотря на проведенный объем противоопухолевой терапии в анамнезе. Тем не менее, у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию второй и последующих линий по поводу рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы, выявленные отклонения в состоянии здоровья, преимущественно неврологического и эндокринного профиля, требуют применения тщательных программ их мониторинга и своевременной коррекции с участием мультидисциплинарной команды специалистов. Предложены персонифицированные программы скрининга, ранней диагностики и мониторинга прогрессирования/ рецидивов медуллобластомы у детей для врачей педиатров.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование было выполнено на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), является ретро- и проспективным многоцентровым с включением 270 пациентов детского возраста с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами. Для решения поставленных задач и достижения цели, исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе с целью анализа демографических и клинических особенностей течения медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания, были проанализированы анамнестические данные истории болезни 270 пациентов. Методология была основана на изучении индивидуальных, клинических, нейровизуализационных характеристик течения заболевания. Для выполнения сравнительного анализа эффективности и токсичности противорецидивной терапии, была изучена медицинская документация 235 пациентов с оценкой показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования и последующим одно- и многофакторным анализом. Проспективная часть исследования заключалась в оценке отдаленных коморбидных состояний и качества жизни пациентов с рефрактерными/рецидивирующими медуллобластомами, находящихся во второй и последующей ремиссии заболевания. Общее количество пациентов, включенных в Зий этап исследования, составило 77 и 48 соответственно. В основе лежало изучение актуальной медицинской документации о состоянии здоровья пациентов, а также анкетирование пациентов/

законных представителей по оценке утилитарного индекса здоровья. Использованные методы статистического и математического анализа данных выбраны в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Рефрактерные и рецидивирующие медуллобластомы являются гетерогенной группой заболеваний, характер клинического течения и прогноз которых определяется индивидуальными особенностями пациента (возраст, наличие герминальных генетических вариантов), опухоли (локализация, гистологический вариант и молекулярная группа медуллобластомы, соматические молекулярно-генетические альтерации) и объемом первой линии терапии. Сроки рецидивирования не ограничиваются пятилетним периодом. Наличие синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, анатомическая медуллобластома, присутствие соматической мутации гена *MYC*, а также отсутствие лучевой терапии в первой линии сочетаются с меньшей продолжительностью периода без прогрессирования заболевания.
2. Химиотерапия сниженной интенсивности, включая метрономную химиотерапию, является альтернативой высокointенсивным режимам противоопухолевой терапии, в том числе высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга, для лечения рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы у детей, демонстрируя сопоставимую эффективность, значимо меньшую гематологическую и инфекционную токсичность.
3. Ключевым методом локального контроля рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы является лучевая терапия, улучшающим показатели беспрогрессивной и общей выживаемости у всех пациентов вне зависимости от сроков и объема ее проведения. Наиболее эффективно применение лучевой терапии у пациентов, получивших ее впервые в качестве опции противорецидивного лечения в комбинации с системной противоопухолевой терапией и в объеме краиноспинального облучения.
4. Применение современных технологий оказания помощи при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме позволило достигать довольно высокого для данной патологии уровня пятилетней беспрогрессивной (11%) и общей (45%) выживаемости с отсутствием клинически значимой коморбидности после перенесенной противоопухолевой терапии у каждого пятого пациента. Сохранение удовлетворительного качества жизни имело место у большей части (82,8%) излеченных пациентов.
5. Наиболее частыми коморбидными состояниями в отдаленном периоде (медиана 65,1 мес [52,4; 77,9]) после завершения противоопухолевой терапии медуллобластомы являются неврологические (85,7%), представленные эпилепсией (15,6%), двигательными нарушениями (36,4%), расстройствами слухового (3,9%) и зрительного анализаторов (16,9%), а также эндокринные осложнения (36,4%), включающие различные формы гипotalамо-гипофизарной недостаточности, что определяет значимость своевременного вовлечения специалистов соответствующего профиля на всех этапах наблюдения после завершения противоопухолевой терапии.
6. Прогнозирование исходов у детей с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой концептуально меняет роль педиатрического сопровождения, не ограничивая ее лишь оценкой соматических осложнений, но также включая активное наблюдение, маршрутизацию, контроль исходов, анализ качества жизни и психологического состояния ребенка на разных этапах, определение возможности и условий обучения, формирование траектории реабилитационных мероприятий в зависимости от диагностированных функциональных нарушений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности диссертационной работы определяется числом включенных пациентов (270 больных детского возраста с рефрактерными/рецидивирующими

медуллобластомами), использованием результатов современного, адекватного цели и поставленным задачам комплекса клинических, инструментальных, молекулярно-генетических методов диагностики и лечения, корректно выполненным математическим и статистическим анализом данных с использованием современных высокоточных программных и компьютерных систем для статистической обработки данных. Диссертационная работа адекватно иллюстрирована, содержит достаточное количество информативных таблиц, убедительных графиков и диаграмм, отражающих полученные результаты исследования. Выводы аргументированы, последовательно отражают поставленные задачи. Заключение и практические рекомендации основаны на результатах диссертационного исследования, научно обоснованы. Степень достоверности научно-исследовательской работы подтверждена протоколом проверки первичных материалов на заседании комиссии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ от 25.11.2024г.

Полученные результаты настоящего диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту, и выводы были представлены на междисциплинарных конгрессах, съездах и конференциях международного, федерального и регионального значения: Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии. XXII Кашкинские чтения (2019, Санкт-Петербург); II Ежегодная конференция «Высокие технологии в гинекологии детского и репродуктивного возраста» (2019г., Санкт-Петербург); Academic meet on pediatrics CAMP-2019 (2019; Orlando, FL, USA); Постерные доклады (ESPID 2019; ECCMID 2019; EHA 2019); I-IV объединенный конгресс РОДОГ (2020-2023гг., г. Москва); XV, XVII Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой (2021г., 2023г., Санкт-Петербург); Научно-практическая конференция с международным участием «Персонализированная терапия опухолей ЦНС у детей» (2022г., Санкт-Петербург); XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (2022, 2023гг.. Санкт-Петербург); XIV Научно-практическая конференция «Детская медицина - 12 шагов в будущее» (2023г., Москва); Всероссийский конгресс с международным участием «Иновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (2023г., Москва); Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в онкологии» (2023г., Санкт-Петербург); XVIII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (2023г.; Санкт-Петербург); Научно-практическая конференция «Трансформация результатов клинических исследований в ежедневную практику» (2023г., Санкт-Петербург); Первый форум «Нейрохирургия детского возраста: мультидисциплинарный подход - 2024» (2024г., Москва); «Школа по детской нейроонкологии и нейрохирургии с международным участием» (2024г., Москва); Научно-практическая конференция с международным участием «Фармакогеномика в онкопедиатрии» (2024г., Санкт-Петербург); бой клинико-лабораторный форум специалистов лабораторной медицины (2024г., Санкт-Петербург); Научно-практическая конференция «Педиатрия двух столиц» (2024г., Москва); научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в онкологии» (2024г., Санкт-Петербург); Научно-практическая конференция с международным участием «Новые горизонты в диагностике онкологических и онкогематологических заболеваний у детей и взрослых» (2024, Екатеринбург); V Объединенный конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации» (2024, Москва).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу отделений детской онкологии, нейрохирургии для детей, педиатрии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ГБУЗ г. Москвы «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», ГБУЗ «СПбКНПЦиО (онкологический) им. Н.П. Напалкова», ООО «Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. Сергея Березина», ГБУЗ «Детская поликлиника №30». Также результаты внедрены в

учебный процесс кафедры детских болезней с клиникой, кафедры факультетской хирургии с клиникой лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Личный вклад автора в исследование

Автор принимала участие во всех этапах диссертационного исследования у пациентов детского возраста с рефрактерными/рецидивирующими медуллобластомами, включая обследование, противоопухолевое лечение, купирование ассоциированной токсичности, а также последующее наблюдение пациентов в раннем и отдаленном периодах с целью регистрации и своевременной коррекции выявленных осложнений. Автор самостоятельно сформировала базу данных, охарактеризовала особенности формирования исследуемых групп, выполнила ретроспективный анализ клинических, молекулярно-генетических, лабораторных и инструментальных результатов обследования 270 пациентов, анкетирование, а также объема проводимой противоопухолевой терапии первой, второй и последующих линий. Статистический анализ полученных данных, обобщение результатов и научное обоснование выводов и рекомендаций, публикация основных результатов исследования, написание текста, оформление диссертации и автореферата проводились лично автором.

Научные публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 39 работ, из них 31 статья в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть представлены основные научные положения диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 патент РФ на изобретение, 2 базы данных. Соискатель является соавтором главы монографии «Трансляционная медицина - под ред. академика РАН Е.В. Шляхто (ООО «Инфо-ра, Санкт-Петербург, 2020г.», ISBN: 978-5-9907332-7-5), главы национального руководства «Детская нейрохирургия: Национальное руководство под редакцией: Издательство «ПЗР», 2024г. – EDN DISLQT, а также членом рабочей группы по подготовке клинических рекомендаций, учебного пособия «Особенности педиатрического наблюдения детей с медуллобластомой» (ООО «Студия Зграфика», Санкт-Петербург, 2024г., ISBN: 978-5-907889-04-0).

Соответствие диссертации паспорту специальности

По объему и содержанию поставленных цели и задач исследования, а также основных положений, выносимых на защиту, диссертационная работа полностью соответствует паспортам специальностей 3.1.21. Педиатрия (п.3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, реабилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности»; п. 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов»; п.7 «Исследование проблем профессиональной подготовки, оценки и повышения квалификации, определения кадрового потенциала и потребности для обеспечения качественного решения проблемы охраны здоровья детей и развития педиатрической медицинской науки») и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (п. 3. «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний»; п.7 «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области

педиатрической онкологии»; п.10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов»).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 445 наименований, в том числе 35 отечественных и 410 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 86 рисунками и 57 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критерии отбора пациентов и процедура сбора данных

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, период исследования составил с 01.07.1993 по 01.07.2023г. с включением 270 пациентов с верифицированным диагнозом «рефрактерной/рецидивирующей (р/р) МБ». Критерии формирования исследуемой когорты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Критерии формирования исследуемой когорты пациентов

Критерии включения	Критерии невключения
<ol style="list-style-type: none"> 1. Верифицированный диагноз МБ в соответствии с классификацией опухолей ЦНС 1993, 2000, 2007, 2016, 2021; 2. Р/р случаи МБ на фоне/после проведения первой линии противоопухолевой терапии; 3. Возраст пациентов на момент проведения противоопухолевой терапии 0-18 лет; 4. Использование второй и последующих линий противоопухолевой терапии в любом режиме 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неверифицированный диагноз МБ; 2. Отсутствие р/р формы МБ; 3. Возраст на момент проведения противоопухолевой терапии старше 18 лет (только для исследования 1) 4. Отказ от участия в анкетировании (только для исследования 2)

Исследование было разделено на 2 части. Первая часть исследования имела ретроспективной характер (n=270) и была посвящена изучению особенностей (демографических, клинических) течения р/р форм МБ у пациентов детского возраста по сравнению с дебютом заболевания и оценке эффективности лечения в зависимости от нескольких факторов: возраст пациентов; клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности МБ; инициальная группа риска МБ; тип рецидива МБ (распространение, сроки развития). Критериями эффективности терапии являлись показатели ОВ, БПВ и БПВ₂, а также вид, частота и степень тяжести развития ассоциированных с противоопухолевой терапией осложнений. 270 пациентов были разделены 2 группы: пациенты с первично-рефрактерными формами МБ, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне проведения первой линии терапии (группа 1, n=78) и пациенты с рецидивами МБ (группа 2, n=192). Из анализа оценки эффективности второй и последующих линий противоопухолевой терапии были исключены 35 (12,9%) пациентов, у которых имелись соматические противопоказания к ее проведению или отказ родителей от продолжения лечения. Анализ вариантов отдаленной коморбидности и ее частоты встречаемости выполнялся у пациентов, находящихся в статусе «жив» на момент оценки результатов исследования на основании данных медицинской документации. Общее количество пациентов составило 77. Во второй части исследования (проспективное, многоцентровое, не рандомизированное) изучалось

качество жизни пациентов ($n=48$), перенесших противоопухолевую терапию второй/ последующих линий по поводу р/р МБ. Возрастных ограничений для включения пациентов не было.

Критерии диагностики медуллобластомы

Диагноз «медуллобластома» устанавливался на основании гистологического исследования ткани опухоли с выполнением иммуногистохимического исследования, молекулярно-генетической диагностики одним из доступных методов (технология NanoString, полногеномный профиль метилирования ДНК) с определением молекулярной группы и клинически значимых молекулярно-генетических вариантов (*MYCN*, *MYC*, *TP53*, моносомия 6, *iso17q*, *CTNNB1*). Методика полноэкзонного/таргетного секвенирования ткани опухоли выполнялась по клиническим показаниям с целью поиска потенциальных мишеней для таргетной терапии в случаях прогрессирующего/рефрактерного течения МБ у пациентов на фоне 2ой и последующих линий противоопухолевой терапии. В качестве исследуемого материала были использованы образцы ткани опухоли. Группа риска МБ определялась на основании международного консенсуса по стратификации МБ на основании клинических, морфологических и молекулярных маркеров от 2016г (Ramaswamy V., 2016). Оценка локализации, размеров и распространения первичной опухоли/ рецидива/ прогрессирования болезни проводились с использованием анализа протоколов визуализирующих методов исследования. Основным методом диагностики и оценки ответа на противоопухолевую терапию являлись МРТ в сочетании с результатами цитологического исследования ликвора и клинических данных на основании неврологического статуса. При подозрении на очаги экстрапаренхимального поражения выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела. Повторные операции при рецидиве МБ выполнялись, как правило, в качестве лечебной опции в случаях локального процесса, с целью биопсии для последующего гистологического и/или молекулярно-генетического исследования опухолевого материала для исключения опухолей другого происхождения, реже – для поиска возможных молекулярных мишеней для таргетной терапии. Оценка объема выполненного хирургического вмешательства выполнялась на основании сочетания S и R критериев (Gnekow AK, 1995). Стадирование МБ осуществлялось на основании модифицированной классификации Чанг, используемой с целью оценки размеров и распространения опухолевого процесса (Phi J., 2011). Обследование пациентов на наследственные синдромы предрасположенности к онкологическим заболеваниям выполнялись только при наличии клинических критериев и только в случаях, диагностированных после 2015г. (в более ранний период отсутствовал доступ к технологии) (Суспицын, 2013).

Оценка анамнеза жизни и заболевания пациентов исследуемой когорты

У всех пациентов оценивались анамнез жизни и заболевания на основании данных, представленных в медицинской документации. Ключевыми являлись выявление случаев онкологических заболеваний у близких родственников, ранние смерти в семье как возможные проявления синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, а также особенности периода раннего детства, включая врожденные пороки развития, сопутствующую патологию. Выполнялась оценка жалоб и неврологического статуса в дебюте (когорта 1) и при развитии рецидива/ прогрессирования МБ (когорта 2) в аспектах выявления характерных клинических симптомов и их продолжительности в период манифестиации в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (возраст, пол) и факторов основного заболевания (первичная опухоль/ рецидив, локализация опухоли, ее размеры, распространение). Общее состояние пациентов оценивалось с применением шкалы Lansky (для пациентов моложе 16 лет) или шкалы Karnovsky (для пациентов старше 16 лет). Неврологический статус включал в себя оценку жалоб, наличия общемозговых и очаговых проявлений поражения ЦНС.

Противоопухолевая терапия первой и последующих линий в исследуемой когорте пациентов

Пациенты исследуемой группы в качестве первой линии получали противоопухолевую терапию в соответствии с общепринятыми международными программами лечения (Bueten A, 2011; Hoff K, 2009; Ole JB, 2017). Ключевыми методами первичного лечения являлись комбинированные режимы ХТ в сочетании с и/в или и/т введениями цитостатических препаратов и/или ЛТ. Определяющими факторами для выбора тактики лечения в ранних версиях протоколов были возраст ребенка, объем хирургической резекции опухоли, стадия заболевания, в то время как в более поздних версиях дополнительно были определены как стратифицирующие факторы - гистологический вариант и молекулярно-генетические особенности МБ (молекулярная группа МБ). Оценка ответа на противоопухолевую терапию осуществлялась по результатам контрольных обследований в установленные сроки согласно утвержденным критериям (Warren K, 2018).

Общая характеристика методов противорецидивной терапии у исследуемой когорты пациентов с р/р формами МБ представлена в таблице 2. В случаях прогрессирования на одном из выбранных режимов ХТ/ЛТ и стабильном соматическом и неврологическом статусе пациентов, выполнялась смена используемой схемы. Противопоказаниями к продолжению противоопухолевой терапии являлись статус Карновски ≤ 20% (для детей старше 16 лет) или статус Лански ≤ 20% (для детей <16 лет).

Таблица 2 - Режимы противорецидивной химиотерапии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Режим химиотерапии	Используемые препараты/ дозы	Межкурсовый интервал / длительность
Режимы высокодозной химиотерапии		
Карбоплатин (CP)/ этопозид (VP)/ тиотепа (Thio)	CP –500 мг/м ² /сут (д-8 – д-5); VP – 250 мг/м ² /сут (д-8 – д-5); Thio - 150 мг/м ² /сут (д-8 – д-5)	однократно
Режимы стандартной ХТ/ сниженнной интенсивности ХТ		
Карбоплатин (CP)/ этопозид (VP16) ± и/в ХТ	CP –200 мг/м ² /сут (96 часов); VP – 100 мг/м ² /сут (96 часов)	21-28 дней; 4 цикла
Темозоломид (TMZ) ± и/в ХТ	TMZ – 150 - 250 мг/м ² (1-5 дни)	21-28 дней; ~24 мес
Иринотекан/темозоломид (TEMIRI)	TMZ – 100-125 мг/м ² (1-5 дни); IRT – 10 мг/м ² (1-5; 8-12 дни)	21 день; 4-18
Топотекан (TPT)/ темозоломид (TOTEM)	TMZ – 150 мг/м ² (per os 1-5 дни); TPT – 0,75 мг/м ² (в/в, 1-5дни);	28 дней; до 12 циклов
Иринотекан/темозоломид/ бевацизумаб	TMZ – 150 мг/м ² (per os 1-5 дни); IRT – 50 мг/м ² (в/в, 1-5; 8-12 дни); BVZ - 10 мг/кг (в/в, 1, 15 дни)	28 дней; до 12 циклов
Винクリстин (VCR)/ Ломустин (CCNU)/ Цисплатин (CDDP)	VCR – 1,5мг/м ² (№1 в 1 день); CCNU – 75 мг/м ² (№1 в 1,8,15 дни); CDDP - 170мг/м ² (№1 в 1 день)	42 дня/ 4-8 циклов
Метрономные режимы ХТ		
MEMMAT/ MEMMAT-like	целекоксиб – 50-400мг (2р/сут); талидомид – 3мг/кг/сут; фенофибрат – 90мг/м ² /сут (до 200мг/сут); этопозид – 35-50мг/м ² /сут или циклофосфамид – 2,5-50мг/сут (до 100мг/сут); бевацизумаб – 10мг/кг (1р/14 дней); и/в этопозид (0,25-0,5мг/сут, 5 дней)/ и/в липосомальный цитарабин (25-50мг/сут)	21 день; до 24 мес
Сиролимус в комбинации с МХТ	сиролимус – 2 мг/м ² /сут; целекоксиб - 50-400мг (2р/сут); этопозид-50мг/м ² /сут (до 100мг/сут); или циклофосфамид – 2,5мг/сут (до 100мг/сут)	42 дня; до 24 мес

<i>Продолжение таблицы 2</i>		
Темозоломид (per os)	TMZ – 70 мг/м ² /сут (per os, длительно)	7 дней/ 21 день
Монотерапия VP (per os)	VP- 50 мг/м ² /сут (до 100мг/сут, per os	непрерывно
Локальные методы противоопухолевой терапии		
Лучевая терапия	ЛО/ КСО с бустом на ложе опухоли и/или очаги метастазирования/ ЛО + КСО; доза и объем облучения определялись с учетом возраста пациента, предшествующего объема ЛТ	-
Хирургическое лечение	биопсия/ субтотальное/ тотальное удаление опухоли на любом из этапов лечения	-
И/в или и/т ХТ	этопозид (<1 года – 0,25мг, 5дней; >1 года – 0,5 мг, 5 дней); метотрексат (2-8мг); цитарabin (<1 года – 16мг, >1 года- <2лет – 20мг; >2х лет - <3х лет – 26мг; >3х лет – 30мг) №3; липосомальный цитарабин (<3 лет – 25мг; <9 лет – 35мг; >9 лет – 35-50мг)	длительно, на фоне системной ХТ
Примечания: и/в – интравентрикулярно; и/т – интратекально; в/в – внутривенно; КСО – краиноспинальное облучение; ЛО- локальное облучение; ХТ – химиотерапия; per os – перорально		

Оценка непосредственной токсичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией второй линии, выполнялась в соответствии с критериями СТСАЕ, версия 5.0. Основными вариантами ранних осложнений химиотерапии, оцениваемые в рамках диссертационного исследования, влияющих на дозирование препаратов, длительность межкурсовых интервалов и в ряде случаев определяющих невозможность продолжения специфического лечения, были: гематологические (анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, геморрагические осложнения) и не гематологические (инфекционные заболевания, химиоиндуцированная органная токсичность).

На основании данных медицинской документации была произведена оценка педиатрического катамнеза и отдаленных вариантов коморбидности у пациентов, достигших второй и последующей ремиссии/ стабилизации заболевания после завершения противоопухолевой терапии с оценкой данных проведенного обследования: рентгенографическое исследование; электроэнцефалография; аудиометрия; офтальмоскопия; гормональный статус.

Оценка утилитарного индекса здоровья HUI 2/3 в исследуемой когорте пациентов

Оценка утилитарного индекса здоровья пациентов, получавших противоопухолевую терапию второй и последующих линий, выполнялась с использованием русской версии международного опросника HUI с доказанной надежностью и валидностью (Баранов АА, 2012; Винярская ИВ, 2014,2015). Опросник HUI охватывает несколько аспектов здоровья, которые названы «атрибутами», включающие: HUI2 -ощущение, подвижность, эмоции, когнитивные способности, самообслуживание и боль; HUI3- зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности, боль. Результаты опросника по различным атрибутам коррелируют с состоянием здоровья пациентов. Были использованы 2 версии опросника – для самооценки, предназначенная для анкетирования пациентов в возрасте 12 лет и старше с их собственной точки зрения, и для доверенных лиц, предназначенная для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 до 12 лет путем опроса родителей или медицинских работников. Информация оценивалась за период прошедших 2 недель. Оценивалось влияние различных факторов риска, включая особенности основного заболевания (тип рецидива, распространение), объем проводимой терапии (использование повторных ЛТ и оперативных вмешательств, ВДХТ с аутоТГСК).

Статистические методы обработки полученных данных

Расчет необходимого объема выборки был произведен с использованием программы G*Power с учетом поставленных цели и задач диссертационного исследования на этапе планирования (Faul F., 2009). Основная база данных диссертационного исследования была создана в формате Microsoft Excel, версия 16.78.3. Для оценки полученной информации были подобраны современные статистические методы (таблица 3), наиболее пригодные для решения возникающих вопросов с проведением всестороннего статистического исследования, а именно - описательного и сравнительного статистического анализа (Ashour L., 2024). Для представления использованных статистических методов и программ была выбрана табличная форма описания, позволяющая их структурировать (Хромов- Борисов, 2022). Как критический уровень статистической значимости мы принимали значение $p \leq 0,05$.

Таблица 3 - Описание статистических методов и программ, использованных в диссертационном исследовании

Программа	Версия и/или дата	Методы и их назначение	Источник
Microsoft Excel	16.78.3 (23102801) от 2019г.	Ведение базы данных	-
G*Power		Оценка необходимых объемов выборок и достигнутой мощности критериев	Faul F., 2007; 2009
PAST	4.17 05.2024	Проверка согласия данных с нормальным распределением (SW, AD, Lill, JB); дисперсионный и корреляционный анализ; множественные сравнения с использованием непараметрических методов	Hammer Ø., 2001
BoxPlotR	11.01.2017	Построение коробов с декольте и с усами	Spitzer M., 2014
Jamovi	2.3.28.0	Анализ выживаемости. Описательно-сравнительные графики с ДИ и графики «дождевые облака».	Ashour L., 2024
JASP	0.18.3 12.01.2024	Сравнение независимых групп с использованием критерия Манна-Уитни.	Wagenmakers EJ., 2013
SRplot	3.1.9.4 06.02.2019	Построение кривых выживания по Каплану-Мейеру с ДИ	Tang D., 2023
MOVER-D	-	ДИ для разности двух величин, исходя из их независимых оценок и доверительных интервалов для обеих	-
ANOVA from Summary Data	-	Дисперсионный анализ на основе сводных данных	-
Estimation statistics	-	Анализ данных с помощью размеров эффекта. Графики Гарднера-Олтмена	Ho J., 2019
Langtest	1.0 2015	Пакет программ для анализа таблиц сопряженности, ленточные и мозаичные графики для них, критерий МакНемара, оценка согласованности, графики Бангдивалы	Mizumoto A., 2015
AgreeStat-360	-	Анализ согласованности, графики Бангдивалы	Gwet K., 2021
StatXact	8 2001	Пакет программ для точных непараметрических методов статистики	Mehta C., 1991
LePAC	2.20.062 08.06.2020	Точные байзовые доверительные интервалы (БДИ) для долей, их разностей и отношений, шансов и отношений шансов	Lecoutre B., 1992
Effect Size Calculator	2017	Интервальные оценки различных мер эффекта (OR, ω^2 и др.)	Uanhoro J., 2017

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического фенотипа рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы

В статистический анализ клинических и демографических особенностей МБ в дебюте и рецидиве заболевания в рамках диссертационного исследования были включены 270 пациентов, из них 178 (65,9%) мальчиков и 92 (34,1%) девочки (рисунок 1). В исследуемой когорте отмечено значимое преобладание мальчиков с отношением полов (SR) 1,9 (95%ДИ: 1,5-2,5). В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики доля лиц мужского пола среди детей до 19 лет составляет 0,512 с SR = 1,05, что позволяет сделать вывод о высоком статистически значимом различии ($p=1,3*10^{-6}$) полученных нами данных с популяцией. Сопоставимость полученных данных с международными может свидетельствовать о закономерностях преобладания лиц мужского пола вне зависимости и от региона проживания пациента (Желудкова О.Г., 2023; Muskens I, 2020; Ostrom Q, 2011). Средние значения и медиана возраста для лиц мужского и женского пола в дебюте была равнозначной ($p=0,52$), составив для когорт в целом 88 мес (95%ДИ: 82-94) и 84 мес (3-215; 95%ДИ: 72-94). Очевидно, что возраст пациентов при рецидиве/прогрессировании МБ был выше, составляя - 110 мес [95%ДИ: 103; 116]. Медиана мес до развития 2ой активной фазы заболевания в исследуемой когорте составила 17,0 мес [ДИ95%: 16,0; 18,0].

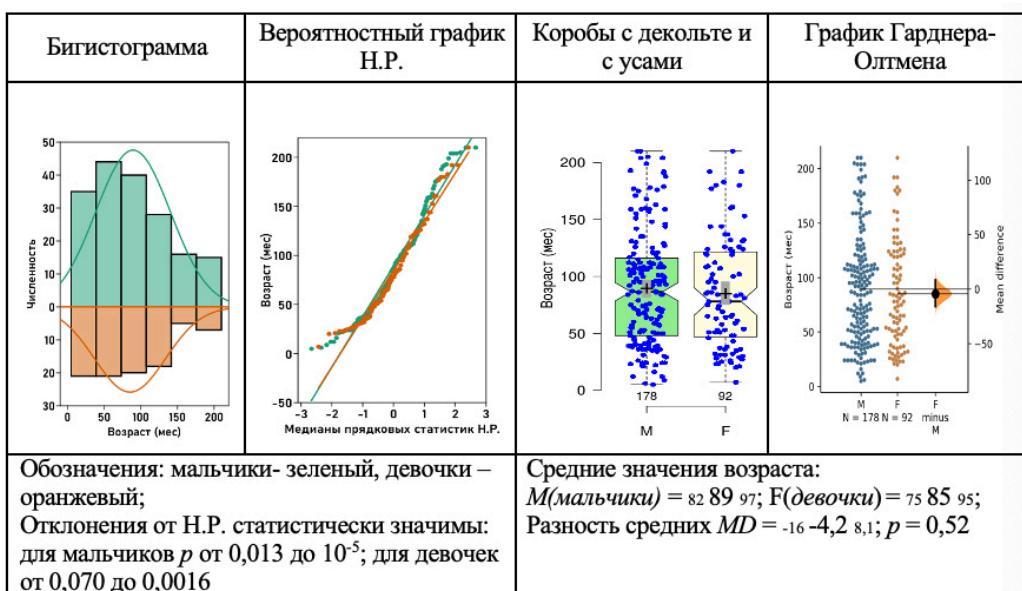
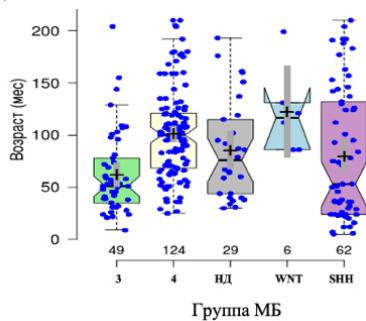


Рисунок 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту в дебюте медуллобластомы

Возрастное распределение пациентов в зависимости от молекулярной группы МБ (рис.2) было статистически неоднородно ($p=10^{-5}$), что представлено на рисунке 2, при этом закономерности распределения сохраняются и в случаях рецидива МБ.

Статистически значимое преобладание детей младшего возраста (до 6 лет) имело место при МБ_{Гр3} (66,7%, $p=10^{-4}$). В то же время, несмотря на малочисленную выборку, следует отметить, что для МБ_{WNT} все случаи были зарегистрированы у детей старше 7 лет. Характерная бимодальность распределения возраста при МБ_{SHH}, продемонстрированная в международных исследованиях, выявлена не была. Основной пик заболеваемости (50% случаев) имел место у пациентов до 6 лет ($p=0,005$). В когорте МБ_{Гр4}, доминировали случаи детей возрастной категории 7-15 лет, составив 74,2% ($p=10^{-9}$).

Коробы с декольте и с усами: дебют МБ



Коробы с декольте и с усами: рецидив/прогрессирование МБ

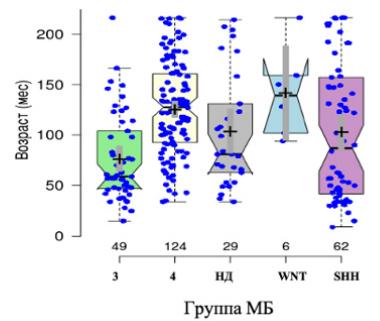


Рисунок 2 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от группы медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания

При сопоставлении наших данных с литературными можно отметить, что в целом молекулярная группа МБ имеет строгие ассоциации с возрастом, тем не менее каждая исследуемая популяция пациентов будет иметь и индивидуальные особенности распределения (Johnston D., 2015; Mahapatra S., 2023; Sursal T., 2022).

В исследуемой когорте отмечена большая встречаемость опухолей, локализованных бифокально (63,7%), наиболее редкими были случаи паравентрикулярного расположения (1,5%). Локализация в мозжечке и IV желудочке встречалась с одинаковой частотой, составляя 18,1% и 16,7% соответственно. Сравнение медиан возраста, рассчитанных для каждой из представленных локализаций МБ, указывает на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,08$). Определяющим фактором локализации МБ является ее происхождение (дифференцирующиеся стволовые и прогениторные нейрональные клетки, прекурсоры гранулярных нейронов, прогениторные клетки верхней ромбической губы), при этом, согласно литературным данным, были отмечены корреляции с молекулярной группой (Voskamp M., 2021; Gibson P., 2010; Schüller U., 2008). Нами статистическая значимость была выявлена только для ассоциаций МБ_{WNT} – паравентрикулярное расположение опухоли ($p=0,000$) и МБ_{SHH} – локализация в мозжечке ($p=0,000$).

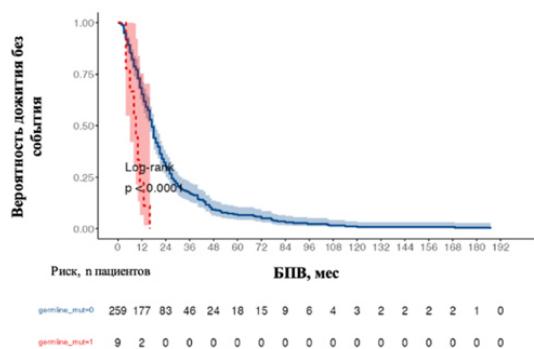
При оценке семейного анамнеза онкологических заболеваний у 27% пациентов информация не была получена в связи с отсутствием таковой в медицинской документации и/или у родителей пациентов. В 2,6% имели место зарегистрированные случаи онкологических заболеваний, при этом большая часть из них (71,4%) соответствовали спорадическим формам рака. Группу пациентов с наследственными синдромами предрасположенности к развитию онкологических заболеваний составили 3,3%, при этом наиболее часто диагностируемым (55,6%) являлся синдром Ли-Фраумени, характеризующийся наличием герминальной мутации в гене *TP53*. В таблице 4 представлены полученные клинические данные с распределением частоты встречаемости выявленных особенностей анамнеза жизни.

Таблица 4 - Особенности анамнеза жизни пациентов детского возраста с рефрактерными/рецидивирующими медуллобластомами

Клиническая характеристика	n (%)
Семейный анамнез онкологических заболеваний	
Да, из них	7 (1,0 2,6 5,8)
Наследственные опухолевые синдромы	2 (28,6)
Сporadicкие случаи	5 (71,4)
Нет	190 (63 70 77)
Не данных	73 (21 27 34)
Всего	270

<i>Продолжение таблицы 4</i>	
Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям	
Да	9 (1,8 3,3 6,2)
В том числе:	
Ли-Фраумени (<i>TP53</i>)	5 (0,5 1,8 5,1)
Горлина (<i>PTCH1</i>)	1 (0,00 0,37 2,6)
Тюрко, тип 1 (<i>MSH6</i>)	1 (0,00 0,37 2,6)
Кабуки (<i>KMT2D</i>)	1 (0,00 0,37 2,6)
Анемия Фанкони	1 (0,00 0,37 2,6)
Нет	218 (74 81 87)
Нет данных	43 (11 16 23)
Всего	270
Особенности роста и развития до 3х лет	
Да	47 (13 18 22)
В том числе:	
Врожденные пороки развития	2 (0,06 0,74 3,4)
Задержка психомоторного развития	34 (8,1 13 18)
Частые респираторные инфекции	11 (1,8 4,1 8,2)
Нет	149 (47 55 63)
Нет данных	74 (21 27 35)

У 47 пациентов (18%) были зарегистрированы особенности роста и развития в период раннего возраста, к которым были отнесены врожденные пороки (4,3%), задержка психомоторного развития (17,3%), частые респираторные инфекции (5,6%). Других отклонений в период раннего детства выявлено не было. Полученные результаты сопоставимы с когортными эпидемиологическими исследованиями, посвященных изучению опухолей ЦНС в целом, при этом к факторам облигатного риска развития МБ можно отнести лишь наличие СПОЗ (Kolodziejczak AS, 2023; Carta R, 2020). Нами продемонстрирована статистически значимая разница в показателях БПВ (рисунок 3), БПВ₂ в зависимости от наличия СПОЗ у пациентов исследуемой когорты, определяя высокие риски более ранних сроков прогрессирования или рецидивирования МБ, а также более низкие показатели ОВ. Так, 5-ти летняя ОВ в группе с верифицированным СПОЗ составила 16,7% по сравнению с 46,7% без наличия такового ($p=0,014$) со статистически значимой ($p=0,05$) величиной HR = 2,56 [ДИ95%:1,01;6,51] при многопараметрическом анализе.



СПОЗ	n	БПВ, медиана (мес)		95% CI	
		Да	Нет	6	NA
Да	9	9	18	16	19
Нет	218				
<i>p</i>					<0.001

Рисунок 3 - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от наличия герминальных мутаций с синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям (n=227)

Примечания: СПОЗ - синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям

Клинические особенности медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания

Для анализа анамнестических данных и сравнительной оценки спектра и частоты встречаемости симптомов и осложнений МБ у пациентов исследуемой когорты в дебюте и первом рецидиве/прогрессировании заболевания было включено 202 пациента (таблица 5, рисунок 4).

Таблица 5 - Особенности клинической симптоматики у пациентов в дебюте и рецидиве/прогрессировании медуллобластомы (n=202)

Дебют МБ	Все симптомы	Прогрессирование / рецидив МБ			
		Есть	Нет	Всего	$\varphi_1 (\%)$
Есть	25	175	200	97 99 100	
Нет (МРТ данные)	0	2	2		
Всего	25	177	202		
$\varphi_2 (\%)$	8,5 12 18				$\Delta = 81 87 91$
p	10^{-55}				

Примечания: φ_1 – доля (частота) признака в дебюте, φ_2 - доля (частота) признака при рецидиве или прогрессировании, $\Delta = \varphi_1 - \varphi_2$ – разность долей, p - точное значение для критерия МакНемара

Сопоставление таковых в разные фазы болезни позволило выявить статистически значимые различия, при этом важно отметить, что большинство рецидивов были диагностированы именно при выполнении плановой визуализации ($p=10^{-55}$) в рамках программ мониторинга после завершения противоопухолевой терапии до появления ассоциированных симптомов/ осложнений.

Доля симптоматических форм МБ в дебюте (φ_1) составила 97 99 100, в то время как в рецидиве (φ_2) - 8,5 12 18. Доминирующими по частоте проявлениями МБ были обусловленные нарастанием внутричерепного давления, реже – неврологическим дефицитом в следствие локального или лептоменингеального распространения опухоли (рисунок 4). Следует отметить уникальность полученных данных ввиду того, что опубликованные данные литературы крайне ограничены с отсутствием статистического анализа парных выборок (Saunders D., 2003; Sabel M., 2016; Hill R., 2022).

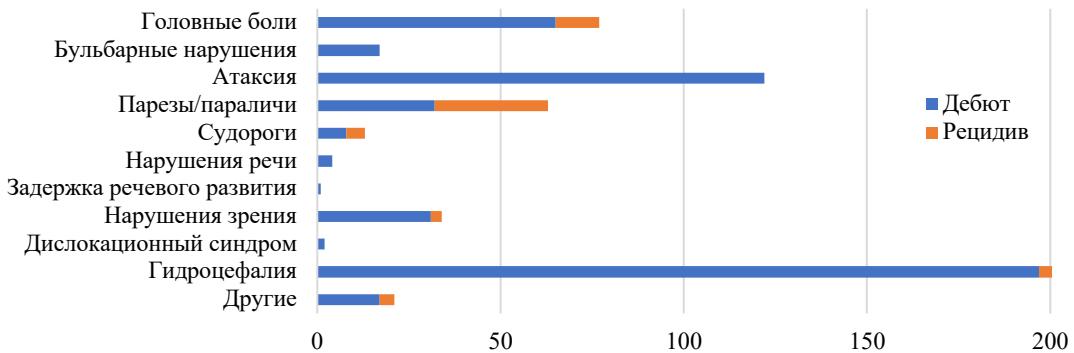


Рисунок 4 - Спектр и частота ассоциированных симптомов и осложнений медуллобластомы у исследуемой когорты больных в дебюте и рецидиве заболевания (n=202)

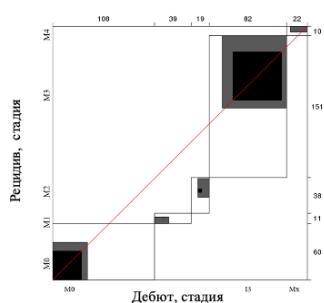
Доминирующими по частоте проявлениями МБ были обусловленные нарастанием внутричерепного давления, реже – неврологическим дефицитом в следствие локального или лептоменингеального распространения опухоли. Гидроцефалия в дебюте МБ имела место чаще у пациентов более старшего возраста (89мес VS 64 мес соответственно, $p=0,032$). При этом, несмотря на высокую частоту диагностированных случаев гидроцефалии не все из них требовали ВПШ, а установленными факторами риска являлись паравентровая локализация опухоли ($p = 0,0013$), метастатическая стадия заболевания ($p = 2 \cdot 10^{-7}$) и более младший возраст пациентов (медиана – 41,2мес VS 51,6, $p = 0,0014$). Схожие закономерности были продемонстрированы в исследовании Lee, но с включением лишь 42 пациентов с МБ детского возраста (Lee M., 1994).

Диагностика рецидива или прогрессирования МБ в исследуемой нами когорте пациентов в большинстве случаев определялась выполнением плановой нейровизуализации вне зависимости от наличия/ отсутствия клинической симптоматики. Среднее время (мес) до верификации диагноза для двух фаз заболевания имело статистически значимую разницу и была значимо меньшей в случаях диагностики рецидива от момента появления жалоб до выполнения диагностических исследований ($M_D = 2,0 2,3 2,7$; $M_P = 0,05 0,09 0,12$; $p=10^{-27}$). Учитывая прогностическое благоприятное значение на

исходы БПВ₂ и ОВ при р/р МБ локальной стадии болезни ($HR = 0,58 (p = 0,001)$ и $0,53 (p = 0,002)$ соответственно), крайне важно обеспечение должного динамического наблюдения для пациентов.

Кроме этого, клинически значимой особенностью р/р МБ, является доминирование диссеминированных форм болезни по сравнению с первой активной фазой. При сравнении долей метастатических стадий МБ у пациентов исследуемой когорты в дебюте и рецидиве отмечено, что таковая была различной, составляя 140 (51,9%) и 210 (77,8%) соответственно ($p=5 \cdot 10^{-10}$), что продемонстрировано на рисунке 5. Также не исключаются случаи локальных форм рецидива МБ после предшествующей метастатической стадии, которые в исследуемой когорте составили 11,4%. Вышеперечисленные факторы следует учитывать при планировании объема визуализирующих методов исследования. Очевидно, что для исключения рецидива МБ на этапах наблюдения, показано использование визуализации всех отделов ЦНС.

Согласованность. График Bangdiwala



Cohen's Kappa = $0,007\ 0,072_{,14}; p = 0,027;$
 Kappa (weighted: squared) = $0,13\ 0,18_{,048};$
 $p = 0,0014;$
 Gwet's AC1 = $0,15\ 0,22_{,028}; p = 5 \cdot 10^{-10}$

Рисунок 5 - Соотношение стадий медуллобластомы в дебюте и рецидиве

При оценке влияния молекулярной группы МБ и молекулярно-генетических особенностей опухоли на инициальную стадию заболевания, был выявлен статистически значимый вклад в частоту локальных стадий заболевания (M0) МБ_{SHH} как в первой активной фазе ($p=10^{-5}$), так и в случаях р/р МБ ($p=10^{-5}$), а строго неблагоприятным фактором агрессивного поведения опухоли и развития диссеминированного поражения в дебюте было наличие амплификации гена *MYC* ($p=0,025$).

При сравнении распределения случаев первично- рефрактерных (группа 1) и рецидивирующих (группа 2) МБ в зависимости от инициальной стадии заболевания, группы и молекулярно-генетических особенностей опухоли были выявлены следующие закономерности: в группе 2 имела место более высокая часта встречаемости случаев МБ_{Гр3} (33%, $p=0,000$), амплификации гена *MYC* ($p = 0,0016$) и, соответственно, метастатических стадий заболевания ($p = 1,5 \cdot 10^{-4}$).

В исследовании была проанализирована частота случаев феномена молекулярно-генетической нестабильности, описанной в международной литературе (Kumar R., 2021). Из 58 случаев двукратной молекулярно-генетической диагностики образцов опухоли в дебюте и рецидиве МБ в 98,3% расхождений не было, но выявлен 1 случай (0,002%) изменения молекулярной группы МБ и ее гистологического варианта у пациентки с ранним рецидивом МБ после стандартной противоопухолевой терапии (ХТ+ЛТ) - с инициальной классической МБ_{Гр4} на анапластическую МБ_{Гр3}. Следует отметить, что дополнительной молекулярно-генетической находкой была амплификаций *CDK6*. Наше наблюдение лишний раз указывает на целесообразность выполнения биопсии образца опухоли, не только для подтверждения ее принадлежности к МБ, но и с целью дополнительного молекулярно-генетического анализа в аспектах прогнозирования исходов, а в ряде случаев и возможного выбора тактики терапии.

Прогностические паттерны рецидивирующей/ рефрактерной медуллобластомы

С целью анализа паттернов БПВ после 1ой линии ПХТ для р/р МБ в исследуемую когорту было включено 270 пациентов. Оцениваемыми параметрами в отношении БПВ были демографические данные (пол, возраст пациентов на момент инициальной терапии), клинико-патологические особенности МБ (гистологический вариант, стадия, молекулярная группа, группа риска, молекулярно-генетические альтерации), а также временной период и объем первой линии терапии. Медиана и среднее время до развития рецидива/ прогрессирования заболевания составили 17 мес (ДИ95%: 16,0-18,0) и 23,3 мес соответственно, при этом следует отметить, что большая часть случаев была зарегистрирована в течение первых трех лет (83,7%). Тем не менее очевидно, что сроки развития рецидива не ограничены «привычным» 5-ти летним периодом наблюдения после завершения терапии и в исследуемой когорте пациентов имели место сверхпоздние случаи рецидивирования, которые диагностированы в период от 5 до 15 лет у 8,5% больных (таблица 6). Полученные данные имеют крайне высокое значение в определении необходимых сроков наблюдения пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу первичной МБ.

Таблица 6 - Показатели выживаемости без прогрессии исследуемой когорты пациентов (n=270)

Оцениваемый временной интервал, мес	Число событий, n (%)	БПВ % (95% ДИ)
12	98 (36,3)	63,7 (58,2-69,7)
24	94 (34,8)	24,0 (24,0-34,8)
36	34 (12,6)	12,4 (12,4-21,4)
48	20 (7,4)	8,9 (6,1-13,0)
60	7 (2,6)	6,3 (4,0-10,0)
72	4 (1,5)	4,8 (2,8 -8,2)
84	5 (1,8)	3,0 (1,5-5,9)
180	7 (2,6)	0,4 (0,1-2,6)

При анализе различных факторов (рисунок 6), влияющих на БПВ, неблагоприятными были наличие СПОЗ (HR=2,15; $p=0,05$), анапластический вариант МБ (HR=2,71; $p<0,0001$) и амплификация гена *MYC* (HR=2,56; $p<0,004$). Ключевым фактором повышения БПВ являлось проведение ЛТ в первой линии (HR= 0,35, $p<0,001$).

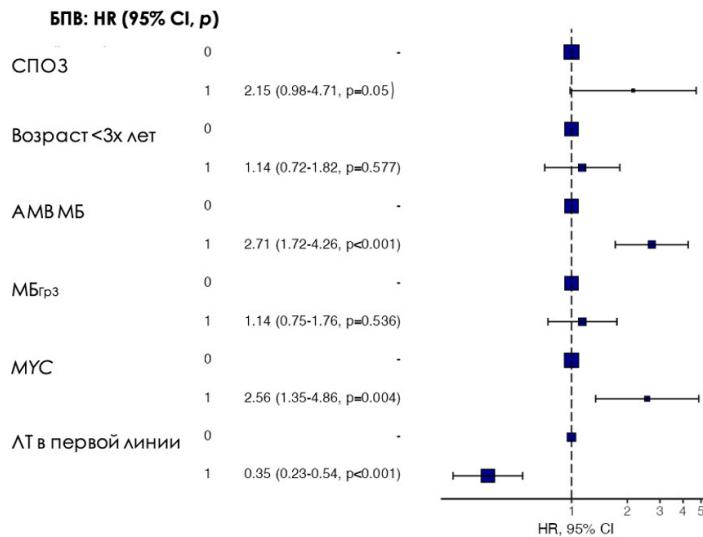


Рисунок 6 - График распределения рисков (HR) факторов влияния на сроки развития прогрессирования/ рецидива медуллобластомы

Анализ когорты пациентов ($n=192$) только с рецидивами МБ после завершения первой линии терапии в отношении рисков лептоменингеального распространения продемонстрировал статистическую значимость классического гистологического варианта МБ ($p=0,02$), 4ой молекулярной группы МБ ($p=2 \cdot 10^{-6}$) и меньшей интенсивности КСО в первой линии терапии ($p=9 \cdot 10^{-6}$). При проведении многопараметрического анализа (рисунок 7) факторами неблагоприятного прогноза и риска ранней летальности у пациентов с рецидивами МБ были анапластический вариант МБ ($HR=3,26$, $p < 0,01$) и наличие амплификации гена *MYC* ($HR=2,40$, $p=0,032$). Следует отметить, что значение таких факторов риска как распространение МБ в рецидиве и применение ЛТ в первой линии утрачивается.

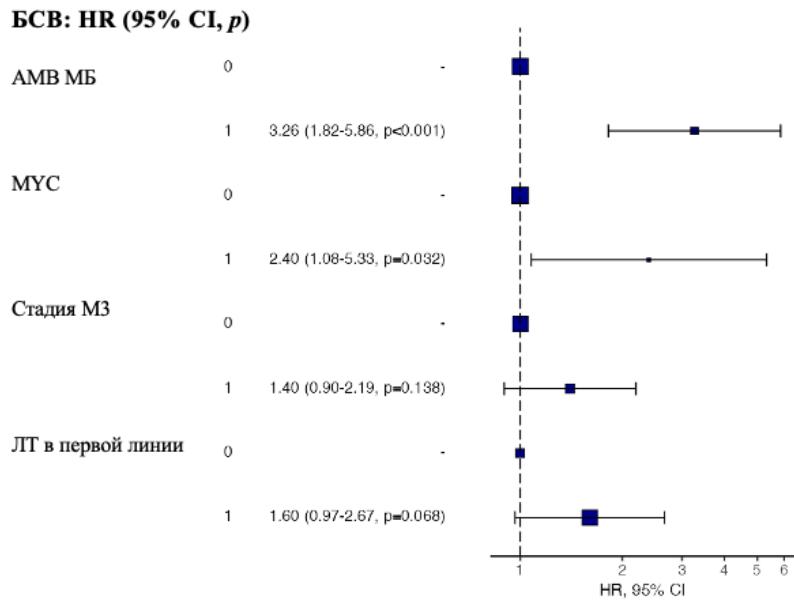
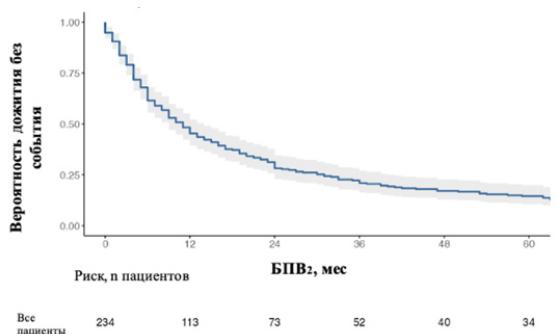


Рисунок 7 - График распределения рисков (HR) для факторов, влияющих на летальность у пациентов с рецидивами медуллобластомы

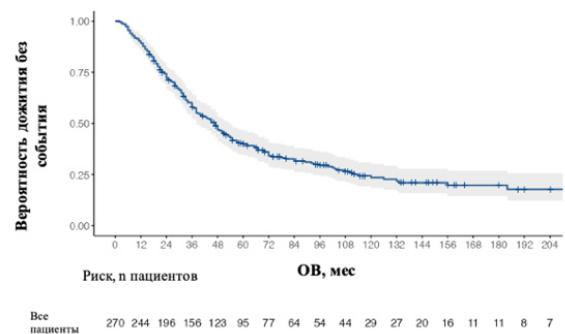
Оценка эффективности второй и последующих линий противорецидивной терапии рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы

Медианы БПВ₂ и ОВ для всей исследуемой когорты больных в целом составили 11 мес. [ДИ 95%: 9,0-14,0] и 47,0 мес. [ДИ95%: 38,0;54,0] соответственно. Показатели 1-, 3х- и 5ти-летней БПВ₂ и ОВ отражены на рисунки 8а и 8б.



медиана – 11,0 мес. [ДИ95%: 9,0;14,0]

Рисунок 8а - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте



медиана – 47,0 мес. [ДИ95%: 38,0;54,0]

Рисунок 8б - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте

Противорецидивную терапию в случаях прогрессирования МБ получали не все пациенты (n=235), что было обусловлено отказом от лечения (n=1,1%) или наличием соматических противопоказаний в связи с тяжестью состояния (11,1%). В анализ эффективности терапии второй линии было включено 235 пациентов, получивших какой-либо вариант противоопухолевой терапии в случаях развития рецидива или прогрессирования МБ – только ХТ, ХТ в комбинации с ЛТ, локальной ХТ и/или хирургическим лечением. Медиана продолжительности интенсивных программ противорецидивного лечения составила 7 мес (4-8мес), в то время как для низкоинтенсивных (в том числе МХТ) таковая составила 18 мес (12-26 мес).

В первую очередь следует отметить, что в нашем исследовании проведение противоопухолевой терапии при р/р МБ в любом из режимов статистически значимо влияло на показатели ОВ (рисунок 9) с достижением медианы ОВ 53,0 мес (n=235) по сравнению с 14,0мес (n=35) в случаях отсутствия таковой ($p<0,001$).

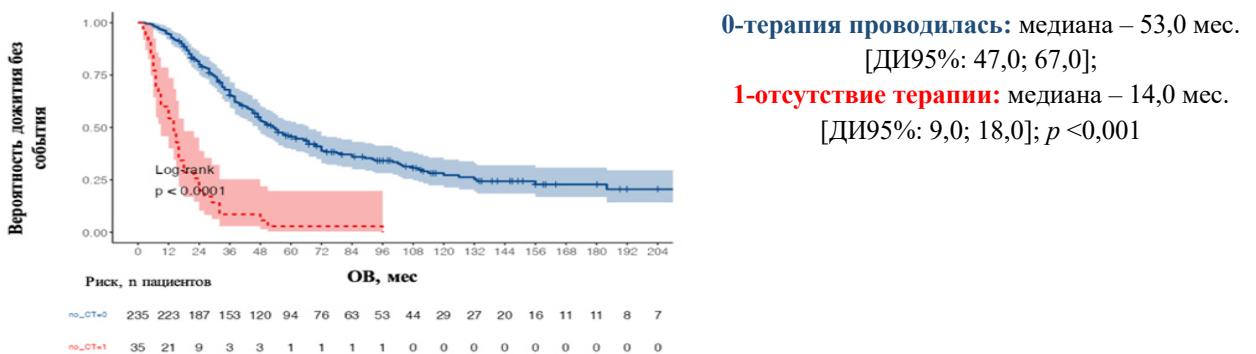
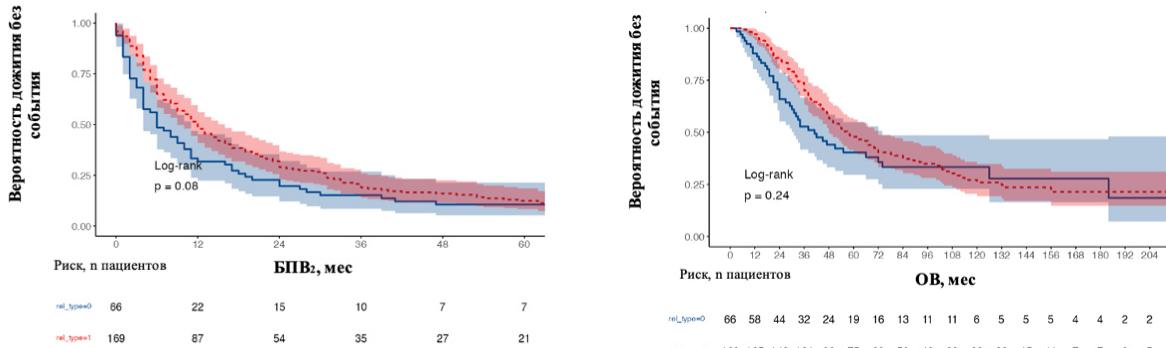


Рисунок 9 - Показатели общей выживаемости в исследуемой когорте

При этом у пациентов, получавших противоопухолевую терапию второй линии при рефрактерном течении и истинными рецидивами МБ, статистически значимых отличий показателей БПВ₂ и ОВ выявлено не было (рисунки 10а, 10б), медианы для ОВ составили 41,0 мес. и 57,0 мес. соответственно ($p=0,24$).



0-рефрактерное течение: медиана – 6,0 мес.

[ДИ95%: 4,0-11,0];

1- рецидив: медиана – 12 мес.

[ДИ95%: 9,0-16,0]; $p=0,08$

Рисунок 10а – Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте

0-рефрактерное течение: медиана – 41,0 мес.

[ДИ95%: 31,0; 74,0];

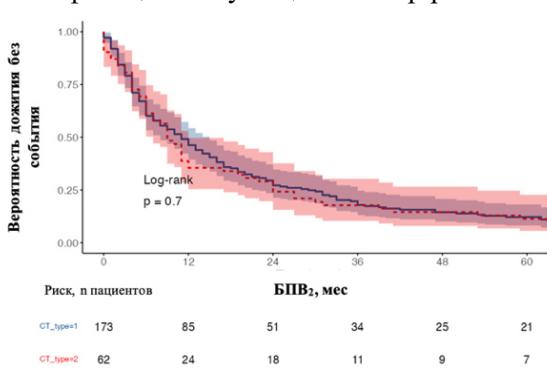
1- рецидив: медиана – 57,0 мес.

[ДИ95%: 48,0; 72,0]; $p=0,24$

Рисунок 10б – Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте

Наиболее часто используемыми режимами противорецидивной ХТ в исследуемой когорте пациентов были комбинация карбоплатина и этопозида (стандартная по интенсивности ХТ) и схема МЕММАТ, относящаяся к метрономуному режиму сочетанного назначения противоопухолевых

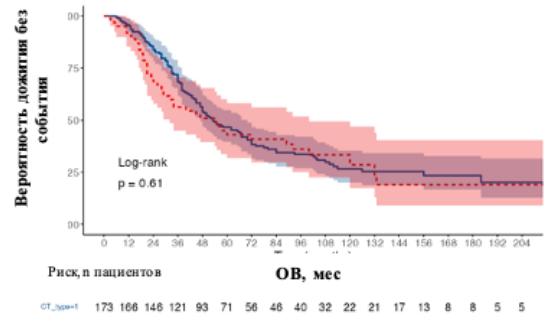
агентов в комбинациях. При оценке их эффективности одним из наиболее важных аспектов, является выявленное отсутствие преимущества интенсивных режимов ХТ у пациентов с р/р МБ в отношении БПВ₂ и ОВ (рисунки 11а, 11б), что в первую очередь определяет нецелесообразность интенсификации ХТ у пациентов с р/р МБ.



1-интенсивные режимы: медиана – 11,0 мес.
[ДИ95%: 8,0; 15,0];

2- метрономные режимы: медиана – 9,0 мес.
[ДИ95%: 6,0; 12,0]; $p=0,7$

Рисунок 11а - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте в зависимости от объема химиотерапии второй линии

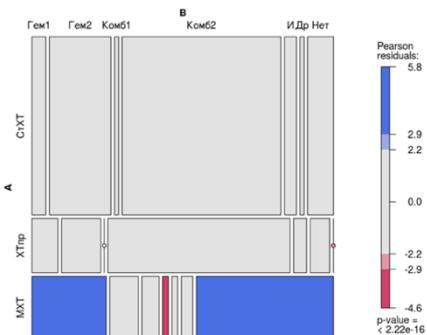


1-интенсивные режимы: медиана – 53,0мес.
[ДИ95%: 47,0; 70,0];

2- метрономные режимы: медиана – 54,0мес.
[ДИ95%: 32,0; 100,0]; $p=0,61$

Рисунок 11б - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от объема химиотерапии второй линии

Помимо сопоставимой эффективности не интенсивных режимов противорецидивной терапии, ассоциированная токсичность в случаях ее применения также имела более благоприятный профиль. В первую очередь нами отмечено (рисунок 12) снижение частоты гематологической токсичности 3-4 ст., а также сопряженных инфекционных осложнений ($p = 4,5 \cdot 10^{-16}$).



Примечания: **Ось А:**

гем 1 и гем 2 – гематологическая токсичность
1-2 и 3-4 степени соответственно; **и** – инфекционные осложнения; **др** - другие; **комб 1** – гем 1+ инфекции/ другие осложнения; **комб2**- гем2 + инфекции/ другие осложнения

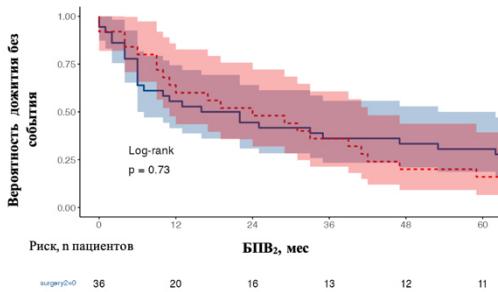
Ось В: **XТnр** – ХТ промежуточной интенсивности;
CтХТ – стандартная ХТ; **MХТ** – метрономная ХТ
 $p = 4,5 \cdot 10^{-16}$; $V = 0,26$ $0,37 \pm 0,48$

Режим ХТ	Тип осложнений						
	Гем 1-2 ст (%)	Гем 3-4 ст (%)	Комб1 (%)	Комб2 (%)	Инфекционные (%)	Другие (%)	Нет (%)
Стандартная ХТ	7 (4,9)	31 (21,8)	2 (1,4)	80 (56,3)	6 (4,2)	2 (1,4)	13 (9,2)
ХТ промежуточной интенсивности	4 (9,5)	6 (14,3)	0 (0)	28 (66,7)	2 (4,8)	3 (7,1)	0 (0)
MХТ	13 (26,5)	5 (10,2)	3 (7,1)	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,8)	24 (57,1)
ВДХТ	0	0	0	33 (100)	33 (100)	4 (12,1)	0

Рисунок 12 - Сравнение частоты и вариантов ассоциированной токсичности, при применении противорецидивной химиотерапии различной интенсивности

Актуальным вопросом на сегодняшний день остается значение хирургического лечения в случаях р/р МБ. В исследуемой когорте пациентов на показатели БПВ₂ и ОВ не влиял факт

выполнения повторной операции (рисунки 13а и 13б) в случаях как локального, так и диссеминированного прогрессирования/рецидива, а также объема операции.



0-не выполнялось: медиана – 9,0 мес.

[ДИ95%: 7,0; 12,0];

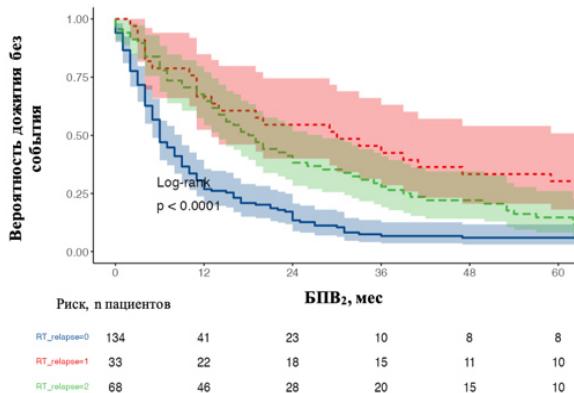
1- выполнялось: медиана – 16,0мес.

[ДИ95%: 11,0; 27,0]; $p=0,13$

Рисунок 13а - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте в зависимости от проведения повторного хирургического лечения

Медианы БПВ₂ для случаев тотального и частичного удаления опухоли составили 21,5 мес. [10,0; 47,0] и 39,0 мес. [11,0; NA] соответственно ($p=0,92$).

Определяющую роль в лечении МБ имела ЛТ, что было продемонстрировано в отношении рисков и сроков развития прогрессирования и рецидивов после первой линии терапии, а также ее значимости для второй линии противоопухолевого лечения с ассоциацией эффективности в зависимости от ее типа (рисунки 14а,б) и объема облучения (рисунки 15а,б) у пациентов с р/р МБ.

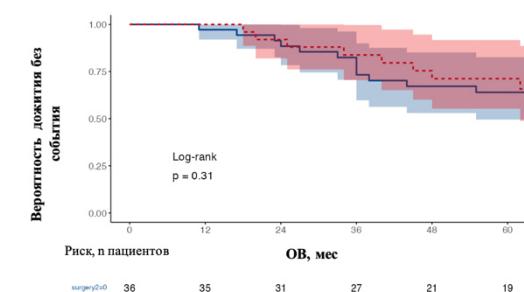


0-не проводилась: медиана – 6,0мес.

[ДИ95%: 5,0; 9,0]; **2- первичная для пациента:** медиана – 30,0 мес. [ДИ95%: 14,0; 28,0];

3 - повторная для пациента: медиана – 18,5мес. [ДИ95%: 14,0; 28,0]; $p < 0,0001$

Рисунок 14а - Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в зависимости от типа лучевой терапии во второй линии



0-не выполнялось: медиана – 47,0 мес.

[ДИ95%: 38,0; 57,0];

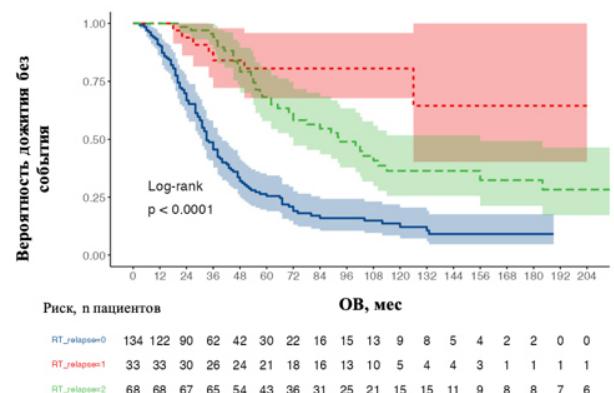
1-выполнялось: медиана – 78,0мес.

[ДИ95%: 58,0; 108,0]; $p=0,098$

Рисунок 13б - Показатели общей выживаемости (OB) в исследуемой когорте в зависимости от проведения повторного хирургического лечения

Медианы OB для случаев тотального и частичного удаления опухоли составили 21,5 мес. [10,0; 47,0] и 39,0 мес. [11,0; NA] соответственно ($p=0,92$).

Определяющую роль в лечении МБ имела ЛТ, что было продемонстрировано в отношении рисков и сроков развития прогрессирования и рецидивов после первой линии терапии, а также ее значимости для второй линии противоопухолевого лечения с ассоциацией эффективности в зависимости от ее типа (рисунки 14а,б) и объема облучения (рисунки 15а,б) у пациентов с р/р МБ.



0-не проводилась: медиана – 33,0мес.

[ДИ95%: 31,0; 40,0];

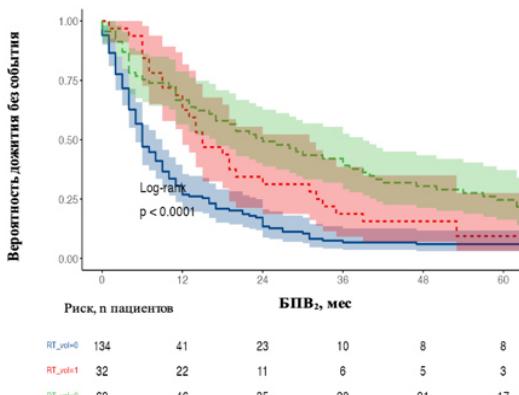
2- первичная для пациента: медиана – NA мес. [ДИ95%: 126,0; NA];

3 - повторная для пациента: медиана – 93,0 мес. [ДИ95%: 72,0; 156,0]; $p < 0,0001$

Рисунок 14б- Сравнение показателей общей выживаемости (OB) в зависимости от типа лучевой терапии во второй линии

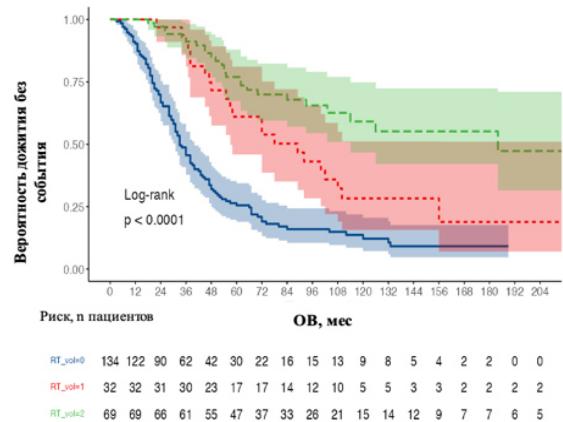
Наилучшие показатели БПВ₂ имели пациенты, получавшие ЛТ в случаях рецидива впервые (медиана – 30,0мес.), тем не менее повторное облучение было также высокоэффективно (медиана БПВ₂-18,5мес.), по сравнению с пациентами не получившими ЛТ (медиана – 6,0мес.), $p < 0,0001$.

Также следует отметить, что статистически значимым фактором был объем используемого облучения, а именно лучшую эффективность имело КСО (медиана БПВ₂-24,0мес.) по сравнению с локальной ЛТ (медиана БПВ₂-15,0мес.), $p<0,0001$



0 - не проводилась: медиана – 6,0мес.
[ДИ95%: 5,0; 9,0]; **1 - локальное облучение:**
медиана – 15,0мес. [ДИ95%: 12,0; 31,0];
2 - КСО: медиана – 24,0 мес. [ДИ95%: 17,0; 39,0];
 $p <0,0001$

Рисунок 15а - Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в зависимости от объема лучевой терапии во второй линии



0 - не проводилась: медиана – 33,0мес.
[ДИ95%: 31,0; 40,0]; **1- локальное облучение:**
медиана – 89,0мес. [ДИ95%: 57,0; NA];
2- КСО: медиана – 184,0 мес. [ДИ95%: 114,0; NA];
 $p <0,0001$

Рисунок 15б - Сравнение показателей общей выживаемости (OB) в зависимости от объема лучевой терапии во второй линии

В рамках исследования детально выполнен анализ факторов, влияющих на исходы заболевания у пациентов, получавших противоопухолевую терапию второй и последующих линий: ассоциированные с клиническими особенностями ребенка (возраст, пол, наличие СПОЗ), опухолью (гистологический вариант, молекулярная группа, молекулярно-генетические альтерации), типом рецидива (временной интервал после завершения 1ой линии терапии, локализация, распространение), объемом проводимого лечения (ХТ, ЛТ, операция) и достигнутого ответа на лечение.

При выполнении однофакторного и многопараметрического анализа данных (таблица 7), неблагоприятными факторами статистически значимо влияющими на показатели БПВ₂ были анапластический вариант МБ (HR=1,74, $p=0,03$), наличие амплификации гена MYC (HR=2,59, $p=0,007$) и проведенная ЛТ в первой линии (HR=1,59, $p=0,01$). Наличие СПОЗ (HR=2,56, $p=0,05$), а также ранний рецидив МБ (HR=2,14, $p<0,001$) у пациентов в нашей когорте также имело негативное влияние на показатели OB.

Благоприятными факторами прогноза были локальный рецидив МБ (HR_{БПВ2}=0,58, $p=0,001$; HR_{OB}=0,53, $p=0,002$), применение комбинации любого режима ХТ (HR_{OB}=0,26, $p<0,001$) с ЛТ (HR_{БПВ2}=0,49, $p<0,001$; HR_{OB}=0,27, $p<0,001$) с достижением полного (HR_{БПВ2}=0,27, $p<0,001$; HR_{OB}=0,13, $p<0,001$ или частичного ответа (HR_{БПВ2}=0,39, $p<0,001$; HR_{OB}=0,27, $p<0,001$) на проводимую противоопухолевую терапию. В случаях прогрессирования болезни на фоне противорецидивной терапии, применение Зей и последующих линий ХТ улучшало прогноз, при этом оперативное лечение и использование таргетной терапии не повлияло на исходы (таблица 7).

Таблица 7 - Одно- и многопараметрический анализ факторов, коррелирующих с показателями выживаемости при использовании противорецидивной терапии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Фактор	Показатель выживаемости	Однофакторный анализ (регрессия Кокса)			Многопараметрический анализ (регрессия Кокса)			
		HR	[95%-ДИ]	p	HR	[95%-ДИ]	p	
Клинические и молекулярно-генетические особенности опухоли								
Герминальные мутации (СПОЗ)								
Наличие	БПВ ₂ (7/234)	2,44	[1,19; 5,02]	0,01	2,00	[0,86; 4,68]	0,11	
	ОВ (7/187)	2,71	[1,19; 6,16]	0,02	2,56	[1,01; 6,51]	0,05	
Гистологический тип МБ								
AMB	БПВ ₂ (31/197)	2,38	[1,58; 3,58]	<0,001	1,74	[1,07; 2,85]	0,03	
	ОВ (36/187)	2,12	[1,39; 3,22]	<0,001	1,65	[0,94; 2,90]	0,08	
DMB/MBEN	БПВ ₂ (22/187)	0,62	[0,39; 0,98]	0,04	-	-	-	
	ОВ (24/215)	0,59	[0,33; 1,04]	0,07	-	-	-	
CMB	БПВ ₂ (137/187)	0,88	[0,63; 1,22]	0,43	-	-	-	
	ОВ (60/215)	0,84	[0,58; 1,20]	0,34	-	-	-	
Молекулярная группа МБ								
WNT	БПВ ₂ (5/187)	0,92	[0,38; 2,24]	0,85	-	-	-	
	ОВ (5/208)	1,08	[0,40; 2,92]	0,88	-	-	-	
SHH	БПВ ₂ (43/187)	0,81	[0,57; 1,14]	0,22	-	-	-	
	ОВ (53/208)	0,69	[0,46; 1,03]	0,07	-	-	-	
Группа 3	БПВ ₂ (34/187)	1,25	[0,86; 1,82]	0,24	-	-	-	
	ОВ (41/208)	1,67	[1,10; 2,54]	0,01	1,45	[0,89; 2,35]	0,14	
Группа 4	БПВ ₂ (82/187)	1,04	[0,78; 1,40]	0,78	-	-	-	
	ОВ (109/208)	0,99	[0,71; 1,38]	0,96	-	-	-	
Генетические альтерации								
MYC	БПВ ₂ (12/187)	3,51	[1,92; 6,41]	<0,001	2,59	[1,29; 5,17]	0,007	
	ОВ (13/199)	7,05	[3,87; 12,83]	<0,001	4,74	[2,29; 9,82]	<0,001	
MYCN	БПВ ₂ (15/187)	0,91	[0,53; 1,58]	0,74	-	-	-	
	ОВ (17/199)	1,75	[1,00; 3,05]	0,05	1,81	[0,98; 3,35]	0,06	
TP53	БПВ ₂ (10/187)	1,11	[0,58; 2,09]	0,76	-	-	-	
	ОВ (11/199)	1,51	[0,79; 2,88]	0,21	-	-	-	
Iso17q	БПВ ₂ (2/187)	0,38	[0,09; 1,56]	0,18	-	-	-	
	ОВ (4/199)	0,46	[0,11; 1,85]	0,27	-	-	-	
Комбинированные	БПВ ₂ (6/187)	1,09	[0,47-2,52]	0,84	-	-	-	
	ОВ (9/199)	0,98	[0,43; 2,23]	0,96	-	-	-	
Клинические особенности р/р форм МБ								
Локализация рецидива								
локальный	БПВ ₂ (61/235)	0,54	[0,40; 0,73]	<0,001	0,58	[0,43; 0,79]	0,001	
	OS (61/235)	0,48	[0,32; 0,72]	<0,001	0,53	[0,35; 0,79]	0,002	
Время до развития рецидива/ прогрессирования								
ранний (<18 мес)	БПВ ₂ (128/235)	1,42	[1,10; 1,84]	0,009	1,61	[1,19; 2,18]	0,42	
	ОВ (128/235)	1,61	[1,17; 2,20]	0,003	2,14	[1,49; 3,06]	<0,001	
Характер течения МБ								
рефрактерное течение	БПВ ₂ (169/235)	0,77	[0,58; 1,03]	0,07	0,88	[0,65; 1,20]	0,42	
	ОВ (169/235)	0,81	[0,57; 1,15]	0,24	1,12	[0,76; 1,66]	0,56	
Лучевая терапия в 1ой линии								
Да	БПВ ₂ (186/235)	1,31	[0,95; 1,80]	0,10	1,59	[1,12; 2,26]	0,01	
	ОВ (186/235)	1,89	[1,18; 3,02]	0,008	2,47	[1,51; 4,06]	<0,001	
Противоопухолевая терапия 2ой линии								
Хирургическое лечение во 2ой линии терапии								
GTR/PR	БПВ ₂ (54/235)	0,79	[0,59; 1,08]	0,14	-	-	-	
	ОВ (54/235)	0,72	[0,49; 1,05]	0,08	-	-	-	
Химиотерапия второй линии								
ХТ любая	БПВ ₂ (235/270)	0,82	[0,20; 3,30]	0,78	-	-	-	
	ОВ (235/270)	0,17	[0,11; 0,24]	<0,001	0,26	[0,17; 0,38]	<0,001	
Лучевая терапия во 2ой линии								
ЛТ любая	БПВ ₂ (101/235)	0,48	[0,37; 0,63]	<0,001	0,49	[0,37; 0,64]	<0,001	

<i>Продолжение таблицы 7</i>							
	OB (101/235)	0,27	[0,19; 0,39]	<0,001	0,27	[0,19; 0,39]	<0,001
#							
первичная	БПВ ₂ (33/219)	0,56	[0,38; 0,81]	0,002	0,43	[0,22; 0,82]	0,010
	OB (33/219)	0,21	[0,10; 0,46]	<0,001	0,13	[0,06; 0,28]	<0,001
повторная	БПВ ₂ (68/219)	0,73	[0,54; 0,98]	0,034	0,56	[0,37; 0,84]	0,005
	OB (68/219)	0,50	[0,35; 0,72]	<0,001	0,24	[0,14; 0,39]	<0,001
#							
локальная	БПВ ₂ (32/235)	0,80	[0,55; 1,16]	0,24	-	-	-
	OB (32/235)	0,72	[0,46; 1,14]	0,16	-	-	-
KCO	БПВ ₂ (69/235)	0,52	[0,39; 0,70]	<0,001	0,42	[0,31; 0,58]	0,001
	OB (69/235)	0,26	[0,17; 0,40]	<0,001	0,19	[0,13; 0,30]	<0,001
Тип ответа на 2ую линию терапии							
полный ответ	БПВ ₂ (57/231)	0,44	[0,32; 0,61]	<0,001	0,27	[0,19; 0,39]	<0,001
	OB (57/231)	0,25	[0,15; 0,40]	<0,001	0,13	[0,08; 0,21]	<0,001
частичный ответ	БПВ ₂ (48/231)	0,77	[0,56; 1,06]	0,10	0,39	[0,27; 0,56]	<0,001
	OB (48/231)	0,65	[0,43; 0,98]	0,04	0,27	[0,17; 0,41]	<0,001
стабилизация	БПВ ₂ (48/231)	1,38	[0,96; 1,97]	0,08	0,71	[0,49; 1,05]	0,08
	OB (38/231)	0,96	[0,63; 1,46]	0,83	0,36	[0,23; 0,57]	<0,001
Противорецидивная терапия Зей и последующих линий							
операция	OB (13/128)	0,62	[0,32; 1,20]	0,156	-	-	-
химиотерапия	OB (93/128)	0,15	[0,10; 0,24]	<0,001	0,20	[0,12; 0,32]	<0,001
таргетная терапия	OB (11/130)	0,65	[0,30; 1,40]	0,274	-	-	-
лучевая терапия	OB (29/130)	0,32	[0,18; 0,54]	<0,001	0,41	[0,24; 0,73]	0,002

Отдаленные осложнения и качество жизни пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомой

Всего в анализ отдаленной токсичности противоопухолевой терапии было включено 77 пациентов, находящихся в статусе «жив» с различным уровнем ответа (ПО, ЧО, СБ, ПБ). Демографические данные представлены в таблице 8. Средний период наблюдения с 95%ДИ после завершения первичного лечения и противорецидивной терапии составили 99,3 [84,0; 115] и 65,1 [52,4; 77,9] мес соответственно, медиана – 88 мес (8-331) и 50,0 мес (1,0-271) соответственно.

Таблица 8 - Описательные характеристики исследуемой когорты больных (n=77)

	Возраст на момент дебюта МБ	Возраст на момент рецидива МБ	Возраст на момент даты последнего контакта
N пациентов		77	
мальчики/ девочки		52/ 25	
Средний возраст с 95% ДИ	67,6 79,4 91,2	90,8 108 124	162 184 205
мальчики	65,3 80,1 95,0	86,8 106 125	159 183 206
девочки	57,3 77,9 98,4	75,7 111 146	139 185 231
Медиана возраста (мес; разброс)	67,5 (6-210)	96,0 (23-216)	164 (55-531)
мальчики	65 (6-210)	107 (23-391)	161 (72-475)
девочки	74 (21-192)	91 (28-352)	164 (55-531)

На рисунке 16 представлены показатели процентного соотношения линий проведенной противоопухолевой терапии, включая ЛТ, ВДХТ, МХТ. Медиана длительности лечения рецидива МБ составила 12 (3-28) мес.

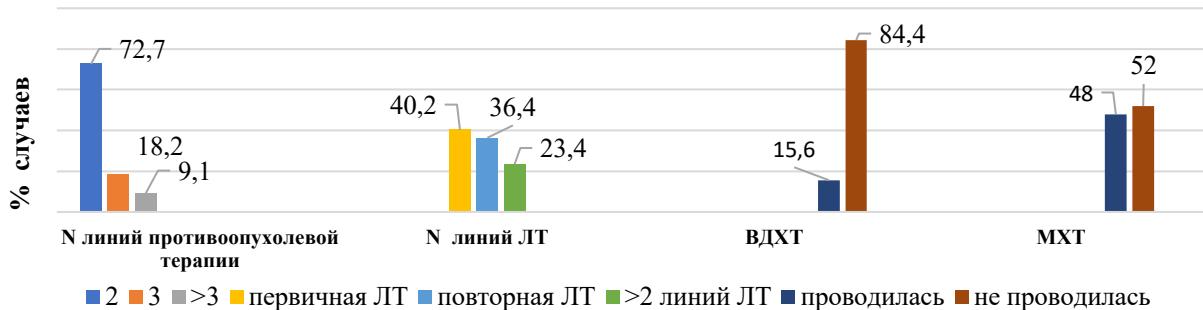


Рисунок 16 - Объем проводимой противоопухолевой терапии в исследуемой когорте пациентов

Распределение исследуемой когорты пациентов в зависимости от статуса заболевания на момент оценки отдаленных вариантов токсичности представлено на рисунке 17. В 10,4% случаях пациенты продолжали противорецидивную терапию, при этом всем из них таковая проводилась в метрономном режиме, включая МЕММАТ (50%), вепезид в комбинациях ± сиролимус (37,5%) и темозоломид (12,5%).

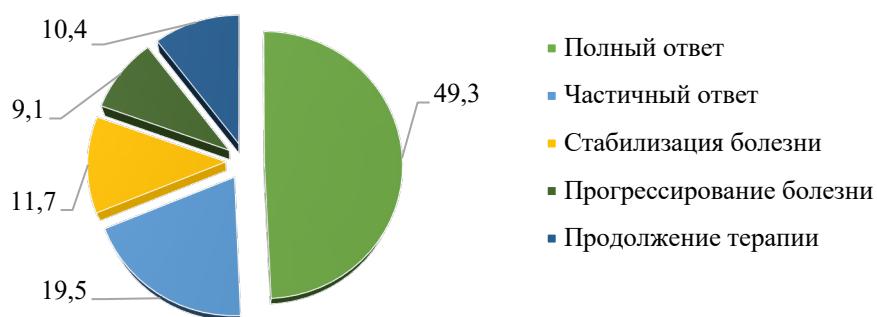


Рисунок 17 - Статус заболевания на момент оценки результатов лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Спектр и частота диагностированных осложнений у пациентов, получавших противоопухолевую терапию 2x и более линий в отношении р/р форм МБ, продемонстрированы на рисунке 18.

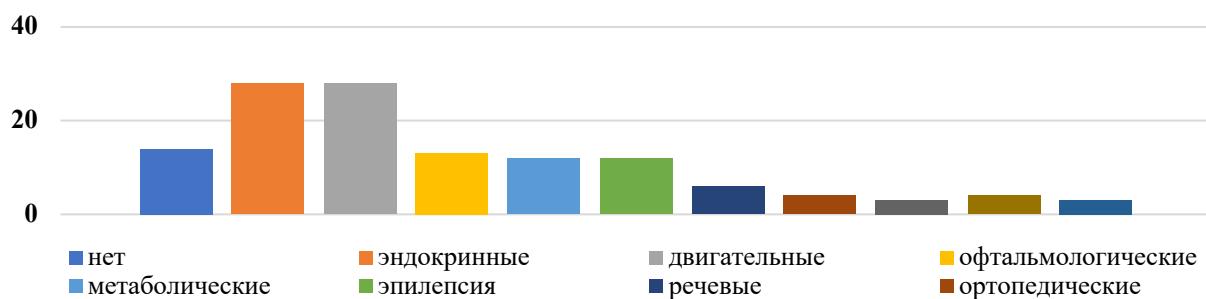


Рисунок 18 - Спектр и частота диагностированных осложнений у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой (n=77)

Важно подчеркнуть, что в 18,2% у пациентов отсутствовали клинически значимые коморбидные состояния на момент выполнения исследования. Это свидетельствует о том, что каждый пятый пациент, перенесший р/р МБ, может иметь удовлетворительный соматический статус, определяя благоприятный прогноз для жизни. Тем не менее, безусловно отмечена высокая

частота (81,8%) различных вариантов отдаленных осложнений, из них - неврологические (85,7%), представленные эпилепсией (15,6%), двигательными нарушениями (36,4%), расстройствами слухового (3,9%) и зрительного анализаторов (16,9%), а также эндокринные (36,4%), включающие различные формы гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Случаи вторичных опухолей в исследуемой когорте составили 2,6%. Не редкими были комбинированные осложнения у одного пациента (71,4%) со значимой вариабельностью по их количеству (1-6 и более). Распределение эндокринных нарушений отражено на рисунке 19. Следует учитывать, что на момент оценки эндокринных нарушений, медиана возраста пациентов составляла 13,7 лет, что определяет вероятность изменения выявленного распределения вариантов осложнений в период взросления ребенка. Ввиду их высокой распространенности очевидно обязательное участие эндокринолога в пожизненном наблюдении данной группы пациентов.



Рисунок 19 - Распространенность и виды функциональных нарушений эндокринной системы у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой (n=28)

Оценка качества жизни была выполнена у 48 пациентов, достигших статуса ПО (n=29; 60,4%), ЧО (n=10; 20,8%) или СБ (n=9; 18,8%) после завершения 2ой или последующих линий терапии. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 9. Большая часть пациентов (n=29; 60,4%) на момент анкетирования достигли статуса ПО после завершения 2ой/последующих линий терапии.

Таблица 9 - Основные характеристики исследуемой когорты пациентов (n=48)

Оцениваемые параметры	Результат
Соотношение по полу (М:Д)	2:1
Возраст на момент первичного диагноза	
Медиана, мес (лет) ± SD	56,5 (4,7) ± 38,7
Размах (min; max)	6; 176
Среднее с 95% ДИ (мес)	53,0 64,2 75,5
Возраст на момент анкетирования	
Медиана, мес (лет) ± SD	132 (11) ± 62,5
Размах (min; max)	48; 312
Среднее с 95% ДИ (мес)	128,0 146 165,0
Демографические характеристики группы сравнения	
М:Д	1,1:1
Среднее (лет) ± SD	10,8 ±4,6
Время наблюдения от момента постановки диагноза	
Медиана, мес (лет)	91 (7,6)
Размах (min; max)	16; 300
Среднее с 95% ДИ (мес)	76,3 93,9 111,0
Группа риска (% высокого риска)	24 (50,0)
Тотальное удаление опухоли (%)	24 (50,0)
ЛТ в первой линии (%)	26 (54,2)
Повторная ЛТ (%)	15 (31,2)
ВДХТ в любой фазе лечения (%)	14 (29,1)
Статус болезни на момент анкетирования (% ПО)	29 (60,4)
Продолжение терапии (%)	6 (12,5)

Медиана возраста на момент анкетирования пациентов составила 11 лет, при этом в силу возраста анкетируемых пациентов респондентами в исследовании являлись родители пациентов (77,1%) или медицинские работники (22,9%), осуществляющий медицинское наблюдение за ребенком. Медиана наблюдения от момента постановки диагноза МБ была 7,6 лет. Ограничением настоящего проспективного исследования является относительная малочисленность исследуемой когорты ввиду редкости изучаемой популяции пациентов, а также высокая вероятность динамических изменений в состоянии детей в течение более длительного периода наблюдения как в сторону улучшения, так и снижения оцениваемого качества жизни, что безусловно требует проведения оценки многократно с включением в стандарты педиатрического наблюдения. Полученные нами данные проспективной оценки качества жизни ($n=48$) в исследуемой когорте подтверждают высокий процент отсутствия ее значимых отклонений почти у половины пациентов. Тем не менее мы смогли выявить и довольно высокую частоту снижения уровня атрибутов здоровья по обеим из используемых систем оценки, которая составила 51,8% (HUI2) и 47,1% (HUI3) с нарушениями легкой (29,9%), умеренной (13%) и тяжелой (4,2%) степени тяжести.

В результате сравнения двух независимых групп (исследуемая когорта и дети с первой группой здоровья) с использованием *U*-критерия Манна-Уитни (таблица 10) получены значимые отличия числа сниженных атрибутов здоровья и их статистически значимые различия средних значений в обеих системах: чем хуже состояние здоровья пациента, тем выше число ограниченных HUI2- и HUI3- атрибутов.

Таблица 10 - Число и средние значения сниженных атрибутов (системы HUI2 и HUI3) в исследуемой когорте больных в сравнении со здоровой популяцией пациентов

Группы сравнения	N всего/ N сниженных (%)	HUI2 (M; SD)	N всего/ N сниженных (%)	HUI3 (M; SD)
Исследуемая когорта	288/149 (51,8)	2,32 (0,53)	384/181 (47,1)	2,67 (0,97)
Первая группа здоровья	2562/375 (14,6)	1,72 (1,14)	3416/382 (11,2)	1,84 (1,3)
U-тест Манна-Уитни	-	<0,001	-	<0,001

Анализ средних значений уровня атрибутов системы HUI2 и HUI3 также был выполнен для исследуемой когорты в зависимости от бремени болезни (стадия, число рецидивов) и объема проведенной терапии (ВДХТ, ЛТ, оперативное лечение). Отмечены статистически значимое негативное влияние фактора проведенной ВДХТ с аутоТГСК на любом из этапов лечения на средние значения атрибутов HUI 3, отражающие состояние зрение и слуха. Так, у пациентов получивших ВДХТ таковые составили 2,14 и 1,50 по сравнению с 1,32 и 1,06 в группе сравнения ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). Интересно отметить, что влияния других факторов как стадия МБ, порядок рецидива, повторные операции и курсы ЛТ статистически значимого влияния не имели.

Также для исследуемой когорты пациентов были определены утилитарные одноатрибутные и мультиатрибутные индексы, соответствующие системам HUI2 и HUI3. С помощью полученных данных выполнена оценка различных функциональных нарушений (отклонений) по изучаемым параметрам (таблица 11).

Таблица 11 - Одно- и мультиатрибутные индексы здоровья по системам HUI2 и HUI3 у исследуемой когорты пациентов ($n=48$)

Индексы здоровья	Среднее значение с 95% ДИ	Медиана (SD)
HUI2		
<i>Ощущение</i>	0,85 (0,78-0,91)	0,87 (0,22)
<i>Подвижность</i>	0,9 (0,78-0,91)	0,92 (0,15)
<i>Когнитивные способности</i>	0,87 (0,85-0,9)	0,86 (0,08)
<i>Самообслуживание</i>	0,87 (0,8-0,94)	1,0 (0,23)

<i>Продолжение таблицы 11</i>		
<i>Эмоции</i>	0,89 (0,85-0,94)	0,86 (0,13)
<i>Боль</i>	0,96 (0,93-0,98)	1,0 (0,07)
<i>Мультиатрибутные</i>	0,78 (0,72-0,83)	0,81 (0,24)
HUI3		
<i>Зрение</i>	0,94 (0,89-0,99)	1,0 (0,16)
<i>Слух</i>	0,97 (0,01-0,94)	1,0 (0,1)
<i>Речь</i>	0,92 (0,86-0,97)	1,0 (0,18)
<i>Способность передвигаться</i>	0,84 (0,7-0,9)	0,83 (0,22)
<i>Мелкая моторика</i>	0,88 (0,82-0,93)	0,88 (0,18)
<i>Эмоции</i>	0,91 (0,9-0,93)	0,91 (0,06)
<i>Боль</i>	0,94 (0,92-0,97)	1,00 (0,07)
<i>Когнитивные способности</i>	0,77 (0,71-0,82)	0,7 (0,18)
<i>Мультиатрибутные</i>	0,6 (0,53-0,68)	0,65 (0,25)

Как видно из таблицы 11 у детей исследуемой когорты в наибольшей степени имелись умеренные (0,70-0,88) и тяжелые (<0,70) нарушения по параметрам «ощущение», «когнитивные способности», «самообслуживание», «способность передвигаться», «мелкая моторика». Мультиатрибутные индексы здоровья были значимо снижены и соответствовали умеренным и тяжелым нарушениям в обеих наблюдаемых системах оценки соответственно. Выполнен сравнительный анализ полученных средних значений одно- и мультиатрибутных индексов здоровья в зависимости от вышеперечисленных факторов риска (стадия, число рецидивов, применение ВДХТ, повторных ЛТ и оперативных вмешательств). Статистически значимые отличия в отношении мультиатрибутных индексов здоровья по системам HUI2 и HUI3 в отношении применения повторной ЛТ ($p=0,020$ и $p=0,026$ соответственно), а также по системе HUI3 в отношении зрения ($p=0,023$) и слуха ($p=0,037$) при применении ВДХТ, что представлено на рисунке 20. Полученные различия оцениваемых индексов здоровья в исследуемой группе свидетельствуют о значимом влиянии таких факторов как применение повторной ЛТ и режимов ВДХТ при лечении МБ.

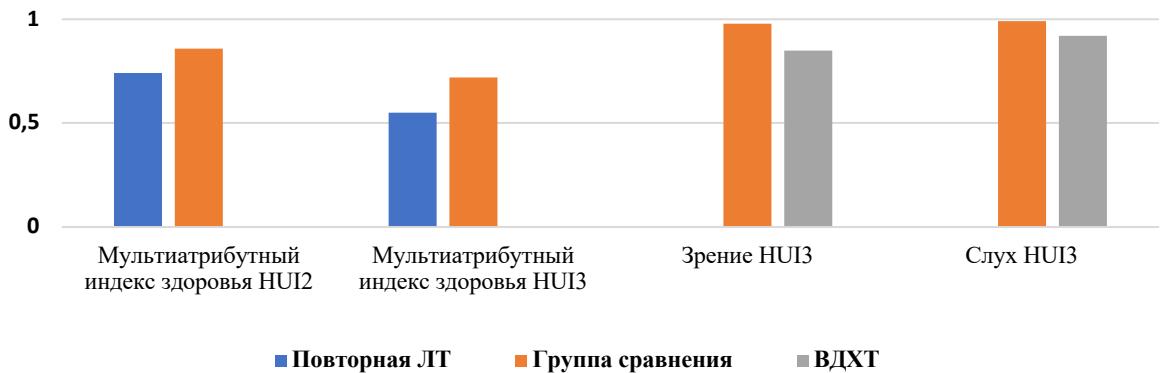


Рисунок 20 - Сравнительные данные показателей атрибутов здоровья по системам HUI2 и HUI3 для статистически значимых факторов

В оригинальном мультицентровом исследовании C. de Medeiros и соавторов ($n=76$), были выявлены противоположные закономерности, где негативными факторами, влияющими на состояние слуха и выраженность болевого синдрома были метастатическая стадия болезни, а также влияние на слух не радикального объема операции. Следует отметить, что группы сравнения в нашей работе и выше цитируемом исследовании не могут быть в полной мере сопоставимы, в первую очередь ввиду различий в объеме проведенной терапии, тем не менее очевидно, что наблюдаемые закономерности являются схожими.

Этапы междисциплинарной курации детей с рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомой на всех этапах оказания помощи

Скрининг медуллобластомы в популяции и мониторинг рецидивов после завершения противоопухолевой терапии

Представленные результаты диссертационного исследования свидетельствуют о необходимости длительного динамического наблюдения пациентов после комплексного лечения МБ, вне зависимости от фазы лечения, на предмет отдаленных последствий терапии и статуса основного заболевания. Следует подчеркнуть, что ребенок с МБ является пациентом с хроническим заболеванием, тем самым очевидно, что основная роль в курении пациентов данной группы должна быть отведена врачу широкого профиля – педиатру с делегированием полномочий длительного мультисистемного мониторинга соматического статуса ребенка, выполнения лабораторной/ инструментальной диагностики с последующим привлечением узконаправленных специалистов к консультированию/ коррекции терапии при наличии показаний. При этом роль педиатра не ограничивается оценкой осложнений со стороны различных органов и систем, но также должна включать и анализ качества жизни ребенка на разных этапах взросления, формирование траектории реабилитационных мероприятий в зависимости от диагностированных функциональных нарушений.

На рисунке 21 представлен алгоритм наблюдения ребенка с МБ на различных этапах оказания помощи с выделением основных аспектов дифференцированного наблюдения врачами педиатром и детским онкологом.

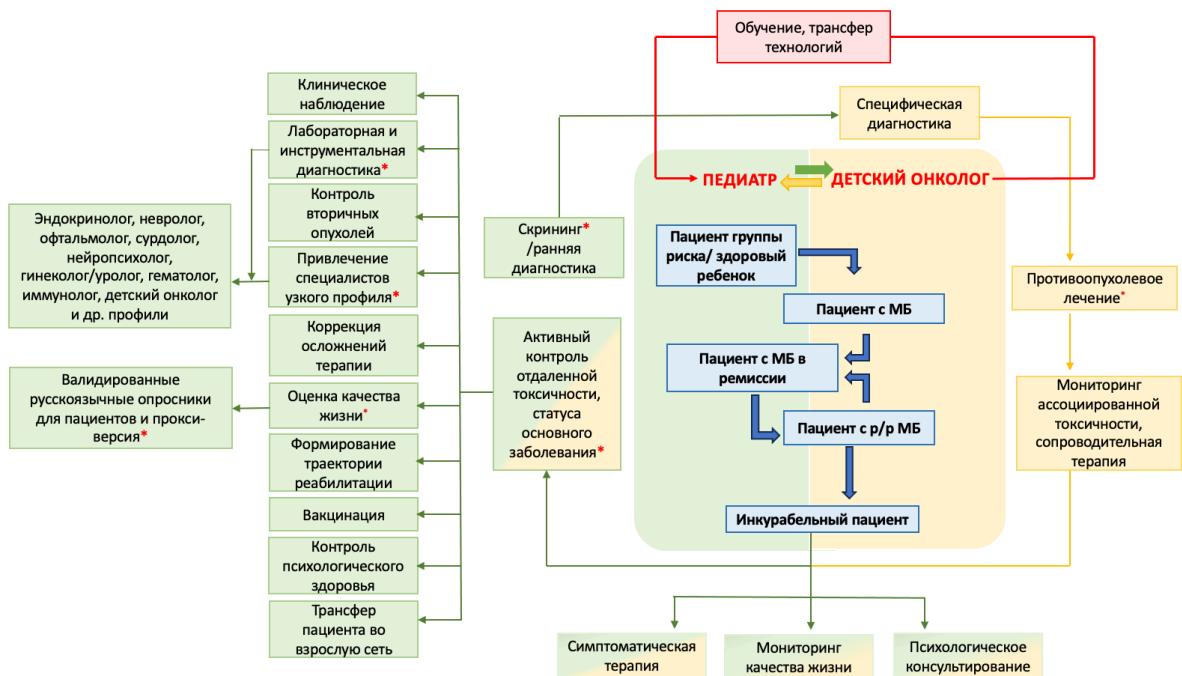


Рисунок 21 - Дифференцированная роль педиатра и детского онколога в курении пациента детского возраста с медуллобластомой на различных этапах оказания помощи

Примечания: *рекомендации, предложенные на основании результатов диссертационного исследования; цветом обозначены зоны ответственности врачей-специалистов: зеленый цвет - врача-педиатра; желтый – врача- детского онколога

Важно подчеркнуть, что крайне важны механизмы трансфера специализированных знаний по детской онкологии врачам педиатрам для наиболее эффективного наблюдения и своевременного реагирования при выявлении отклонений в состоянии здоровья ребенка. В некоторые из этапов нами предложено внесение изменений на основании анализа полученных данных в рамках

представленного исследования, а именно в протоколы скрининга, ранней диагностики первичной МБ и рецидивов с применением визуализирующих методов исследования, программ противорецидивного лечения МБ, обоснованы показания к мультидисциплинарному участию, а также необходимость оценки качества жизни на всех этапах взросления ребенка.

Ключевыми направлениями являются активное наблюдение, маршрутизация, междисциплинарность, а зонами ответственности – контроль исходов, отсутствие осложнений и их курабельность. Принимая во внимание полученные результаты исследования, в частности выявленные особенности МБ в аспектах клинического течения, сроков рецидивирования, факторов риска, определяющих агрессивное течение заболевания, разработан алгоритм педиатрического наблюдения пациентов как с целью раннего скрининга МБ при наличии СПОЗ (рисунок 22), так и динамического мониторинга прогрессирования и/ или рецидивов заболевания после завершения первой линии ПХТ (рисунок 23). Следует отметить, что особенностью разработанных рекомендаций является персонализированный подход к применению диагностических методов визуализации с целью их своевременного и рационального использования.



Рисунок 22 - Алгоритмы скрининга и ранней диагностики медуллобластомы у пациентов в общей популяции и при наличии синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям

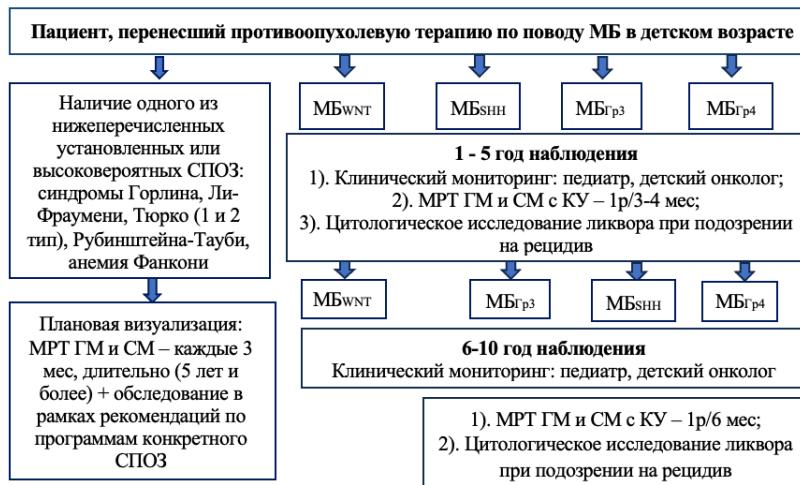


Рисунок 23 - Алгоритмы мониторинга рецидивов и прогрессии медуллобластомы у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте

Представленные алгоритмы на рисунках 22 и 23 отражают необходимость выполнения скрининга новообразований ЦНС, в частности МБ, у пациентов с установленным или высоковероятным СПОЗ из вышеперечисленных, в плановом порядке, а также выполнение

нейровизуализации в ускоренном порядке в случае появления клинической симптоматики. Длительность наблюдения и необходимость проведения нейровизуализации в период после завершения противоопухолевой терапии первой линии должна определяться рисками развития рецидива заболевания, принимая во внимание молекулярную группу МБ.

Выбор тактики противоопухолевой терапии при рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластоме

На основании полученных результатов исследования об эффективности противорецидивной ХТ и локальных методах контроля, включающих хирургическое вмешательство и ЛТ, а также рисках ранней и отдаленной токсичности, разработан алгоритм выбора противоопухолевой терапии второй линии при р/р МБ, представленный на рисунке 24.

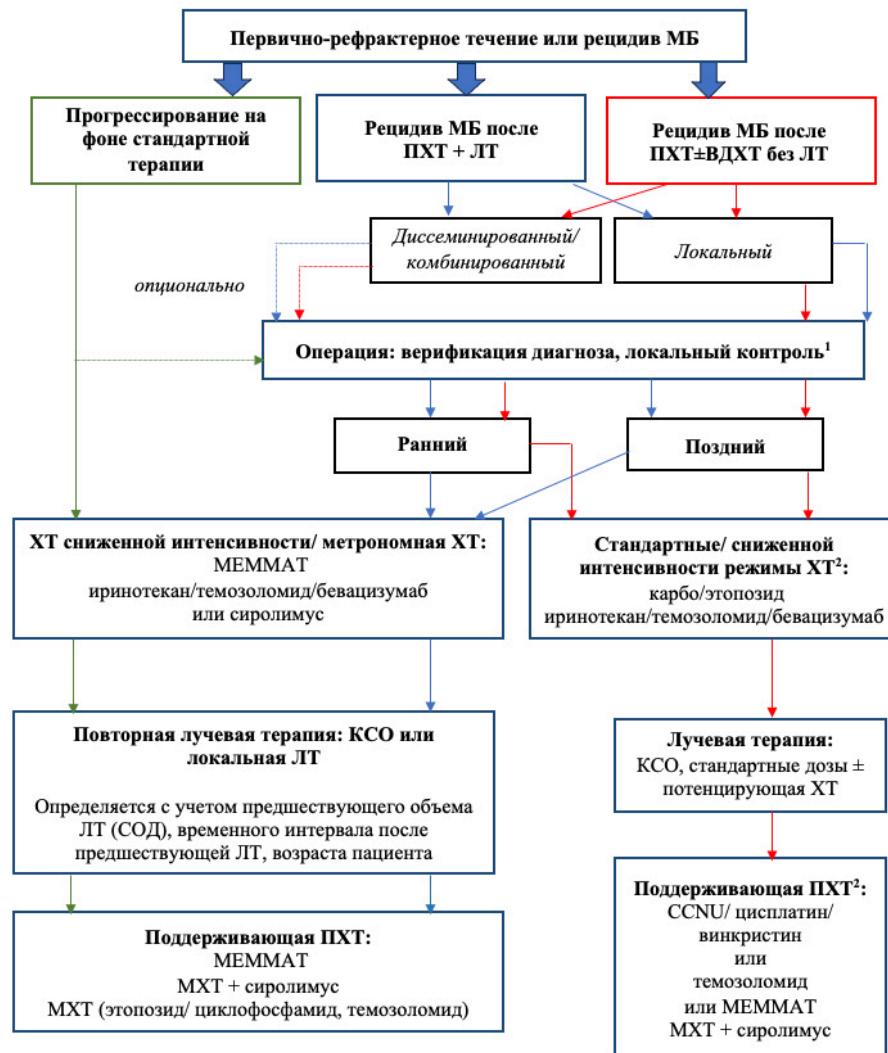


Рисунок 24 - Алгоритмы выбора противоопухолевой терапии второй линии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Примечания: ¹учет рисков неврологических осложнений; ²с учетом переносимости (гематологическая токсичность, инфекционные осложнения)

Как было ранее отмечено, применение менее интенсивных режимов ХТ является методом выбора у пациентов с р/р МБ. Использование повторной операции в качестве лечебной опции не продемонстрировало статистически значимой эффективности, ввиду чего остается опциональной и может быть рекомендовано с диагностической целью. Успешность применения ЛТ, в первую

очередь в объеме КСО, даже при повторном использовании, определяет необходимость ее включения в режимы противорецидивной терапии.

Возможности управления токсичностью при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме

В соответствии с данными проведенного исследования по эффективности и токсичности используемых опций противорецидивной терапии МБ, а также результатами оценки отдаленной токсичности излеченных пациентов и качества их жизни, очевидно, что ключевыми аспектами снижения рисков ранних токсических осложнений будет являться редукция интенсивности режимов ХТ. В проведенном ретроспективном анализе было продемонстрировано, что применение ХТ с эскалацией доз (ВДХТ) имеет равнозначный эффект на исходы заболевания, тем не менее негативно влияет на состояние слуха и зрения. Кроме того, высокая частота ассоциированной ранней токсичности интенсивной ХТ в виде глубокой аплазии кроветворения и инфекционных осложнений определяет нецелесообразность их использования. Несмотря на то, что применение ЛТ, особенно повторных курсов КСО, имеет высокую степень сопряженной токсичности и негативное влияние на качество жизни, таковая остается ключевым методом первичного и противорецидивного лечения МБ. Отказ от ее применения будет сопряжен со снижением показателей выживаемости.

Стратификация рисков рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы

Полученные в ходе исследования данные, свидетельствующие о наличии прогностически значимых факторов прогноза при р/р МБ, были использованы для разработки системы стратификации пациентов на группы риска. Представленная в таблице 12 стратификация может быть использована для прогнозирования исходов р/р МБ и показанием к возможной интенсификации противоопухолевой терапии, а также лежать в основе последующих рандомизированных исследований по противорецидивной терапии.

Таблица 12 - Стратифицирующие факторы рисков рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы

Стандартный риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Спорадический вариант МБ ✓ Локальный рецидив ✓ Классический/десмопластический вариант МБ ✓ Поздний рецидив МБ (>18 мес.) ✓ Отсутствие ЛТ в первой линии 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Наличие СПОЗ HR=2,56 [1,01; 6,51]; $p=0,05$ ✓ Анапластический вариант МБ ✓ HR=1,74 [1,07; 2,85]; $p=0,03$ ✓ Амплификация MYC HR=4,74 [2,29; 9,82]; $p<0,001$ ✓ Ранний (<18 мес.) рецидив МБ HR=2,14 [1,49; 3,06]; $p=0,002$ ✓ Лучевая терапия в 1ой линии HR=2,47 [1,51; 4,06]; $p<0,001$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши данные продемонстрировали существующие особенности течения и оказания помощи такой сложной категории пациентов, как дети с рефрактерной/рецидивирующей МБ. Проведение множественных курсов ПХТ, повторных этапов хирургического вмешательства и лучевого лечения с участием многопрофильной команды специалистов, позволяет достигать увеличения продолжительности жизни, а в ряде случаев полного излечения пациентов. При этом, несмотря на развитие многочисленных отдаленных эффектов противоопухолевой терапии,

пациенты имеют относительно сохранное качество жизни. Очевидно, что лишь инициальное прогнозирование исходов болезни с прицельной оценкой всех факторов, определяющих как ожидаемую выживаемость, так и качество жизни излеченных пациентов, сможет позволить в дальнейшем персонифицировать программы лечения. Пристальный динамический мониторинг, создание налаженной маршрутизации, адекватная диагностика и оценка качества жизни на каждом из этапов оказания медицинской помощи, а также применение современных методов противоопухолевой терапии с управлением ассоциированной токсичностью, являются ключевыми факторами улучшения результатов лечения данной когорты пациентов.

На основании полученных в нашем исследовании данных, была существенно изменена концепция подходов к оказанию помощи детям с медуллобластомой. Ключевыми позициями, которые следует еще раз выделить в качестве новых и представляющих клинический интерес для врачей общей практики и обосновывающие предлагаемые в рамках диссертационного исследования практические рекомендации, являются (1) возможность достижения довольно высокого уровня беспрогрессивной и общей выживаемости (более 5 лет) пациентов с рефрактерными/рецидивирующими случаями заболевания, достигающих 11% и 45% соответственно; (2) относительно высокий уровень пациентов (18%) с отсутствием клинически значимой коморбидности после перенесенной противоопухолевой терапии; (3) сохраненное качество жизни на основании субъективной оценки у большей части (82,8%) излеченных пациентов.

Основными составляющими новых подходов к указанной группе пациентов должны стать маршрутизация на разных этапах, междисциплинарность, расширение знаний врачей разных специальностей, трансфер информационного контента. Крайне важным является междисциплинарное оказание помощи с расширением круга специалистов, вовлеченных в основные и вспомогательные этапы оказания медицинской помощи. Очевидно, что основным врачом для пациентов с медуллобластомой был и остается специалист – детский онколог. Однако, учитывая вышеизложенные характеристики пациентов с рефрактерными/рецидивирующими случаями, неоспоримым является факт потребности наблюдения пролеченных пациентов на амбулаторном и стационарном этапах врачом общей практики – педиатром. Причинами недостаточной вовлеченности врачей общего профиля в оказание помощи пациентам данной группы, являлось крайне пессимистическое представление о течении заболевания, определяя паллиативный статус этих больных. Однако, в настоящее время, как демонстрируют наши и литературные данные, количество пациентов, излеченных от медуллобластомы, в том числе в случаях рефрактерного/рецидивирующего течения, будет возрастать, в связи с чем предлагается существенно увеличить вовлеченность педиатра в диспансеризацию данной группы детей. Первым шагом в данном направлении считается целесообразным расширение знаний педиатров в данной области для чего следует разработать образовательные междисциплинарные программы. Очевидно, что на этапах маршрутизации потребуется консультативная помощь врачей специализированных профилей, однако учитывая понятные особенности заболевания, представляется нужным разработать в определенной степени иерархические подходы к выработке тактики на соответствующих этапах, при этом тьюторскую роль отвести врачу более широкой специализации и несущему общую медицинскую ответственность за здоровье детского населения, а именно врачу-педиатру. Осведомленный педиатр сможет эффективно руководить этапами медицинской помощи в части своей зоны ответственности, а именно контролем за общесоматическим статусом, процессами ранее назначенней терапии осложнений, своевременным привлечением соответствующих консультантов, определением возможности и готовности пациента к реабилитации, а также наблюдением за психологическим и социальным статусом. В то же время врач-детский онколог в части зоны своей ответственности, обеспечивает этапы, касающиеся специфической диагностики, противоопухолевой терапии, курации ранних ассоциированных осложнений, а также представление рекомендаций и перевод пациента на амбулаторный этап наблюдения после завершения терапии.

Внедрение инновационных технологий в существующие схемы оказания помощи при ранее инкурабельных формах онкологических заболеваний, к которым относится рефрактерная/рецидивирующяя МБ, способно позитивно влиять не только на улучшение исходов в целом для каждого конкретного пациента, но и на демографические показатели в части вклада в увеличение продолжительности жизни и снижения затратности медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. Демографическими особенностями медуллобластомы являются преобладание случаев заболевания у лиц мужского пола: соотношение полов в исследуемой когорте по сравнению с популяционным составило 1,9 VS 1,05 ($p=1,3*10^{-6}$). Из статистически значимых анамнестических факторов неблагоприятного течения заболевания является наличие наследственных синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, ассоциированные с герминальными патогенными вариантами генов *TP53*, *PTCH1*, *MSH6*, *KMT2D* ($HR=2,15$, $p=0,005$).
2. Клиническая картина медуллобластомы у пациентов детского возраста в период манифестации ассоциирована с высокой частотой симптоматических форм заболевания (99%), при этом доминирующими вариантами являются гидроцефалия (91%) с сопутствующей общемозговой симптоматикой по сравнению со случаями прогрессирования или рецидива (12%), $p=10^{-55}$. Преобладающая доля случаев бессимптомного течения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы определяет высокую диагностическую ценность методов плановой визуализации в рамках программ мониторинга на фоне и после завершения противоопухолевой терапии. Клинически значимой особенностью рефрактерных/рецидивирующих медуллобластом, является доминирование диссеминированных форм болезни по сравнению с первой активной фазой ($p=0,001$), при этом не исключаются случаи локальных форм рецидива медуллобластомы после предшествующей метастатической стадии, которые в исследуемой когорте составили 11,4%.
3. Молекулярно-генетические особенности медуллобластомы, включая молекулярную группу и наличие соматических генетических мутаций (*MYCN*, *MYC*, *TP53*), являются ключевыми факторами, определяющими паттерны течения заболевания в дебюте и в случаях продолженного роста/рецидива, включая возрастные характеристики ($p=10^{-5}$), локализацию первичной опухоли ($p=10^{-14}$), вероятность метастатического распространения ($p=10^{-6}$), сроки развития прогрессии/рецидива ($p=10^{-4}$). Феномен молекулярно-генетической нестабильности является редким событием, вероятность которого в исследуемой когорте составила 0,002%.
4. Высокие риски раннего прогрессирования/рецидива медуллобластомы сопряжены с анапластическим гистологическим вариантом опухоли ($HR=2,71$, $p<0,001$), присутствием амплификации гена *MYC* ($HR=2,56$, $p=0,004$). Использование лучевой терапии в первой линии противоопухолевого лечения способствует увеличению продолжительности периода без прогрессирования ($HR=0,35$, $p<0,001$).
5. Рецидивы и рефрактерные случаи медуллобластомы являются потенциально курабельными состояниями в случаях применения противоопухолевой терапии второй и последующих линий, при этом показатели 5ти летней выживаемости без прогрессии и общей выживаемости в исследуемой когорте составили 11,9% [95%ДИ 8,4;16,9] и 45,6% [95%ДИ 39,5;52,7]. При проведении многопараметрического анализа, факторами, ухудшающими выживаемость без прогрессии во всей группе пациентов, были анапластический вариант медуллобластомы ($HR=1,74$, $p=0,03$), амплификация гена *MYC* ($HR=2,59$, $p=0,007$), использование лучевой терапии в первой линии лечения ($HR=1,59$, $p=0,01$). Благоприятное влияние на выживаемость без прогрессии и общую выживаемость оказали локальный рецидив медуллобластомы ($HR=0,58$, $p<0,001$), применение лучевой терапии ($HR=0,49$, $p<0,001$) и достижение полного ответа на фоне лечения ($HR=0,27$, $p<0,001$).
6. Эффективность интенсивных и метрономных режимов химиотерапии при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме имела равнозначную эффективность в

отношении выживаемости без прогрессии и общей выживаемости ($p=0,71$ и $p=0,83$ соответственно), при этом частота и степень тяжести гематологической токсичности, а также инфекционных осложнений, была статистически значимо меньше в группе, получавших метрономную химиотерапию ($p=4,5*10^{-16}$). В случаях применения высокодозной химиотерапии у детей с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой преимуществ в отношении показателей выживаемости без прогрессии и общей выживаемости не выявлено.

7. Повторное хирургическое вмешательство вне зависимости от выполненного объема, не улучшало показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости в исследуемой когорте пациентов ($p=0,46$ и $p=0,52$ соответственно). При однофакторном анализе рисков тотальное/субтотальное удаление опухоли также продемонстрировало отсутствие статистической значимости для выживаемости без прогрессии ($HR=0,79$, $p=0,14$) и ОВ ($HR=0,72$, $p=0,08$).

8. Лучевая терапия для пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой, вне зависимости от сроков и объема ее проведения, является фактором, улучшающим прогноз по заболеванию с высокой статистической значимостью в отношении выживаемости без прогрессии ($HR=0,49$, $p<0,001$) и общей выживаемости ($HR=0,27$, $p<0,01$), но, наибольшую эффективность в рецидиве демонстрируют первичная лучевая терапия ($p<0,0001$) и краиноспинальное облучение ($p<0,0001$).

9. Показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости в исследуемой когорте строго коррелируют с глубиной ответа на противорецидивную терапию, при этом в случаях достижения полного и частичного ответа были зарегистрированы наиболее продолжительные периоды выживаемости без прогрессии с медианой 33 (16,0-53,0) мес. и 16 (10,0-24,0) мес. соответственно ($p < 0,001$).

10. У 18% пациентов исследуемой когорты, получивших две и более линий продемонстрировано отсутствие клинически значимой коморбидности. Однако, противоопухолевая терапия при медуллобластоме сопряжена с высокими рисками вариабельной отдаленной токсичности с наибольшей частотой развития комбинированных осложнений (71,4%), и, в том числе, эндокринных/метаболических (52%), двигательных (36,4%) и офтальмологических (16,9%) нарушений.

11. Качество жизни пациентов, достигших второй и/или последующей ремиссии при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме в большом проценте случаев (82,8%) демонстрирует удовлетворительные показатели. Тем не менее имело место статистически значимое снижение средних значений атрибутов состояния здоровья по системам HUI2 и HUI3 по сравнению со здоровой популяцией ($p<0,001$). Наиболее уязвимыми атрибутами состояния здоровья в исследуемой когорте были «ощущение», «когнитивные способности», «самообслуживание», «способность передвигаться» и «мелкая моторика» с умеренной (0,70-0,88) и тяжелой (<0,70) степенью нарушений. Снижение мультиатрибутных индексов здоровья по системам HUI2 и HUI3 статистически значимо было ассоциировано с применением повторной лучевой терапии ($p=0,02$ и $p=0,03$), а также зрения ($p=0,02$) и слуха ($p=0,03$) при использовании высокодозной химиотерапии по системе HUI3. Полученные данные свидетельствуют о наличии нарушений функционального состояния, собственного восприятия и социальных возможностей, после перенесенной противоопухолевой терапии по поводу рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с медуллобластомой требуют длительного наблюдения педиатром, детским онкологом после завершения противоопухолевой терапии, с выполнением комплекса диагностических обследований, включая магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга с контрастным усилением, с целью мониторинга статуса основного заболевания и отдаленных эффектов лечения. Предложенный диагностический алгоритм может быть использован врачами -педиатрами, детскими онкологами при планировании объема обследования пациентов.

2. Разработанная стратификация рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы на группы риска основана на использовании клинических, гистологических, молекулярно-генетических факторов, а также объема противоопухолевой терапии первой линии, определяя прогноз для выживаемости указанной когорты пациентов и рекомендована к использованию в рутинной практике врача педиатра и детского онколога.

3. Управляемыми факторами снижения ранней токсичности противорецидивной химиотерапии является редукция ее интенсивности. Продемонстрированная сопоставимая эффективность и меньшая ассоциированная ранняя токсичность не интенсивных режимов химиотерапии у детей с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой вне зависимости от группы риска, определяет необходимость их включения в стандарты противорецидивной терапии медуллобластомы. Высокая токсичность высокодозной химиотерапии и отсутствие преимуществ ее использования в отношении показателей выживаемости без прогрессии и общей выживаемости, свидетельствует о нецелесообразности ее применения у данной когорты пациентов.

4. Представленные в работе данные подтверждают высокое значение метода лучевой терапии в отношении локального контроля при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы и указывают на необходимость ее использования в любом объеме в комбинации с циторедуктивной химиотерапии. Наиболее эффективным является применение краиноспинальное облучение, тем нее менее таковое сопряжено с наиболее высокими рисками отдаленной токсичности, особенно в случаях повторного применения, что следует учитывать при планировании объема лечения в индивидуальном порядке.

5. Противоопухолевая терапия рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы ассоциирована с развитием мультисистемной отдаленной токсичности, что требует участия мультидисциплинарной команды специалистов на всех этапах оказания медицинской помощи указанной когорте пациентов. Пациентам рекомендовано комплексное обследование, включая оценку эндокринной системы, слуховой и зрительной функций, ортопедических изменений и других в зависимости от индивидуальных показаний.

6. Выполнение оценки качества жизни пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы, с использованием опросника HU1/2, с учетом его информативности и просты использования, рекомендовано на всех этапах диспансеризации с целью выявления имеющихся функциональных нарушений и подбора индивидуальных программ реабилитационных мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Наиболее перспективным направлением для получения новых клинических и научных данных является проведение проспективных рандомизированных многоцентровых когортных исследований с дальнейшим изучением подходов терапии, продемонстрировавших свою наибольшую эффективность в настоящем исследовании, а именно комбинированных режимов химиотерапии сниженной интенсивности и лучевой терапии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой. Очевидно, что на сегодняшний день все еще не представляется возможным отказаться от применения повторного облучения, оказывающего негативный вклад в последующее качество жизни излеченных пациентов, что актуализирует вопросы поиска новых методов лечения. В частности, одним из ключевых направлений является поиск мишени для таргетной терапии как с целью повышения выживаемости пациентов в группах неблагоприятного прогноза, так и снижения ранней лекарственно-индукционной токсичности и отдаленной коморбидности. Высокая вариабельность частоты и тяжести осложнений у выживших пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой, определяет необходимость разработки методов их индивидуального прогнозирования с определением возможности применения профилактики их развития, в основе которых могут лежать фармакогенетические исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бурмистрова А.В. Пинеобластома: имплантационное метастазирование по ходу вентрикулоперитонеальной системы в полость малого таза/ Диникина Ю.В., Гальковский Б.Э., Дон О.А., Ким А.В., Хачатрян В.А./ Нейрохирургия и неврология детского возраста. Т.3, №57. - Санкт-Петербург. - 2018г.- С. 20-27.
2. Диникина Ю.В. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности / Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонюк Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б./ Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.5, №2. – Москва. – 2018г. – С. 11-18.
3. Белогурова М.Б. Возможности применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона у девочек пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями/ Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Лисянская А.С., Тапильская Н.И., Радулеску Г.Г., Викторович Т.Д., Шац Л.И., Чавецова Э.Д./ Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.2, №4. – Москва. – 2015г. – С. 34-41.
4. Диникина Ю.В. Инвазивный аспергиллез у детей и подростков с солидными опухолями: описание клинических случаев и анализ регистра больных/ Диникина Ю.В., Шадрикова О.В., Белогурова М.Б., Мелехина Ю.Э., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Бойченко Э.Г., Кулева С.А., Колбин А.С., Климко Н.Н./ Онкогематология. Т.14, №1. – Москва. – 2019г. – С. 40-48.
5. Евсютина Е.П. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей/ Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Педиатр. Т.10, №2. – Санкт-Петербург. – 2019г. – С. 89-98.
6. Диникина Ю.В. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа/ Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Говоров И.Е., Гамзатова З.Х., Первунина Т.М., Комличенко Э.В./ Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.6, №3. – Санкт-Петербург. – 2019г. – С. 59-67.
7. Смирнова А.Ю. Клинический случай хронического диссеминированного кандидоза у пациентки с рецидивом герминогенной опухоли центральной нервной системы/ Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Шадрикова О.В., Загородникова К.А., Белогурова М.Б., Климко Н.Н./ Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.6, №S1. – Санкт-Петербург. – 2019г. – С. 115.
8. Тошина Ю.К. Анализ инфекционных осложнений у детей с онкогематологическими заболеваниями: данные одного центра. Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Егоров А.С., Червонюк Ю.Е., Засульская А.А., Терешина А.А., Федулова Е.Е., Кириченко М.М., Белогурова М.Б. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.6, №S1. – Москва. – 2019г. – С. 118.
9. Егоров А.С. Вторичная посттрансфузионная перегрузка железом у детей раннего возраста со злокачественными новообразованиями центральной нервной системы/ Егоров А.С., Диникина Ю.В., Засульская А.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Червонюк Ю.Е., Чернова С.И., Белогурова М.Б./ Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов I объединенного конгресса НОДГО и РОДО, 23-25 ноября 2020г. – Москва. – 2020г. – С. 178
10. Евсютина Е.П. Экстракорпоральная мембранные оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме у ребенка с опухолью центральной нервной системы. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Федулова Е.Е., Терешина А.А., Кириченко М.М., Морозов К.А., Горелов И.И., Латыпов А.К., Меньшугин И.Н., Белогурова М.Б., Мазурок В.А./ Онкогематология. Т.16, №2. – Санкт-Петербург. – 2021г. – С. 81-85.
11. Моргачева Д.А. Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями/ Моргачева Д.А., Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б./ Онкогематология. Т.16, №2. – Санкт-Петербург. – 2021г. – С. 86-93.
12. Горлова Л.А. Динамика эпилептического синдрома и когнитивно-поведенческих особенностей у детей с нейрональными и смешанными нейронально-gliальными опухолями головного мозга в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах/ Горлова Л.А., Шмелева

- О.О., Федоров Е.В., Ким А.В., **Диникина Ю.В.**, Хачатрян В.А., Самочерных К.А./*Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* Т.13, №4. -Санкт-Петербург. – 2021г. – С. 339-348.
13. **Диникина Ю.В.** Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы/ **Диникина Ю.В.**, Белогурова М.Б./ *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* Т.8, №4. – Москва. – 2021г. – С. 71-80.
14. **Масчан М.А.** Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015-2018гг./ **Масчан М.А.**, Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благонравова О.Л., Долгополов И.С., Субботина Н.Н., Вахонина Л.В., Фечина Л.Г., Менткевич Г.Л., Паина О.В., Геворгян А.Г., Быкова Т.А., **Диникина Ю.В.**, Субора А.Ю., Бронин Г.О., Алянский А.Л., Новичкова Г.А., **Масчан А.А.**, Зубаровская Л.С. //*Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* Т.19, №2. – Москва. - 2020г. – С. 22-29.
15. **Диникина Ю.В.** Диагностическое значение прокальцитонаина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы/ **Диникина Ю.В.**, Тошина Ю.К., Белогурова М.Б./ *Онкогематология.* Т.15, №1. – Москва. - 2021г. – С. 65-72.
16. **Диникина Ю.В.** Опыт применения интенсивных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями группы высокого риска/ **Диникина Ю.В.**, Моргачева Д.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Лапаева С.И., Егоров А.С., Терешина А.С., Белогурова М.Б./ *Российский журнал персонализированной медицины.* Т.2, №1. – Санкт-Петербург. – 2022г. – С. 104-116.
17. **Диникина Ю.В.** Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста/ **Диникина Ю.В.**, Белогурова М.Б./ *Российский журнал персонализированной медицины.* Т.2, №4. – Санкт-Петербург. – 2022г. – С. 77-90.
18. **Смирнова А.Ю.** Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных/ **Смирнова А.Ю.**, Радулеску Г.Г., Воробьев Н.А., Безъязычная И.В., мартынова Н.И., Моргачева Д.А., Белогурова М.Б., **Диникина Ю.В.**// *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* Т.9, №4.- Москва. -2022г. – С.11-26.
19. **Диникина Ю.В.** Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы у детей: обзор литературы/ **Диникина Ю.В.**, Желудкова О.Г., Белогурова М.Б., Спельников Д.М., Осипов Н.Н., Никитина И.Л./ *Современная онкология.* Т.25, №4. – Москва. -2023г. – С. 454-465.
20. **Диникина Ю.В.** Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии/ **Диникина Ю.В.**, Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л./ *Лечащий врач.* Т. 26, №2. – Москва. – 2023г. – С.50-56.
21. **Диникина Ю.В.** Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах опухолей ЦНС: актуальные вопросы и эффективность/ **Диникина Ю.В.**// *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* Т.102, №3. – Москва. – 2023г. - С. 137-144.
22. **Диникина Ю.В.** Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии/ **Диникина Ю.В.**, Имянитов Е.Н., Суспицын Е.Н., Желудкова О.Г., Никитина И.Л., Белогурова М.Б./ *Медицинский совет.* Т.17, №22. – Москва. – 2023г. – С. 122-128.
23. **Рыжова М.В.** Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии/ **Рыжова М.В.**, Ольхова Л.В., Шишкина Л.В., Голанов А.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Белогурова М.Б., **Диникина Ю.В.**, Забродская Ю.М., Григоренко В.А., Друй А.Е., Папуша Л.И.// *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* Т.10, №2.- Москва. -2023г. – С.71-76.
24. **Желудкова О.Г.** Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей/ **Желудкова О.Г.**, Ольхова Л.В., Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горелышев С.К., Голанов А.В., Трунин Ю.Ю., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Бойко К.Ф., Левашов А.С., Полушкина О.Б., Корнеев Д.Ю., Постникова Т.В., Бородина И.Д., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Горбатых С.В., Озеров С.С., Скоробогатова Е.В., Инюшкина Е.В., Попов В.Е., Мушинская М.В., Коваленко С.Г., Погорелов Д.Н., Юдина Н.Б., Зайчиков А.Н., Байрамгулов Р.Р., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Мацеха Е.П., Цыренова Н.В., Гришина Е.Н., Борисова М.В., Матыцын А.Ф., Федорова Т.Б., **Диникина Ю.В.**, Мартыненко В.В., Шапочкин А.П., Юнусова И.М., Митрофанов В.А.,

- Румянцев А.А., Фисюн И.В., Тимофеева В.Н., Шамин А.В., Марковский А.М., Быкова Г.В., Попова Н.А., Кочукова Н.В., Останина Е.А., Пшеничникова А.А./*Российский журнал детской гематологии и онкологии.* Т.10, №3.- Москва. -2023г. – С.22-40.
25. Диникина Ю.В. Метрономная химиотерапия в комбинации с ингибиторами mTOR при рецидивирующих и рефрактерных формах опухолей ЦНС/ Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Червонюк, Ю.Е., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б./*Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов I Объединенного Конгресса НОДГО и РОДО - Москва. -2020г. – С.60-61.*
26. Тошина Ю.К. Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай/ Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В./*Вопросы онкологии.* Т.70, №2. – Санкт-Петербург. – 2024г. – С.390-396.
27. Диникина Ю.В. Метрономная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему/ Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Корнеев Д.Ю., Белогурова М.Б./*Современная онкология.* Т. 26, №2. – Москва. – 2024г. - С.238-246.
28. Лапаева С.И. Клиническое значение реактивации герпесвирусных инфекций у детей с онкологическими заболеваниями/ Лапаева С.И., Тошина Ю.К., Диникина Ю.В./*Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* Т.103, №3. – Москва. – 2024г. – С. 31-41.
29. Диникина Ю.В. Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке/ Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г., Леонова И.А., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Косенкова Т.В./*Медицинский совет.* Т.18, №11. – Москва. – 2024г. – С. 275-284.
30. Диникина Ю.В. Аспекты диагностики эмбриональных опухолей центральной нервной системы у детей: что должен знать детский врач? / Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Осипов Н.Н., Спельников Д.М., Моргачева Д.А., Желудкова О.Г., Белогурова М.Б., Никитина И.Л./*Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* Т. 226, №6. – Москва. – 2024г. – С. 47-56.
31. Диникина Ю.В. Наследственный TP53-ассоциированный опухолевый синдром и медуллобластома у детей: вопросы диагностики и скрининга/ Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Майзенгер П.А., Никитина И.Л., Безъязычная И.В., Радулеску Г.Г., Леонова И.А., Косенкова Т.В., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Белогурова М.Б./*Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* Т. 23, №3. – Москва. – 2024г. – С. 91-101.
32. Диникина Ю.В. Особенности педиатрического наблюдения детей с медуллобластомой (учебное пособие)/ Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г. – Санкт-Петербург: «Печатный Цех». 2024г. – 49с.
33. Диникина Ю.В. Оценка качества жизни пациентов с анамнезом медуллобластомы в детском возрасте/ Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г, Черников В.В., Винярская И.В., Белогурова М.Б./*Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов V конгресса РОДОГ, 21-23 ноября 2024г. – Москва. – 2024г. – С. 178.*
34. Morgacheva D. Case report: primary leptomeningeal medulloblastoma in a child: clinical case report and literature review/ Morgacheva D., Daks A., Smirnova A., Kim A., Ryzhkova D., Mitrofanova L., Staliarova A., Omelina E., Pindyurin A., Fedorova O., Shuvalov O., Petukhov A., **Dinikina Yu.**// *Frontiers in Pediatrics.* V. 10 - 2022.
35. Lygina E. Effectiveness of metronomic chemotherapy in a child with medulloblastoma: a case report/ Lygina E., Morgacheva D., Khadela A., Postwala H., Shah Ye., **Dinikina Yu.**// *Oncology letters.* V.25, №5. - 2023- P. 194
36. Skitchenko R. Case report: somatic mutations in microtubule dynamics-associated genes in patients with WNT-medulloblastoma tumors/ Skitchenko R., **Dinikina Yu.**, Smirnov S., Krapivin M., Smirnova A., Morgacheva D., Artomov M.// *Frontiers in Oncology.* V.12. -2023.
37. Skitchenko RK. A case study of variant calling pipeline selection effect on the molecular diagnostics outcome/ Skitchenko RK, Smirnov S, Krapivin MI, Smirnova A, Morgacheva D, Artomov M, Loboda A, **Dinikina Y.**// *Frontiers in Oncology- Pediatric Oncology.* V. – 2024.
38. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623185 Российской Федерации. Рецидивирующие и рефрактерные формы медуллобластом у детей : № 2024622846 : заявл. 04.07.2024 : опубл. 18.07.2024 / Ю. В. Диникина, О. Г. Желудкова, Е. С. Лыгина [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN HNLWVS.

39. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621501 Российской Федерации. Эмбриональные опухоли ЦНС у детей: № 2023621160: заявл. 27.04.2023: опубл. 15.05.2023 / Ю. В. Диникина, Д. А. Моргачева, А. Ю. Смирнова, С. В. Смирнов ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN AZRRRF.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМБ МБ – анапластическая медуллобластома
 аутоTGCK – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 БПВ – выживаемость без прогрессирования
 БПВ₂ - выживаемость без прогрессирования после противорецидивной терапии
 В/в – внутривенно
 ВДХТ – высокодозная химиотерапия
 ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование
 ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
 ГМ – головной мозг
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
 Д – девочки
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЗНО – злокачественное новообразование
 И/в – интравентрикулярно
 И/т – интрапекально
 Карбо/ВП – карбоплатин/ вепезид
 КСО – краниоспинальное облучение
 ЛО – локальное облучение
 ЛТ – лучевая терапия
 М – мальчики
 МБ – медуллобластома
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МХТ – метрономная химиотерапия
 НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр
 НЦЗД РАМН – Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Российской академии медицинских наук
 ОВ – общая выживаемость
 ПБ – прогрессирование болезни
 ПХТ – полихимиотерапия
 ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография
 р/р МБ – рецидивирующая/ рефрактерная медуллобластома
 РФ – Российская Федерация
 СБ – стабилизация болезни
 СМ – спинной мозг
 СОД – суммарная очаговая доза
 СПОЗ – синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям
 СТГ – соматотропный гормон
 ТТ – таргетная терапия
 ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение
 ФДГ – фтордезоксиглюкоза
 ХТ – химиотерапия
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧО – частичный ответ
 CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие критерии терминологии нежелательных явлений
 MEMMAT – Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial
 HR – Hazard ratio – отношение моментных рисков
 HUI – Health Utility Index – утилитарный индекс здоровья
 per os – перорально