

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*на правах рукописи*

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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинский наук

Научные консультанты:  
Никитина Ирина Леоровна  
Доктор медицинский наук, профессор  
Желудкова Ольга Григорьевна  
Доктор медицинский наук, профессор

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	24
1.1. Представление о медуллобластоме в аспекте эволюции подходов к оказанию междисциплинарной помощи .....	24
1.2. Актуальные вопросы диагностики и лечения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы у детей .....	30
1.2.1 Клиническая характеристика рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы у детей .....	30
1.2.2. Молекулярно-генетические исследования в диагностике рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы .....	35
1.2.3. Современные методы противорецидивного лечения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы .....	41
1.3. Осложнения терапии рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы: педиатрические аспекты.....	71
1.4. Вопросы качества жизни излеченных пациентов.....	78
1.5. Диспансерное педиатрическое сопровождение при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме.....	82
1.6. Резюме .....	84
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	86
2.1. Принципы формирования исследуемых групп пациентов .....	86
2.2. Характеристика методов противоопухолевой терапии в отношении рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы.....	97
2.3. Диагностические исследования .....	101
2.4. Статистические методы обработки полученных данных.....	116

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ.....	119
3.1. Прогностические паттерны рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы .....	148
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И АССОЦИИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВТОРОЙ ЛИНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ.....	170
4.1 Сравнительная характеристика методов противоопухолевой терапии рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы.....	170
4.2. Ранняя ассоциированная токсичность второй линии терапии рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы у детей .....	194
ГЛАВА 5. СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ В ИСХОДЕ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ.....	197
5.1. Анализ коморбидных состояний в отдаленном периоде у пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомой .....	197
5.2. Клинический случай успешного лечения и исхода у ребенка с рефрактерной медуллобластомой.....	215
ГЛАВА 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ.....	223
ГЛАВА 7. ЭТАПЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ КУРАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ НА ВСЕХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ.....	231
7.1. Дифференцированная роль курации пациентов с медуллобластомой врачом-педиатром и детским онкологом.....	231
7.2. Скрининг и ранняя диагностика медуллобластомы в популяции и мониторинг рецидивов после завершения противоопухолевой терапии .....	235

7.3. Выбор тактики противоопухолевой терапии при рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластоме.....	237
7.4. Стратификация рисков исходов рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы .....	240
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	241
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	256
ВЫВОДЫ .....	259
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	263
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	265
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	266
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	269

## ВВЕДЕНИЕ

### 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. В связи со значительным прогрессом в молекулярной диагностике и таргетировании терапии выживаемость и продолжительность жизни детей с онкологической патологией имеют отчетливые тенденции к улучшению. Поэтому становится очевидным, что существовавшие десятилетиями представления о том, что некоторые виды рака, особенно в стадии рецидива, являются потенциально летальной (некурабельной) формой болезни и требуют наблюдения исключительно узкими специалистами – онкологами, должны претерпеть существенные изменения.

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, являясь высокоагрессивной и крайне гетерогенной опухолью, занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований центральной нервной системы у пациентов детского возраста [139,222]. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на уточнение этиологии медуллобластомы, ибо, несмотря на спорадический характер у большинства детей, в 5-6% случаев установлены ассоциации медуллобластомы с рядом наследственных синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям [52,78,222,378]. Высокая гетерогенность медуллобластомы, установленная на основании углубленных морфологических, имmunогистохимических, комплексных геномных и молекулярных исследований, явилась основой новой классификации медуллобластомы (МБ) с выделением 4 типов заболевания ( $MB_{WNT}$ ,  $MB_{SHH}$ ,  $MB_{Pr3}$  и  $MB_{Pr4}$ ) [19,56,130,206]. Принципиальные отличия клинических и прогностических характеристик определяют необходимость персонифицированных подходов в лечении и длительном медицинском сопровождении пациентов с медуллобластомой [355].

Что касается терапии, то на сегодняшний день международным стандартом лечения медуллобластомы является комплексный подход, включающий хирургическое удаление опухоли, многокомпонентную химио – и лучевую терапию. Актуальными вопросами остаются возможность и необходимость эскалации объема противоопухолевого лечения в группах высокого риска и снижения его интенсивности в случаях благоприятного прогноза в аспектах повышения эффективности и снижения ассоциированной токсичности [23,36,206,215,428]. Роль таргетной и иммунотерапии в лечении медуллобластомы до конца не изучена, однако проводимые международные исследования свидетельствуют о недостаточно высокой эффективности указанных опций, что прежде всего обусловлено ее биологической гетерогенностью [130,183,300]. 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 [139,215,425]. Кроме того, большой вклад в показатели летальности указанной когорты пациентов, будут иметь ранняя и отдаленная токсичность лечения, в также развитие вторичных опухолей [139,315].

Несмотря на то, что медуллобластома, как первичная опухоль, является достаточно частой в педиатрической группе пациентов и потому достаточно исследованной, ее рецидивирующие и рефрактерные к терапии формы продолжают составлять серьезную проблему для врачей, участвующих в оказании помощи. Отсутствие утвержденных клинических рекомендаций по лечению, а также программ наблюдения, обусловлено малочисленностью исследований в данной области, отсутствием рандомизированных исследований, неоднородностью исследуемых когорт. Если терапевтические схемы первой линии лечения медуллобластомы стандартизированы, то в отношении рецидивирующих/рефрактерных случаев, ввиду отсутствия утвержденных подходов к терапии второй линии, выбор тактики лечения остается на усмотрение специалистов конкретного лечебного учреждения и родителей пациента [128,215,350,432]. В качестве лечебных опций могут быть использованы различные режимы системной химиотерапии (стандартная, высокодозная, метрономная), лучевой терапии, повторные операции [130,235,428], однако в соответствии с опубликованными данными прогноз остается крайне неоднозначным с показателями одногодичной выживаемости в интервале 20-50%, а отдаленной не более 5-30% [215,319]. Неудовлетворительный ответ на вторую и последующие линии специфической терапии связывают с вероятной эволюцией опухоли и новыми драйверными событиями, обусловливающими формирование лекарственно-резистентных клонов [92,139,215,347,403,425]. 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 медуллобластомы, но с учетом оценки вероятности отдаленных осложнений терапии и сохранения качества жизни излеченных пациентов [92,425]. Тем не менее на сегодняшний день стратифицирующих факторов риска исходов для указанной категории пациентов не определено.

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. Тем самым меняется парадигма оказания помощи онкологическим больным от «вылечить любой ценой» до минимизации токсических осложнений путем применения новых опций специфического лечения и возможностей профилактики ассоциированной токсичности [182]. 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.

Учитывая в целом общую выживаемость пациентов с медуллобластомой и ее дифференцированный характер количественных показателей, имеющиеся представления о первичной форме болезни, стало актуальным изучить рефрактерные и рецидивирующие формы болезни в российской когорте с уточнением фенотипа пациента, клинических особенностей течения заболевания, что важно для амбулаторного педиатрического наблюдения, факторов, влияющих на терапевтический ответ и стратификацию риска исходов среди пациентов данной группы, характер последствий терапии и качества 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 медуллобластомы. Таким образом, достижение снижения поздних случаев диагностики заболевания в группах риска и популяции в целом, улучшение качества педиатрического мониторинга осложнений лечения и своевременной их коррекции, модификация применения наиболее эффективных методов терапии второй линии, имеет не только медицинское, но и социально-демографическое значение, способное улучшить демографические показатели, и оптимизировать затраты на систему здравоохранения при оказании помощи пациентам детского возраста с тяжелым хроническим недугом.

### **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. Актуальными проблемами повышения эффективности оказываемой помощи при медуллобластоме остаются вопросы ранней диагностики, особенно в группах риска у пациентов с конституциональными генетическими дефектами, модификации протоколов педиатрического наблюдения в аспектах своевременной верификации рецидивов заболевания и оценки отдаленной токсичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией, а также поиск возможностей противорецидивной терапии с минимизацией рисков ассоциированных осложнений ввиду высокой предлеченности пациентов [59,78,79,378].

На сегодняшний день крайне ограничено представление об особенностях фенотипа пациента с рецидивирующей и рефрактерной медуллобластомой [425], определяющие подходы к применению программ скрининга и динамического наблюдения для возможного использования врачами педиатрами в рутинной клинической практике. Кроме того, анализ российских и международных

исследований, адресованных проблеме лечения медуллобластомы с рефрактерным течением или рецидивов заболевания у пациентов детского возраста, свидетельствуют об отсутствии единого консенсуса в отношении тактики ведения. На сегодняшний день отдельными международными научными группами продолжаются попытки их изучения, тем не менее малочисленность пациентов данной группы, трудности планирования и ограниченные возможности проведения рандомизированных клинических исследований, в большинстве своем представлены одноцентровым опытом применения определенных режимов химиотерапии и/или лучевой терапии, описанием отдельных клинических случаев рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы, что не позволяет унифицировать получаемые данные с целью разработки клинических рекомендаций [92,128,214,347,350,425]. До сих пор не определена роль и риски ассоциированной токсичности интенсивных режимов химиотерапии, включая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, возможности метрономной химиотерапии, а также повторных курсов облучения для пациентов указанной когорты. Опубликованные исследования имеют значимые ограничения по численности и неоднородности исследуемых групп, периоду наблюдения после завершения терапии, отсутствия сравнительного анализа по использованию различных методов и их сочетания в зависимости от молекулярно-генетических характеристик медуллобластомы и оценки отдаленных результатов.

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. При этом одним из наиболее частых и тяжелых, нередко инвалидизирующих, вариантов являются моторный/сенсорный неврологический дефицит и эндокринные нарушения [29,17,35,144,182,260]. 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 [31,64,133,209,218,233,324,327], следует отметить, что в представленных работах учеными рассматриваются неоднородные по нозологиям 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.

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 [92,128,215,347,350]. 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 дифференциированного 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 формами 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 прогностически 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 анатомической медуллобластомы 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 опухолевым 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 значимо 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 формами медуллобластомы. 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, анапластическая 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 высокоинтенсивным режимам противоопухолевой терапии, в том числе высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга, для лечения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы у детей, демонстрируя сопоставимую эффективность, значительно 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 гипоталамо-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:

1. Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии. XXII Кашкинские чтения (2019, Санкт-Петербург);
2. II Ежегодная конференция «Высокие технологии в гинекологии детского и репродуктивного возраста» (2019г., Санкт-Петербург);
3. Academic meet on pediatrics CAMP-2019 (2019; Orlando, FL, USA);
4. Постерные доклады (ESPID 2019; ECCMID 2019; EHA 2019);
5. I-IV объединенный конгресс РОДОГ (2020-2023гг., г. Москва);
6. XV, XVII Международный симпозиум памяти Р.М.Горбачевой (2021г., 2023г., Санкт-Петербург);
7. Научно-практическая конференция с международным участием «Персонализированная терапия опухолей ЦНС у детей» (2022г., Санкт-Петербург);
8. XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (2022, 2023гг., Санкт-Петербург);

9. XIV Научно-практическая конференция «Детская медицина - 12 шагов в будущее» (2023г., Москва);
10. Всероссийский конгресс с международным участием «Иновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (2023г., Москва);
11. Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в онкологии» (2023г., Санкт-Петербург);
12. XVIII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (2023г.; Санкт-Петербург);
13. Научно-практическая конференция «Трансформация результатов клинических исследований в ежедневную практику» (2023г., Санкт-Петербург);
14. Первый форум «Нейрохирургия детского возраста: мультидисциплинарный подход - 2024» (2024г., Москва);
15. «Школа по детской нейроонкологии и нейрохирургии с международным участием» (2024г., Москва);
16. Научно-практическая конференция с международным участием «Фармакогеномика в онкопедиатрии» (2024г., Санкт-Петербург);
17. 6-ой клинико-лабораторный форум специалистов лабораторной медицины (2024г., Санкт-Петербург);
18. Научно-практическая конференция «Педиатрия двух столиц» (2024г., Москва); научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в онкологии» (2024г., Санкт-Петербург);
19. Научно-практическая конференция с международным участием «Новые горизонты в диагностике онкологических и онкогематологических заболеваний у детей и взрослых» (2024, Екатеринбург);
20. 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, 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Представление о медуллобластоме в аспекте эволюции подходов к оказанию междисциплинарной помощи

Медуллобластома (МБ) относится к группе злокачественных эмбриональных опухолей ЦНС со свойственной ей клинической и биологической гетерогенностью, и, характерна для пациентов детского возраста, реже – молодых взрослых [405,406]. В структуре детской онкологической заболеваемости МБ составляет до 30% всех опухолей ЦНС и в соответствии с данными международной статистики коэффициент заболеваемости МБ с учетом возраста составляет 0,39 на 100 000 населения (ДИ (95%)=[0,37-0,41]) [84,98,293]. При этом в эпидемиологическом исследовании Muskens и соавторов продемонстрирована большая частота случаев МБ у неиспаноязычной белой расы (0,48/ 100 000, ДИ (95%)=[0,44-0,51]) [293]. В то же время показатель заболеваемости у взрослых находится в пределах 0,05 на 100 000/год, что соответствует менее 3% всех первичных новообразований ЦНС [98,394].

Эмбриональные опухоли ЦНС, включая МБ, как правило регистрируются у детей в первой декаде жизни (<10 лет), при этом пик заболеваемости приходится на возраст 3-5 лет [254,352, 394]. Согласно международным данным, появление новых случаев МБ в популяции снижается после достижения возраста 9 лет, составляя 0,54- 0,59- 0,33 и 0,15 на 100 000 населения в возрастных категориях 0-4, 5-9, 10-14 и 15-19 лет соответственно [84]. Тем самым до 15 лет диагностируется до 70-75% всех случаев МБ [240,254]. У мальчиков МБ регистрируется в 1,7 раз чаще, чем у девочек, тем не менее следует отметить, что статистическая значимость данного показателя подтверждается не во всех исследованиях. Распределение дебюта МБ по возрасту и полу во многом будет определяться и биологическими особенностями опухоли, а именно молекулярно-генетической группой МБ [254,293,352,393,406].

Препятствиями на пути к профилактике и скринингу опухолевых заболеваний ЦНС, в частности МБ, являются отсутствие понимания факторов

риска и лежащих в основе этиологических механизмов их развития. Не более 10% случаев из них объясняют такие события как предшествующее воздействие ионизирующего облучения [204,352], синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям и врожденные пороки развития (пилоростеноз, пороки развития глаза, ЦНС, сердечно-сосудистой системы, мочеполового тракта и др.) [52,56,145,292,293,352,378]. Другие анализируемые факторы риска, такие как более взрослый возраст родителей, курение и социально-экономический статус родителей, влияние пестицидов, пищевых нитритов во время беременности, большой вес при рождении и ряд других, не убедительны, ограничены и могут объяснить возникновение опухолей лишь у меньшинства пациентов [293,352].

Несмотря на высокую частоту спорадических случаев МБ в детской популяции, на сегодняшний день известно, что около 5-6% ассоциировано с герминальными мутациями в генах, определяющих предрасположенность к онкологическим заболеваниям, однако, как правило, диагностика наследственных синдромов начинается с уже заболевших членов семьи [378]. Основными показаниями для выполнения молекулярно-генетического исследования, определяющих в совокупности высокую вероятность наличия синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям, являются: (1) типичный семейный онкологический анамнеза и/или (2) ранний возраст манифестации онкологического заболевания и/или (3) синхронное или метахронное возникновение опухолей и/или (4) присутствие характерных морфологических или иммуногистохимических опухолевых маркеров (наиболее актуально для пациентов с МБ) [28]. Следует отметить, что сбор семейного анамнеза является одним из основ генетического консультирования, однако препятствием могут быть нежелание семьи в составлении родословной, а также ограниченные сведения о случаях онкологических заболеваний у родственников. Кроме этого, в ряде случаев родители/ пациенты отказываются от выполнения генетического тестирования даже при наличии показаний к таковому [28,91,145,436].

Конституциональные генетические дефекты являются причиной дизрегуляции определенных сигнальных путей, приводя к развитию опухоли. Наиболее значимые герминалные ассоциации для МБ представлены в таблице 1 [78,378].

**Таблица 1** - Наиболее характерные синдромы предрасположенности к онкологическим заболеваниям у пациентов с медуллобластомой [78,352,378]

Синдром	Ген	Частота случаев МБ (%)	Возраст на момент диагностики (лет)	МБ группа	МБ гистологический вариант	ОВ (%) 5 лет
Горлина	<i>PTCH1</i>	<2-4,5	2	SHH	DMB /MBEN	85
	<i>SUFU</i>	2-33				
Ли-Фраумени	<i>TP53</i>	1	9,8	SHH WNT	LCA, CMB	27
Тюрко тип 1	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i>				нет данных	
Тюрко тип 2	<i>APC</i>	1	9,2	WNT SHH (редко)	CMB	80-100
Нет данных	<i>BRCA2</i>	1	5,7	SHH WNT группа 3/4	CMB, DMB, LCA, MBEN	25* 100**
Нет данных	<i>PALB2</i>	<1	нет данных	SHH, группа 3/4	нет данных	75
Нет данных	<i>GPR161</i>	3,4	нет данных	SHH	нет данных	нет данных
Нет данных	<i>ELPI</i>	-	6,3	SHH	DMB	92
Анемия Фанкони	<i>FANCA</i>	-	-	-	-	-
Рубинштейн-Тауби	<i>CREBBP</i> <i>EP300</i>	0,05	нет данных	группа 3	нет данных	нет данных

Примечания: СМВ- классическая МБ; ДМВ- десмопластическая МБ; ЛСА-крупноклеточная анапластическая МБ; МВЕН – МБ с экстенсивной нодулярностью; \*компаунд-гетерозигота BRCA2; \*\*герминалная гетерозигота BRCA2

Важно отметить, что показатели ОВ и БПВ достоверно различаются в зависимости от типа герминальной мутации, при этом наиболее неблагоприятными являются в случаях *TP53* и компаунд-гетерозигот *BRCA2* [78,378].

Представление о диагностических критериях и основах этиопатогенеза позволяют врачам педиатрам своевременно верифицировать диагноз синдрома предрасположенности к онкологическим заболеваниям и обеспечить должный объем наблюдения с целью скрининга опухоли [79]. Помимо ранней диагностики, ключевым является прогнозирование рисков в отношении рефрактерных и рецидивирующих форм заболевания, определяя необходимость интенсификации режимов противоопухолевой терапии, или наоборот исключения методов терапии, ассоциированных с высокой вероятностью нежелательных вариантов токсичности [78,378]. В качестве примера можно привести синдром Ли-Фраумени, обусловленный герминальной мутацией в гене *TP53*, определяющий крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с МБ группы SHN без взаимосвязи с известными факторами высокого риска, такими как наличие остаточной опухоли или метастатическое поражение [91]. Исследователи делают вывод о высокой значимости своевременного применения ЛТ на показатели выживаемости, и, в то же время отсутствие влияния интенсивных режимов ХТ на клинические исходы [59,91]. Однако, учитывая риски ассоциированной с методом ЛТ токсичности в отношении нормальных тканей (радиочувствительность), следует рассматривать возможные варианты минимизации объемов облучения с использованием протонной ЛТ и неонизирующих диагностических методов [79].

Согласно современным рекомендациям, представленным в исследованиях Waszak и Carta, молекулярно-генетическое тестирование должно выполняться в качестве рутинной клинической практики всем пациентам с МБ в группах WNT и SHN ввиду наиболее высоких рисков наличия герминальных мутаций в генах *APC* и *SUFU*, *PTCH1*, *TP53* (у детей > 3х лет), *PALB2*, *BRCA2*, *ELP1* (у детей старшего возраста), *GPR161* (для детей раннего возраста). Для пациентов с МБ группы 3/4 целесообразно исследование генов *PALB2* и *BRCA2* в случаях семейного анамнеза

*BRCA2*- ассоциированных опухолей или, когда есть мутации в генах, участвующих в процессе репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации [378].

На сегодняшний день международным стандартом оказания помощи пациентам с МБ является сочетание системных (химиотерапия (ХТ), таргетная терапия) и локальных методов (хирургическое удаление опухоли, лучевая терапия (ЛТ), интравентрикулярная/ интракраниальная химиотерапия) лечения в зависимости от молекулярно-генетических особенностей, стадии и группы риска МБ. При этом выбор режима химиотерапии, объема и доз ЛТ во многом определяются возрастом ребенка [140]. Развитие ранних и отдаленных осложнений противоопухолевого лечения определяют необходимость снижения его интенсивности в группах благоприятного прогноза, в том числе с применением технологий, замещающих ЛТ, и поиска более эффективных стратегий, включая таргетную и иммунотерапию, для пациентов группы высокого риска в первой линии [108,140]. Также актуальными остаются вопросы назначения неоадьювантной ХТ у пациентов с инициально метастатическими формами МБ в аспектах повышения результатов хирургического вмешательства (возможность тотального удаления опухоли) и улучшения нейropsихологических исходов [358].

Согласно данным статистического отчета CBTRUS, показатель 10ти летней выживаемости пациентов с МБ составляет 66,1% [84], а прогностически значимыми факторами для ОВ и БПВ остаются стадия заболевания, гистологический вариант и молекулярная группа МБ, объем остаточной опухоли, возраст ребенка [108,274,353]. В зависимости от группы риска МБ уровень выживаемости пациентов будет значимо различаться. Так, для низкой группы риска ОВ соответствует более 90%, стандартной - 75-90%, в то время как для высокой находится в пределах 50-75%, а при очень высокой - не превышает 50% [140,234,355,338,393,395]. В исследовании Johnston и соавторов было отмечено, что уровень БПВ снижается в период первых трех лет после установки диагноза и стабилизируется к 5 году, определяя наиболее вероятные сроки развития рецидива заболевания в течение первых пяти лет после первичного лечения. В то же время к 5 году наблюдения показатели ОВ и БПВ практически уравниваются, составляя

72,5% и 69,1% соответственно [393]. Следует отметить, что одной из переменных, показавших статистическую значимость ( $p=0.031$ ) в проводимых исследованиях, являлся период времени (год) установки диагноза и проведения противоопухолевой терапии, при этом 2005-2009гг. характеризуются лучшими показателями 5ти летней ОВ (72.1%) по сравнению с более ранними периодами – 1990-1994 (60,2%); 1995-1999 (73,2%); 2000-2004 (68,8%), что вероятно обусловлено улучшением подходов к диагностике и возможностям использования комплексных подходов противоопухолевой терапии МБ [389,395].

Однако, несмотря на проводимый объем риск-адаптированной программной противоопухолевой терапии, у 1/3 всех пациентов с МБ будут иметь место первично рефрактерные или рецидивирующие формы заболевания, определяя высокий уровень атрибутивной летальности от 59-90%, что определяется молекулярно-генетическими особенностями опухоли, распространением заболевания, предшествующим объемом терапии [92,391,393,425]. Медиана выживаемости после развития рецидива заболевания варьирует в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли, сроков развития и локализации рецидива, предшествующего объема лечения, а также выбранной тактики противорецидивной терапии, при этом зарегистрированы и случаи длительной БПВ, приравниваемые к излечению [92,130,347,391,393]. Следует отметить, что МБ группы WNT рецидивирует редко, тем самым имеет благоприятный отдаленный прогноз для жизни [65,66,444]. К группе неблагоприятного прогноза для ОВ отнесены крупноклеточный анапластический вариант МБ [350], амплификации *MYC* [423], 3 группа МБ [130,350,425], ранний рецидив заболевания (менее 18 мес от инициальной диагностики) [350]. В то же время рецидив МБ группы SHH, десмопластический/нодулярный гистологический вариант МБ, локальный рецидив с изолированным поражением задней черепной ямки или метастатическое нодулярное поражение имеют более благоприятный прогноз [130,350,403]. Риск летальности наиболее высок у пациентов с МБ группы 3, несколько меньший в случаях МБ группы 4 и SHH [194,350].

Однако, несмотря на изученность особенностей клинического течения первичной МБ, представляющих высокую значимость, рефрактерные и рецидивирующие формы остаются малоисследованной нозологией, как в аспектах сроков развития, подходов к диагностике, эффективных методов терапии и возможностей прогнозирования исходов.

## **1.2. Актуальные вопросы диагностики и лечения рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы у детей**

### **1.2.1 Клиническая характеристика рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы у детей**

Ранняя диагностика опухолей ЦНС у детей имеет важное значение в отношении прогноза по заболеванию, а также отдаленных исходов лечения, определяющих последующее качество жизни. К факторам, способствующим удлинению сроков диагностики у представленной когорты пациентов, относятся невозможность адекватной вербализации жалоб маленькими детьми, широкий спектр клинических проявлений, в том числе неспецифических, относительно невысокая встречаемость МБ в популяции и низкий уровень онкологической настороженности специалистов. Это определяет необходимость более внимательной оценки клинической картины и ассоциированных симптомов заболевания врачами всех специальностей и, особенно врачами педиатрами, как специалистами первичного звена здравоохранения.

Преимущественной локализацией первичного очага при МБ являются четвертый желудочек и мозжечок, что и определяет как правило быстропрогрессирующую симптоматику в виде нарастающей головной боли (65%), рецидивирующей тошноты/рвоты (47%), атаксии (62%), нарушений зрения, парезов и параличей в зависимости от распространения заболевания [52,240]. При этом обструктивная гидроцефалия по данным различных исследований в среднем регистрируется у 96,56% пациентов, но в 67% случаев удаление опухоли будет

способствовать ее разрешению. Тем не менее от 20 до 53% пациентов потребуют выполнения шунтирующей операции [429]. В ряде случаев МБ может манифестировать с симптомов, обусловленных метастатическим поражением, крайне редко встречается первично лептоменингеальная форма [83]. Степень тяжести и проявление неврологического дефицита будут зависеть от размера и локализации очагов поражения [347].

Представленные в литературе данные по особенностям манифестации рецидивов МБ крайне ограничены, включают малочисленные исследуемые когорты, и что наиболее важно не представляют данных попарного сравнительно анализа. Ряд авторов отмечает, что клиническая картина может иметь отличия при рецидиве/ прогрессировании болезни в сравнении с инициальным диагнозом, когда доминируют нарастание общемозговой и очаговой симптоматики [346]. В литературе описаны случаи внезапной манифестации симптомов при стремительном нарастании внутричерепного давления и, как правило, ассоциированы с быстро прогрессирующим локальным рецидивом заболевания в задней черепной ямке или в случаях лептоменингеального поражения. Также для локального рецидива характерна мозжечковая симптоматика в виде атаксии, нарушения координации движений, нистагма, интенционного трепора, головокружения, симптоматического повреждения (~25%) черепных нервов (ч.н.), обусловленного супраселлярной локализацией опухоли (II пара ч.н.), вовлечением ствола/ продолговатого мозга (VIII, IX, X, XII пары ч.н.) и /или нарастающим внутричерепным давлением (III, IV, VI пары ч.н.) [347]. Редкими проявлениями (не более 10%) могут быть судороги, нарушения чувствительности, нейрокогнитивные расстройства/снижение памяти, нейроэндокринные осложнения, а также неспецифические симптомы в виде кахексии, снижения веса, нарушений сна, слабость/ утомляемость. Крайне редким, более характерным для взрослых пациентов, является экстраневральное метастазирование с поражением костей/ костного мозга, приводящее к костным болям и цитопеническому синдрому [347,290]. В противовес вышепредставленным данным в ряде публикаций отмечена

вероятность и бессимптомного течения заболевания, диагностируемых при проведении плановой нейровизуализации [346,347,389].

Вопросы о сроках выполнения визуализирующих исследований, объеме и длительности необходимого мониторинга после завершения специфической терапии остается дискутабельным, и, прежде всего должен определяться на основании совокупности данных, включая биологические особенности МБ, группу риска, возраст ребенка и т.д. [347,389]. Интересно, что в исследованиях 90-х годов авторами отмечалось отсутствие клинической значимости нейровизуализации после завершения программной терапии МБ, что определялось 100% летальностью пациентов в случаях развития рецидива заболевания и даже его своевременной верификации [57,390]. Perreault и соавторы подробно проанализировали исходы радиологической диагностики у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности, в том числе с МБ. Интервал до верификации рецидива от даты последней МРТ в случаях симптомных и бессимптомных форм не имел статистических различий и составлял 3,9 и 4,8 мес соответственно. Медиана времени до развития рецидива при МБ в исследовании составила 1,3 (0,04-6,3) года, а большая часть рецидивов (>90%) в исследовании регистрировалась с медианой 2,17 лет. При этом интересно отметить, что имело место некоторое преобладание бессимптомных (63%) по сравнению с симптоматическими (15%) формами в случаях 1ого рецидива, в то время как при последующих наблюдалась обратная зависимость (15% vs 21% соответственно) [388,421]. В работах других авторов наоборот акцентируется внимание на доминирующую частоту симптоматических форм МБ [389, 438]. В ряде публикаций обсуждается вопрос ценности и экономической целесообразности МР-мониторинга для диагностики спинальных метастазов, ввиду относительной редкости их выявления по отношению к числу проводимых исследований в популяции, и целесообразности использования метода в рутинной практике у пациентов без факторов риска (инициальное метастатическое поражение, наличие опухолевых клеток в ликворе) [359,388,389,408]. Кроме того, следует отметить, что изолированный рецидив с поражением спинного мозга является редкой клинической ситуацией [388].

Очевидно, что иные методы диагностики, в частности КТ, с вышеуказанной целью неприменимы ввиду их низкой диагностической значимости и в ряде исследований именно этот факт может определять низкий уровень детекции опухолевой прогрессии до развития симптоматической формы болезни [110,388,390,438].

Однако последующее изучение особенностей рецидивов и прогрессирующих форм МБ, а также появление современных опций их эффективного лечения, способствовало получению новых клинически значимых данных, являющихся веским основанием для персонализации программ динамического наблюдения. Интересным феноменом, представляющим непосредственное клиническое значение, является индолентное течение заболевания и характерность позднего рецидива для МБ группы 4, что определяет необходимость более длительных сроков (10 лет и более) динамического наблюдения после завершения лечения [92,130,194,425,350,377]. Кроме того, были выявлены закономерности в отношении частоты метастатических стадий в рецидиве заболевания, наиболее часто диагностируемых при МБ группы 3 и 4, в то время как в случае МБ группы SHN наблюдаются локально-нодулярные рецидивы заболевания [319,425]. Тем не менее следует отметить, что достоверность получаемых данных имеет ряд ограничений, что прежде всего обусловлено малочисленностью исследуемых когорт [319].

Основным методом визуализирующей диагностики МБ является МРТ и обязательным исследованием всех структур ЦНС, при этом использоваться могут МРТ-сканеры с напряженностью не менее 1,5 Тесла [136,347,348]. Особое значение отдается режиму диффузионно-взвешенных изображений (DWI) для диагностики внутричерепных метастазов [347], а по данным других исследователей и для исключения очагов спинального метастазирования [120]. Кроме того, крайне важным аспектом является использование изображений с толщиной срезов при сканировании  $\leq 3\text{-}4\text{мм}$  в зависимости от протокола сканирования и исследуемой структуры ЦНС. Это обусловлено высокой частотой (50-80%) лептоменингеального поражения при рецидивах МБ и необходимостью детального исследования структур головного и спинного мозга с целью верификации даже минимально определяемых метастатических очагов [221,346,347,425,432]. В

случаях подозрения на экстраневральное метастазирование на основании клинических симптомов, показана визуализация с применением МРТ всего тела в режиме STIR [130,347]. Может обсуждаться применение позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ), имеющей диагностическую ценность при поражении костей и костного мозга [337,347]. Относительно новым вопросом является применимость ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-DOTANOC с диагностической целью при МБ, основанном на установленном факте экспрессии МБ высокого уровня соматостатиновых рецепторов 2 и 3 [243,263].

Одним из современных трендов визуализации является ранняя диагностика молекулярной группы МБ на основании данных МРТ. Очевидно, что полученная информация может являться значимой для определения хирургической тактики, объема и последовательности применения лекарственной и лучевой терапии, прогноза заболевания [343].

Диагностически сложным вопросом остается МР-визуализация после проведения ЛТ. Фотонное и протонное облучение могут приводить к отеку вещества мозга и/ или накоплению контраста в зонах облучения, что может затруднять дифференциальную диагностику между истинной прогрессией заболевания, псевдопрогрессией и недостаточным ответом на ЛТ, что будет определять различие в тактике ведения. С этой целью рекомендовано использование функциональной МРТ и МР-спектроскопии [320,347].

Цитологическое исследование ликвора является обязательным как инициально, так и в случаях рецидива МБ при этом идеальным считается сочетание с МР-визуализацией с целью наиболее точной верификации лептоменингеального распространения [99,348]. Ограничениями к выполнению лумбальной пункции могут являться повышенное внутричерепное давление, ассоциированные с манипуляцией риски кровотечения, инфекции, противопоказания к анестезиологическому пособию [348,361]. В случаях подозрения на поражение костного мозга при МБ показано выполнение биопсии (аспирационной/ трепан) костного мозга [45,229].

## 1.2.2. Молекулярно-генетические исследования в диагностике рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы

Молекулярно-генетическая диагностика на сегодняшний день имеет ключевое значение у пациентов с опухолями ЦНС в аспектах верификации диагноза и определении тактики лечения, прогнозирования исходов, выявления синдромов предрасположенности к онкологическим заболеваниям, а также поиска мишеней для направленной терапии [258]. При этом следует отметить крайне широкий спектр генетических aberrаций, вовлеченный в процесс опухолевого роста, включая точковые мутации, вариации числа копий генов (амплификации, делеции), транслокации и слияния. Тем самым изменения, внесенные в четвертую и пятую версии классификации опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) от 2016 и 2021г., определяют строгую необходимость применения интегративного диагноза, включающего не только гистопатологические, но и молекулярных характеристик опухоли [405,406].

Комплексное применение иммуногистохимических и молекулярно-генетических технологий позволило идентифицировать 4 подтипа МБ, включая WNT (MB<sub>WNT</sub>), SHH (MB<sub>SHH</sub>), группа 3 (MB<sub>Группа3</sub>)/4 (MB<sub>Группа4</sub>) (non-SHH/non-WNT), которые в свою очередь демонстрируют различные клинические фенотипы заболевания. Принципиальные отличия касаются демографических характеристик пациентов, степени распространения заболевания и исходов [256]. Основным инструментом, позволяющим идентифицировать геномный ландшафт МБ и драйверные мутации для каждой подгруппы являются методы секвенирования нового поколения и геномное метилирование образцов ДНК и РНК опухоли [194,410]. Помимо указанных методов доступной и надежной технологией признана технология NanoString, основанная на гибридизации небольшого фрагмента мРНК, выделенной из опухолевой ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафиновый блок [11,334].

На сегодняшний день получаемые данные, наряду с возрастом пациента, гистологическим типом опухоли, стадией заболевания и объемом хирургического

вмешательства, являются основой для стратификации на группы риска с целью определения объема противоопухолевой терапии и имеют независимое влияние на прогноз [130,184,393,401,406]. Актуальной многофакторной классификацией МБ для рутинного клинического применения является представленная ВОЗ от 2021г. (таблица 2) [130,184,223,393,401,406].

**Таблица 2** - Молекулярные подгруппы медуллобластомы с уникальными клиническими, генетическими и прогностическими характеристиками

Характеристика	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
<b>Частота (%)</b>	10%	30%	25%	35%
<b>Возраст</b>	Дети 10-12 лет	бимодальное распределение <5 лет- >16 лет	ранний возраст, <3 лет	дети
<b>Распределение по полу (м:д)</b>	1:1	1:1	2:1	2,5-3:1
<b>Локализация</b>	срединная, 4ый желудочек	полушария мозжечка, червь	срединная, 4ый желудочек	срединная, 4ый желудочек
<b>Гистологический вариант</b>	классическая МБ, редко LCA	DN, классическая, LCA	классическая, редко LCA	классическая, редко LCA
<b>Метастазы на момент диагностики</b>	5-10%	15-20%	40-50%	30-40%
<b>Рецидивы</b>	Редко	Локальные	Метастатические	Метастатические
<b>Генетические альтерации</b>	Соматические мутации: <i>CTNNB1</i> (90%)- <i>WNT</i> <i>DDX3X</i> (50%) <i>SMARCA4</i> (25%) <i>TP53</i> (12,5%) <i>CSNK2B</i> <i>PIK3CA</i> <i>KMT2D</i> <i>CREBBP</i>	Соматические мутации: <i>TERT</i> (83%) <i>PTCH1</i> (45%)- <i>SHH</i> <i>TP53</i> (13%) <i>SUFU</i> (10%) <i>SMO</i> (9%) <i>MYCN</i> (8%) <i>GLI2</i> (5%) <i>DDX3</i> <i>IDH1</i> <i>KMT2D</i> <i>BCOR</i>	Соматические мутации: <i>SMARCA4</i> (11%) <i>CTDNEP1</i> <i>KMT2D</i> <i>KBTBD4</i> Изменения числа копий: <i>GFI1/GFI1B</i> (30%) <i>MYC</i> (10-20%) <i>PVT1</i> (12%) <i>OTX2</i> (10%)	Соматические мутации: <i>KDM6A</i> (13%) <i>KMT2C</i> <i>ZMYM3</i> <i>KBTBD4</i> Изменения числа копий: <i>SNCAIP</i> (10%) <i>MYCN</i> (6%) <i>CDK6</i> (5%) <i>GFI1/GFI1B</i> (5-10%) <i>PRDM6</i>
<b>Цитогенетические aberrации</b>	моносомия 6 (>80%)	3q gain 9q, 10q, 17p loss	изохромосома 17q, 1q7, 18 gain, 10q, 11, 17p loss	изохромосома 17q, 7q, 18q gain, 8p, 11p, X loss
<b>MYC статус</b>	+	+	+++	-

<i>Продолжение таблицы 2</i>				
<b>Группа риска</b>	низкая	<i>TP53</i> - дикий тип – промежуточная; <i>TP53</i> мутантный – очень высокая	промежуточная – очень высокая	низкая – высокая
<b>5-ти летняя выживаемость</b>	>90%	70%	40-60%	75%

Примечания: gain – увеличение; loss – потеря; DN- десмопластическая нодулярная; LCA- крупноклеточная/ анапластическая

Следует отметить наиболее значимые генетические альтерации, характеризующие каждую из групп МБ. В частности, 85-90% МБ WNT имеют соматические мутации в экзоне *CTNNB1*, что приводит к стабилизации и ядерному накоплению бета-катенина, и, как следствие, неконтролируемой передаче сигналов по пути WNT. При отсутствии таковой, может иметь место мутация в ген-супрессоре *APC*, вовлеченному в процесс убиквитирования и последующей деградации β-катенина [78]. МБ WNT ассоциирована с благоприятным течением заболевания с редким метастазированием, что определяет возможности снижения интенсивности противоопухолевой терапии [130,78,423]. Для МБ SHH, активирующими сигнальный путь SHH, характерными являются делеции/альтерации с потерей функции гена *PTCH1* (43%) или *SUFU* (10%), активирующие мутации *SMO* (9%), амплификации *GLI1/GLI2* (9%) или *MYCN* (7%) [78,423]. Для пациентов более старшего возраста нередким событием являются соматические/герминальные мутации в гене *TP53*, что сопряжено с неблагоприятным течением заболевания [78,194]. МБ группы 3 характеризуется наличием амплификацииprotoонкогена *MYC* и изохромосомы 17q, при этом оба события обусловливают агрессивное течение заболевания и неудовлетворительный ответ на противоопухолевую терапию [130]. Биологические аномалии МБ группы 4 изучены в наименьшей степени, демонстрируют внутриопухолевую гетерогенность и имеют промежуточный прогноз. Как и при МБ группы 3 нередко встречается изохромосома 17q, однако в данном случае отсутствуют ассоциации с неблагоприятным прогнозом [130]. Как наиболее прогностически

неблагоприятные генетические альтерации для МБ определены амплификация гена *MYC* и мутации гена *TP53* [78,194].

Известно, что *TP53* является геном-супрессором опухолевого роста, при этом соматические мутации такового являются одним из самых частых событий при большей части нозологических форм рака [276]. Однако в случае МБ регистрируются только в 10-16% случаев, являясь наиболее специфичным событием для группы SHH (21%), в особенности SHH $\alpha$ , а также группы WNT (16%) [91,384]. Частота соматических мутаций в гене *TP53* при МБ группы 3и 4 крайне низкая и составляет 0% и 0,8% соответственно [384]. Как и при других онкологических заболеваниях альтерации гена *TP53* имеют высокую прогностическую значимость, что и было причиной выделения *TP53*-мутантной МБ группы SHH как отдельной нозологической единицы в классификации ВОЗ 2021г. и отнесения к очень высокой группе риска [355,443]. В то же время влияние соматической мутации *TP53* на течение заболевания в группе МБ WNT остается предметом продолжающихся дискуссий [155,426]. Так в исследовании Goschzik, авторы акцентируют внимание на повышение рисков рецидива заболевания и сомнения в отношении тактики дезскалации интенсивности терапии, несмотря на хороший прогноз для МБ группы WNT в целом [155]. Продолжающиеся молекулярные исследования с включением большого числа образцов опухоли способствуют выявлению широкого спектра новых генетических событий, позволяющих выделять дополнительные подгруппы МБ (1-4 для МБ SHH, I-VIII для групп 3/4) с общими биологическими особенностями, тем не менее на сегодняшний день полученные результаты не имеют определенного клинического применения [272,369].

Верификация группы МБ имеет принципиальное значение не только для установления первичного диагноза и определения объема противоопухолевой терапии, но так и для выбора тактики последующего мониторинга и подходов к лечению рецидива в случае его развития [369]. Интересным, но до конца не изученным вопросом остается феномен молекулярно-генетической нестабильности МБ, проявляющийся в виде изменения групповой принадлежности

МБ в рецидиве заболевания. Данное наблюдение было представлено в исследовании Kumar и соавторов, отметивших изменение МБ группы 4 в дебюте на МБ группы 3 в рецидиве [92]. При этом следует отметить, что другие авторы характеризуют МБ как относительно стабильный тип опухоли [236,338]. Ограничения исследований в данной области могут объясняться не рутинным выполнением хирургического вмешательства в рецидиве заболевания, особенно в случаях метастатических форм поражения, относительной редкостью рецидивов МБ в целом, а также стоимостью диагностических исследований. мишней в случаях лекарственно-резистентных рецидивов [100].

В ряде исследований было продемонстрировано, что доминантный опухолевый клон в первичной опухоли редко остается таковым в рецидиве заболевания, что вероятно и отражает отбор резистентных клонов в результате лечения [97,355]. Это предполагает, что будущие таргетные методы лечения рецидива заболевания, основанные на целевой идентификации опухоли при инициальной диагностике МБ, могут являться неэффективными из-за отсутствия мишени при рецидиве или в метастатическом очаге [94]. Кроме того, радио-индуцированные опухоли глиомы высокой степени злокачественности могут быть ошибочно диагностированы как поздние рецидивы МБ, что все же определяет необходимость выполнения биопсии перед определением тактики лечения, включая назначения таргетной терапии [355,392].

Крайне актуальным вопросом, также требующим использования молекулярно-генетической диагностики (секвенирование нового поколения, таргетное панельное секвенирование, полноэкзомное/ полногеномное секвенирование), является выявление конституциональных генетических дефектов, характерных для МБ, проявляющихся дизрегуляцией определенных сигнальных путей и развитию опухоли [78]. В данном случае материалом для исследования служит кровь пациента, а для определения наследственной формы заболевания – родителей и сиблингов. Как было отмечено ранее, герминалные мутации у пациентов с МБ наиболее характерны для генов *TP53*, *SUFU*, *PTCH1*,

*ELP1, BRCA2, APC, PALB2, GPR161, ELP1*, при этом регистрируются преимущественно у пациентов с МБ SHH [78].

Применение таргетной (ТТ) и иммунотерапии (ИТ) у детей с рефрактерными и рецидивирующими формами онкологических заболеваний на основании результатов молекулярно-генетической диагностики ДНК и РНК, становится все более актуальным подходом как в аспектах повышения эффективности стандартных режимов противоопухолевой терапии, так и снижения лекарственно-ассоциированной токсичности [252,317,409]. Объем выполняемых исследований может ограничиваться секвенированием отдельных генов в ткани опухоли, так и применением парного (соматические и герминальные мутации) секвенирования с анализом кодирующих последовательностей всех генов (полноэкзомное) или всех без исключения регионах ДНК (полногеномное). Одномоментное «прочтение» большого числа генов стало возможным с появлением методик NGS. Тем не менее актуальными проблемами остаются выявление вариантов с неизвестным клиническим значением (*variants of unknown significance*), частота которых может достигать 26% и генетическая гетерогенность опухолей, что может усложнять выбор конкретной мишени для ТТ, а в ряде случаев являться обоснованием для использования комбинированной ТТ [48,90]. Тем не менее продолжающиеся исследования в данном направлении подтверждают эффективность указанного подхода, позволяя улучшать показатели БПВ по сравнению со стандартным объемом лечения [48,317]. По данным Ziegler и соавторов, наибольшая клиническая польза отмечена в отношении опухолей ЦНС [317]. Следует подчеркнуть, что почти 50% случаев применения ТТ были основаны только на результатах доклинических исследований [317]. Основными препаратами молекулярно-ориентированной терапии являлись ингибиторы тирозинкиназ в отношении *FGFR, VEGF/VEGFR, EGFR/ERBB*, а также ингибиторы сигнальных путей *PI3K/mTOR* и *MAPK, PARP, CDK4/6* [317]. Препятствием к рутинному применению указанного подхода могут являться ограниченная доступность молекулярно-ориентированной терапии, позднее получение результатов генетического тестирования ввиду сложностей биоинформатической обработки и

интерпретации получаемых данных, и сомнения врачей клиницистов в пользу принятия решения о назначении ТТ [150,317].

### **1.2.3. Современные методы противорецидивного лечения рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы**

Несмотря на достигнутый консенсус в отношении подходов к противоопухолевой терапии при МБ у детей в первой активной фазе, лечение р/р форм заболевания на сегодняшний день не стандартизовано, что обусловлено относительной редкостью патологии, малочисленностью исследуемых когорт, отсутствием рандомизированных клинических исследований [92,128,215,350]. Кроме того, предшествующее интенсивное комплексное противоопухолевое лечение может ограничивать применение ряда эффективных методов терапии, в частности ВДХТ, повторного облучения, по причине рисков индуцированных осложнений, как например костномозговая недостаточность, тяжелые эндокринные нарушения, вторичные опухоли и другие. Следует отметить, что для лечения рецидивов МБ применимы те же самые опции, что и в случаях первичного лечения, однако с тенденцией к снижению интенсивности терапии. По данным проводимых исследований куративными остаются методы локального контроля (повторные операции и ЛТ, и/в ХТ) и системная противоопухолевая терапия, включая комбинированную МХТ, стандартные режимы ХТ, ВДХТ. Таргетная и иммунотерапия на сегодняшний день являются экспериментальными методами лечения, тем не менее у ряда больных удается достичь продолжительных ремиссий заболевания в случае их применения в комбинации с другими вышеуказанными подходами [53,130,257,403]. Учитывая, что выживаемость пациентов в рецидиве МБ остается неудовлетворительной, высокоактуальными остаются вопросы паллиативной и симптоматической терапии с целью сохранения качества жизни пациентов и их семей [215].

## *Хирургическое лечение рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы*

Как было отмечено ранее, большая часть р/р форм МБ имеет метастатический характер с/без поражения задней черепной ямки, что ограничивает частоту применения хирургической опции и ее влияние на результаты лечения [92,338, 346, 425]. В то же время в случаях изолированных рецидивов МБ оперативное вмешательство строго ассоциируется с увеличением выживаемости пациентов [346]. Как правило малочисленность исследуемых когорт, гетерогенные подходы к терапии, тенденции к применению паллиативных режимов в лечении рецидивов МБ, не позволяют в должном объеме оценить значение хирургии [105,319,338,431,432].

Показаниями к хирургическому вмешательству могут быть резекция опухоли в случаях изолированного узлового поражения, повторная биопсия для выполнения патоморфологической диагностики /исключения другого типа опухоли (вторичной)/ радиоиндуцированного некроза [430], молекулярно-генетического исследования в аспектах диагностики приобретенных драйверных событий (TP53, амплификация MYCN и др.) и поиска мишенией для таргетной терапии, а также с паллиативной целью для улучшения качества жизни при нарастающем неврологическом дефиците/ гипертензионно-гидроцефальном синдроме [92,96,131,156,237,312,331,347,392,430].

## *Системная химиотерапия*

Интенсивность режимов ХТ при рецидивах МБ может значимо различаться, при этом выбор будет зависеть от следующих факторов: предшествующий объем лечения и ассоциированная токсичность, наличие тяжелой сопутствующей патологии, объем опухоли и ее распространение, ожидаемый прогноз в соответствии с известными прогностическими факторами и выбор пациента/ семьи [50,118,198,230,347,349]. В таблице 3 суммированы наиболее часто применяемые

схемы ХТ стандартной и сниженной интенсивности, используемые в качестве противорецидивной терапии при МБ.

На сегодняшний день наиболее частым режимом системной ХТ при р/р формах МБ является сочетанное использование карбоплатина/вепезида в виде продленной (96-часов) инфузии. Эффективность и переносимость были продемонстрированы в исследовании P-HIT-REZ 2005, при этом авторы отмечают преимущества такого по сравнению с терапией темозоломидом в монорежиме [215]. За последние годы все более актуальным в лечении различных солидных опухолей у пациентов детского возраста, в том числе МБ, становятся комбинированные схемы с включением иринотекана, темозоломида и бевацизумаба [33,50,118,308,349]. Bonney и соавторы акцентируют внимание на возможность достижения хорошего частичного ответа даже в случаях экстрамедуллярного метастазирования МБ (мультифокальное поражение костей) [118], в то же время в других исследованиях продемонстрирована высокая частота ОО, не уступающая режиму «карбоплатин/этопозид» [50,118,230,349]. При этом авторы отмечают их умеренный профиль токсичности, позволяющей пациентам вести привычный образ жизни [50].

**Таблица 3 - Примеры режимов химиотерапии, используемых при рефрактерных/рецидивирующих формах солидных опухолей у детей**

Исследование [ссылка]	N пациентов / n пациентов с МБ	Схема	Эффективность	Доминирующая ассоциированная токсичность
<b>Стандартные режимы ХТ</b>				
Gaab C., 2022 [215]	119/98	карбоплатин, этопозид	ОО – 51,8%	гематологическая токсичность, инфекционные осложнения, ототоксичность, нейротоксичность
O'Halloran K., 2022 [230]	9/9	циклофосфа- мид, иринотекан, темозоломид, этопозид, n=2-4	ПО – 2, ЧО-5, СБ-2; ОО – 78%	фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, длительная тромбоцитопения

*Продолжение таблицы 3*

Kim H., 2013 [198]	13/12	иринотекан, винкристин, цисплатин, циклофосфами- д, этопозид	ОО – 38,5%	тромбоцитопения, нейтропения
<b>Режимы ХТ сниженной интенсивности</b>				
Le Teuff G., 2020 TOTEM [310]	32/20	темозоломид, топотекан	ОО – 20-30%	гематологическая токсичность
Grill G., 2013 TEMIRI [308]	66/66	темозоломид, иринотекан медиана циклов, n= 6	ОО – 32,6%; медиана выживаемости – 16,7мес; медиана длительности ответа – 27 недель	диарея (7,6%), нейтропения (16,7%), тромбоцитопения (12,1%), анемия (9,1%), лимфопения (9%)
Aguilera DG., 2011 [50]	2/2	иринотекан ± темозоломид, бевацизумаб	БПВ – 18 и 30 мес	тромбоцитопения, нейтропения, алопеция
Aguilera D., 2013 [349]	9/9	иринотекан ± темозоломид, бевацизумаб	ОО – 67%; медиана ОВ – 13мес	нейтропения, тромбоцитопения, токсический гепатит, диарея
Bonney PA, 2016 [118]	1/1	иринотекан, темозоломид, бевацизумаб	ЧО	диарея
Levy AS., 2021 [403]	105	иринотекан, темозоломид,	медиана ОВ – 13 мес	гематологическая токсичность, электролитные нарушения, диарея, токсический гепатит, интракраниальное кровоизлияние
		иринотекан, темозоломид, бевацизумаб	медиана ОВ – 19 мес	

Примечания: БПВ - выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОО- объективный ответ; ПО – полный ответ; СБ – стабилизация; ЧО- частичный ответ

Следует обратить внимание на малочисленность исследуемых когорт, при этом большая часть авторов сообщает об успехе лечения на основании представления единичных клинических случаев [50,118,198,230,349]. Крупное рандомизированное исследование II фазы было посвящено сравнительной оценке эффективности и токсичности комбинации иринотекана и темозоломида в сочетании или без бевацизумаба у пациентов с рецидивами МБ: при равнозначной

частоте нежелательных явлений, добавление бевацизумаба значительно снижало риск летальности от основного заболевания [403].

Основным ограничивающим фактором применения вышеуказанных подходов ХТ может являться миелотоксичность тяжелой степени, что определяет в ряде случаев невозможность продолжения интенсивных протоколов лечения и требует применения иных, в частности, метрономных, режимов ХТ.

### *Высокодозная химиотерапия с аутологичной транспланнацией гемопоэтических стволовых клеток*

В соответствии с опубликованными литературными данными, эффективность и ассоциированная токсичность метода ВДХТ с поддержкой аутоТГСК при рецидивах эмбриональных опухолей ЦНС, и, в частности МБ, являются неоднозначными с крайне вариабельными показателями выживаемости от 0 до 54% [126,171,173,215]. Гипотеза назначения ВДХТ с аутоТГСК заключается в эскалации стандартных доз химиотерапевтических агентов с целью преодоления опухолевой резистентности, а также их лучшей пенетрации через ГЭБ, тем самым способствуя повышению эффективности лечения [139, 188]. Следует отметить, что включение режимов ВДХТ в программы лечения детей с эмбриональными опухолями ЦНС в первой линии способствовало улучшению показателей выживаемости пациентов группы высокого риска и определило возможность отказаться от облучения или редуцировать стандартно используемые дозы ЛТ у детей раннего возраста [206]. Однако частота и степень тяжести ожидаемых осложнений метода, а также его не очевидная эффективность при р/р формах МБ, ограничивают ее рутинное использование у данной категории больных [14,173]. Согласно современным международным рекомендациям Американского общества по трансплантации и клеточной терапии (ASTCT) и Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ) ВДХТ с аутоТГСК может рассматриваться как метод лечения р/р МБ, но остается на усмотрение клиники и лечащего врача [135,189].

Единых рекомендаций по преимуществам конкретного режима кондиционирования и его интенсивности (миело-/не миелоаблативное, моно-/тандемная) в случаях ВДХТ при опухолях ЦНС на сегодняшний день нет, тем не менее большая часть из них базируется на включении алкилирующего препарата (в ряде исследований продемонстрированы преимущества тиотепы), ингибиторов топоизомеразы, препаратов платины [171]. Тиотепа и топотекан обладают способностью проникать через ГЭБ, что и определяет наибольшую частоту их применения при опухолях ЦНС [399].

Большая часть проводимых международных исследований в отношении ВДХТ при р/р МБ свидетельствует об отсутствии ее значимого влияния на показатели выживаемости у данной категории пациентов [126,127,170,173,270]. Согласно результатам исследования P-HIT-REZ 2005, несмотря на малое количество пациентов, получивших ВДХТ, достоверного улучшения показателей ОВ и БПВ в сравнении с когортой больных, получавших только стандартные режимы ХТ, не выявлено. Кроме того, следует отметить высокую частоту зарегистрированной гематологической токсичности при использовании ВДХТ, включая тяжелую лейко- и гранулоцитопению, а также случаи тяжелого стоматита, интестинального мукозита, фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, несмотря на отсутствие зарегистрированных эпизодов летальности. Другими вариантами лекарственно-индуцированных осложнений были транзиторная нейротоксичность, токсический дерматит, гепатотоксичность и перманентная ототоксичность [215]. Авторы акцентируют внимание и на значимое нарушение качества жизни пациентов, получавших ВДХТ, с последующим летальным исходом от прогрессирования основного заболевания [432]. Полученные данные в результате исследований HIT-REZ 97 и P-HIT-REZ-2005 позволяют сделать вывод, что в случаях химиочувствительных рецидивов МБ и использования всех локальных методов лечения проведение ВДХТ не приводит к улучшению выживаемости и более не рекомендовано к применению [215,432]. Сопоставимые данные об отсутствии эффективности ВДХТ в качестве терапии

спасения получены в работах Pizer B. [431], Choi J.Y. [399], Bode U. [432] и Sabel M. [346].

Тем не менее, противоположные данные были получены в исследованиях Dunkel [171], Kadota [117], Ridola [174], Park [126], Raghuram [333], Butturini [172], где авторы указывают на преимущества ВДХТ в отношении улучшения показателей выживаемости у пациентов с МБ и некоторыми другими ЭО ЦНС. К факторам эффективности метода отнесены ранний возраст пациентов [333], а также отсутствие КСО в анамнезе (как правило обусловлено возрастными ограничениями) [172,432], статус основного заболевания (достижение хорошего ЧО или ПО с использованием хирургического удаления опухоли, ЛТ и/или ХТ) [58,126,171,173], тандемная ВДХТ [126]. Повторная ЛТ после ВДХТ также является важным компонентом терапии спасения (достоверность данных ограничена малым числом исследуемых групп), в то время как у некоторых пациентов была зарегистрирована длительная бессобытийная выживаемость и без ее использования [171].

Очевидно, что метод ВДХТ в случаях р/р форм МБ имеет очень ограниченное применение, при этом у большей части пациентов, в особенности с диссеминированным рецидивом и ранее получавших ЛТ, отдаленная выживаемость остается крайне низкой, в то время как ТГСК-ассоциированная токсичность высокой, а в ряде случаев жизнеугрожающей, что не позволяет рекомендовать ее использование в рутинной практике [215, 431].

### *Метрономная химиотерапия*

МХТ определяется как длительное и на постоянной основе применение химиотерапевтических агентов в низких дозах, основной целью которой является поддержание их постоянной концентрации в организме. Использование редуцированных доз цитостатических агентов снижает риски развития ассоциированной токсичности тяжелой степени, характерной для применения таковых в стандартных и высоких дозах, тем самым способствует реализации

основного принципа МХТ - непрерывный прием лекарственных препаратов [61,72]. Одной из задач МХТ при онкологических заболеваниях была возможность продолжения противоопухолевой терапии со сдерживающей целью в группах неблагоприятного прогноза с минимизацией рисков развития нежелательных явлений (НЯ). Низкая органная токсичность и, в большинстве случаев, пероральный прием препаратов, делают возможным продолжение лечения в амбулаторных условиях, снижают требуемый объем сопроводительной терапии и периодичность мониторинга, тем самым способствуя улучшению качества жизни пациентов и их семей [163]. Концепция МХТ в детской онкологии является далеко не новой и впервые была использована в качестве поддерживающей терапии острого лимфобластного лейкоза с применением 6-меркаптопурина и метотрексата. С 2000г. все более популярным указанный подход стал для случаев солидных опухолей с рецидивирующими/ рефрактерным течением, при этом результаты продолжающихся исследований МХТ в различных комбинациях являются обнадеживающими, а ряде случаев позволяют рассматривать этот подход в качестве куративной опции [262,316].

Принципиальными отличиями МХТ от стандартных и высокодозных режимов ХТ являются цель применения, точка приложения (мишень) и ожидаемый эффект (таблица 4). При этом различными будут используемая доза цитостатических агентов, путь и сроки введения, длительность терапии, что в свою очередь будет влиять на фармакокинетику лекарственных препаратов и риски развития ассоциированной токсичности [60,202,246,375]. На сегодняшний день МХТ является мультитаргетной с включением разнонаправленных по механизму действия лекарственных препаратов [51], реализующиеся через прямое и непрямое влияние на опухолевые клетки и их микроокружение [61]. К первым из них относят (1) антипролиферативный эффект, (2) уменьшение числа стволовых опухолевых клеток, (3) индукцию состояния покоя («сна») опухолевой клетки [264]. Непрямое влияние осуществляется через подавление кровоснабжения опухоли путем ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, апоптоза циркулирующих клеток эндотелия, подавления проангиогенных факторов (н-р: VEGF, VEGFR-2,

bFGF) и активации анти-ангиогенных цитокинов (н-р, TSP-1) [61,73,415,424]. Также значимым механизмом МХТ является индукция противоопухолевого иммунного ответа путем уменьшения числа Т-регуляторных лимфоцитов и активации цитотоксических Т-лимфоцитов [62].

Одной из особенностей естественного течения онкологических заболеваний является состояние покоя опухолевой клетки, который характерен для очень ранней фазы болезни и периода после завершения терапии (фаза ремиссии), которая регулируется в том числе началом ангиогенеза, позволяя предположить, что именно использование ингибиторов сосудистого роста и пролиферации при назначении МХТ может предотвращать прогрессирование опухоли и ее метастазирование [63].

**Таблица 4** - Основные отличия стандартных/высокодозных и метрономных режимов химиотерапии

Параметры	Стандартная/ высокодозная химиотерапия	Метрономная химиотерапия
Дозы	высокие/ максимально переносимые	низкие
Путь введения	в/в	чаще – пероральный
Длительность	цикловая ХТ (интервалы 21-49 дней)	непрерывно, длительно
Фармакокинетика	достижение пиковых концентраций с последующей элиминацией	поддержание постоянной концентрации препарата в плазме
Токсичность	высокая	низкая
Эффект	цитотоксический (повреждение ДНК путем нарушения репликации)	антиангиогенный иммуномодулирующий цитотоксический
Мишень	опухолевая клетка	эндотелиальные клетки, ангиогенез, опухолевая клетка, Трег - лимфоциты
Цель	эрадикация опухоли	контроль роста опухоли
Ограничения	соматический/ неврологический статус; рефрактерные опухоли	нет

Доза используемых лекарственных препаратов при МХТ является эмпирической и произвольной, что в некоторой степени противоречит концепции

прецизионной медицины. МХТ заключается в применении «минимальной биологически эффективной дозы», но нерешенными остаются вопросы: «какая это доза?» «что является низкой дозой, какая часть от стандартной?», «какова оптимальная частота приема?» и ряд других [316,214]. В качестве примеров могут служить оптимизация дозирования и определения необходимой длительности терапии с использованием графического инструмента метрономограммы, а также фармакокинетической/ фармакодинамической математической модели *in silico* (компьютерное моделирование). Следует обратить внимание, что авторы подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода для решения вышеуказанных задач [214,302]. В соответствии с рекомендациями большинства исследований, продолжительность МХТ составляет 6-12 мес, в некоторых рассматривается вопрос о продолжении лечения до 24мес или до признаков прогрессирования болезни, тем не менее оптимальная длительность не установлена [40,53,96,111,147,187,215,227,245,247,248,306,308,310,311,313,341,362,367,381].

Большую роль во внедрении МХТ имеют данные доклинических исследований, однако спектр исследуемых препаратов является довольно узким, кроме того, получаемые результаты имеют ряд ограничений, в частности невозможность воспроизведения метастатической формы заболевания человека на ксенотрансплантатах опухоли и мышиных моделях, тем самым ограничивая получаемые данные эффективности в реальной клинической практике [54,61,162,316].

Применение МХТ широко распространено у пациентов детского возраста с р/р опухолями, в том числе при МБ, при этом схемы и режимы терапии могут идентичными для различных нозологий [38,43,44]. Надо отметить, что в большинстве случаев лекарственными партнерами цитостатических агентов являются не химиотерапевтические препараты, включая бевацизумаб, сиролимус, метформин, статины, фенофибрят, талидомид, целекоксиб, валпроевую кислоту, пропранолол, каждый из которых путем реализации различных механизмов действия, обладает антиангиогенным и/или антиплифративным эффектами, а также могут индуцировать дифференцировку опухолевых клеток

[38,104,123,296,316,400,404]. В ряде случаев используется сочетание МХТ с другими методами противоопухолевой терапии, в частности ЛТ, таргетной и иммунотерапией [61,316]. В таблице 5 приведены примеры наиболее часто используемых режимов МХТ у пациентов с р/р формами МБ в рутинной клинической практике с предварительными результатами.

Из таблицы видно, что наиболее часто используемыми химиотерапевтическими препаратами в режимах МХТ являются алкилирующие агенты (циклофосфамид, темозоломид) и ингибиторы топоизомеразы (этопозид, топотекан), что прежде всего обусловлено их доказанной эффективностью в отношении опухолей ЦНС, управляемой токсичностью и удовлетворительной переносимостью [53,367,402].

**Таблица 5 - Примеры метрономных режимов химиотерапии, используемых при рефрактерных/рецидивирующих медуллобластомах у детей**

Исследование [ссылка]	N пациентов / n пациентов с МБ	Схема	Эффективно- сть	Доминирующая ассоциированная токсичность
Kieran M., 2005 [38]	20/1	талидомид, целекоксиб, циклофосфамид/ этопозид	увеличение времени до прогрессиров- ания	анемия, лейко- /нейтропения, диарея, amenорея
Sterba J., 2006 COMBAT [96]	22/5	темозоломид, этопозид, 13- цискретиноевая кислота, целекоксиб, валльпроевая кислота	ПО в течение 21 мес	вторичные лейкозы; гематологическая токсичность, гепатотоксичность, инфекции, хейлит
Chinnaswamy G., 2018 COMBAT [111]	39/39		ОВ 2x летняя – 67,4%; БПВ 2x летняя – 25,8%	
Zapletalova D., 2012 COMBAT [245]	74/13	темозоломид, этопозид, 13- ретиноевая кислота, целекоксиб, витамин Д	ОВ 2x летняя – 43,1%, медиана 15 мес	гематологическая токсичность, гепатотоксичность, хейлит
Andre N., 2008 [247]	17/2	этопозид, циклофосфамид, целекоксиб	стабилизация болезни > 20 недель у 21% пациентов	гематологическая токсичность, стоматит

*Продолжение таблицы 5*

Choi L., 2008 [147]	10/3	этопозид/циклофосфамид/ темозоломид и целекоксиб/ изотретиноин	стабилизация болезни (медиана 20 мес)	гематологическая токсичность, сухость кожи, диарея, тошнота/ рвота
Andre N., 2011 [313]	16/4	винblastин, циклофосфамид/ метотрексат, целекоксиб	увеличение времени до прогрессиро- вания	гематологическая токсичность, мукозит, нейропатия, почечная недостаточность
Robison N., 2014 [43]	101/6	циклофосфамид/ этопозид, целекоксиб, талидомид, фенофибрат	25% пациентов завершили 27 недель терапии (ПО- 1; ЧО-12; СБ- 36; ПБ-47)	гематологическая токсичность, сыпь,
Minard-Colin V., 2012 [311]	117/7	винорельбин, циклофосфамид	ПО-36%; ПО+ЧО+СБ – 52%	гематологическая токсичность, периферическая нейропатия, тошнота, инфекционные осложнения
Padovani L., 2011 [341]	10/10 (7 - дети)	темозоломид (75мг/м <sup>2</sup> /сут) +ЛТ	ПО - 5/5 на момент завершения терапии; 3 рецидива в сроки 28 мес	гематологическая, тошнота, рвота
Peyrl A., 2012 [53]	16/7	бевацизумаб, талидомид, целекоксиб, фенофибрат, этопозид/ циклофосфамид ± и/в ХТ	2х -летняя БСВ – 54%	гематологическая токсичность, протеинурия, гематурия, периферическая нейропатия, гипотиреоз
Peyrl A., 2023 [397]	40	бевацизумаб, талидомид, целекоксиб, фенофибрат, этопозид/ циклофосфамид ± и/в ХТ	5ти-летняя БПВ – 49,7% - 66,7%	миелосупрессия, инфекции, судороги, головные боли, вторичный ОМЛ
Sterba J., 2002 [381]	8/NA	темозоломид (90мг/м <sup>2</sup> /сут) +ЛТ	ОО – 75%	гематологическая токсичность, тошнота

*Продолжение таблицы 5*

Baruchel S., 2006 [362]	27/6	темозоломид (85мг/м <sup>2</sup> /сут) * 42 дня, 6 циклов, фармакокинетика	ПО – 2/28; ЧО – 2/28	гематологическая токсичность
Verschuur A., 2018 [248]	29/3	целекоксиб, винбластин, циклофосфамид, метотрексат	2- ЧО; 6 – СБ	гематологическая, фебрильная нейтропения, слабость, конъюнктивит, парестезии, токсический гепатит, диарея
Nicholson H., 2007 [306]	113/3	темозоломид при предшествующей ЛТ - 180мг/м <sup>2</sup> /сут*5 дне; без ЛТ - 200мг/м <sup>2</sup> /сут* 5 дней; n= 11 курсов	5- ЧО; 1-ПО	гематологическая токсичность
Carcamo B., 2022 [80]	6/2	этопозид/ циклофосфамид, целекоксиб, вальпроевая кислота	3- ПО; 3- ЧО	гематологическая токсичность
Gaab C., 2022 HIT-REZ 2005 [215]	47/NA	темозоломид (150мг/м <sup>2</sup> /сут*5 дней) + и/в терапия	медиана БПВ – 4 мес; медиана ОВ – 14,1 мес	гематологическая токсичность, инфекции, дерматит, периферическая нейропатия, ототоксичность
Slavc I., 2020 MEMMAT [227]	29/29	целекоксиб, талидомид, фенофибрат, этопозид циклофосфамид, бевацизумаб, и/в этопозид/ липосомальный цитарabin	ОВ 5 лет – $44\pm10\%$ БПВ 5 лет – $33\pm10\%$	нейтропения, инфекционные осложнения, периферическая вторичная (талидомид) нейропатия, гипотиреоз, протеинурия, гематурия; вторичные лейкозы
Oayed M., 2020 [40]	18/2	сиролимус, целекоксиб, этопозид/циклофо сфамид	>50% пациентов – СБ; 1 – ЧО	лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, рвота

*Продолжение таблицы 5*

Slavc I., 2022 МЕММАТ-like [187]	29/29	целекоксиб, талидомид, фенофибрат, этопозид циклофосфамид, бевацизумаб, и/в этопозид/ липосомальный цитарabin	ОВ 5 лет – $34,5 \pm 8,8\%$ БПВ 5 лет – $29,4 \pm 9\%$	гематологическая токсичность 3-4 ст., инфекционные осложнения, геморрагический цистит, вторичные лейкозы
<p>Примечания: БПВ - выживаемость без прогрессирования; БСВ – бессобытийная выживаемость; ДО – длительность ответа; и/в – интравентрикулярное введение; ЛТ – лучевая терапия; ОВ – общая выживаемость; ОО- объективный ответ; ПБ- прогрессирование болезни; ПО – полный ответ; СБ – стабилизация; ЧО- частичный ответ</p>				

Результаты фармакологических исследований показали, что продолжительное пероральное применение низких доз этопозида ( $50\text{мг}/\text{м}^2$ ) обладает большим цитотоксическим эффектом, внутривенное использование в стандартной дозе [297,402], а также достигает цитотоксической концентрации в цереброспинальной жидкости [134,297,402]. Кроме того, отмечается отсутствие восстановления опухолевой ДНК вследствие длительной блокады топоизомеразы II за счет непрерывного приема [301]. Интересно отметить, что в случаях метрономного режима использования этопозида, клинический эффект регистрировался даже у пациентов, ранее имевших резистентность 5ти дневному стандартному курсу терапии этопозидом [307]. Тем не менее следует помнить о возрастающих рисках развития вторичных лейкозов или миелодиспластического синдрома при достижении высокой кумулятивной дозы ( $1,2\text{-}6\text{гр}/\text{м}^2$ ) или длительного непрерывного назначения [206].

Касательно использования темозоломида, основными преимуществами также являются высокая биодоступность (100% в течение 2x часов после приема), способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и доказанная высокая эффективность при различных нозологических вариантах опухолей ЦНС [402]. Оптимальным режимом введения темозоломида считается достижение суммарной дозы за 5 дней, а к потенциальным маркерам эффективности относят статус метилирования промоторной области гена *MGMT* [226,402]. Сочетанное применение, как правило в альтернирующем режиме, противоопухолевых

препаратов, относящихся к группе алкилирующих агентов (темозоломид) и ингибиторов топоизомеразы (этопозид) обосновано различием в механизмах цитотоксического действия на опухолевую клетку, а также предполагаемого потенцирования эффекта [323,402].

Для МБ группы SHH и группы 3, VEGFA определен как один из биомаркеров клинического течения заболевания, тем самым обусловливая потенциальную эффективность применения направленной терапии в отношении VEGF – бевацизумаба [67,153,193,419]. В случаях опухолевого роста отмечается дисбаланс между количеством анти- и проангиогенных факторов в сторону гиперэкспрессии последних, при этом одним из ключевых является VEGFA<sub>165</sub>, способствующий неоангиогенезу и росту опухоли путем связывания и активации VEGFR1 и VEGFR2, тем самым инициируя каскад сигнальных событий [296]. Целью антиангиогенной терапии является истощение опухоли путем ограничения потребления кислорода и питательных веществ, что в конечном итоге приводит к снижению пролиферации опухолевых клеток. Тем не менее, несмотря на инициальный период клинической эффективности с увеличением периода БПВ и регресса опухоли, высоковероятно развитие прогрессирования, что как правило связано с микроокружением опухоли, избыточной продукцией альтернативных (VEGFA/VEGFR - независимых) проангиогенных факторов, обеспечивая процесс восстановления ангиогенеза опухолевой ткани. На мышиных моделях была продемонстрирована корреляция такового с FGF1 и FGF2, что обосновывает потенциальную эффективность использования таргетной терапии в отношении нескольких путей ангиогенеза [121,296].

В то же время в ряде исследований было продемонстрировано, что сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR играет важную роль во многих метаболических процессах и механизмах выживания клеток при МБ, преимущественно в подгруппе 4γ и SHH [192,194,400], являясь обоснованием для возможного применения mTOR / PI3K ингибиторов в комбинации/без с ингибиторами АКТ [113,223,400]. Известно, что ингибирование PI3K оказывает сильное влияние на количество стволовых клеток МБ, а также повышает их радиоиндуцированный апоптоз [400].

В то же время взаимосвязи между mTOR и МБ группы 3 и WNT до настоящего времени не описано [400]. В исследовании Pediatric MATCH тестируется двойной ингибитор PI3K/mTOR при МБ с мутациями PI3K/TSC/mTOR [130].

Очевидно, что для определения популяции пациентов, которые будут иметь наиболее высокие результаты при использовании МХТ, а также с целью осуществления мониторинга эффективности терапии, необходимо использование диагностических, предиктивных и прогностических биомаркеров. При этом должны учитываться такие параметры как тип заболевания, лекарственные препараты и дозы, входящие в режим МХТ, комбинация МХТ с другими методами лечения. Примеры таковых в ряде проводимых исследований представлены в таблице 6, тем не менее следует отметить их противоречивые результаты по их использованию. Кроме того, анализ ангиогенных факторов в крови и моче может неточно отражать их концентрации в ткани опухоли и окружающем пространстве, где происходят процессы неоваскуляризации [43,38]. Тем самым, идентификация надежных предиктивных биомаркеров для МХТ на сегодняшний день оказалась безуспешной, что затрудняет их использование в рутинной клинической практике [38,43,147,316,367].

**Таблица 6** - Примеры потенциальных биомаркеров эффективности метрономных режимов химиотерапии, используемых в онкопедиатрии

Режим МХТ	Исследуемые биомаркеры	Биомаркеры маркеры эффективности терапии	Источник
Талидомид/ целекоксив/этопозид или циклофосфамид	bFGF, VEGF, эндостатин, TSP-1	повышение TSP-1 в сыворотке	Kieran M., 2005 [38]
Талидомид/ целекоксив/фенофибрат/ этопозид или циклофосфамид		повышение TSP-1 в сыворотке ( $p=0.009$ ); стабильный уровень эндостатина в моче ( $p=0.03$ )	Robison N., 2014 [43]
Целекоксив, винblastин/ циклофосфамид	VEGF, bFGF, эндостатин, TSP-1, sVCAM-1, sICAM-1	не выявлено	Stempak D, 2006 [44]

<i>Продолжение таблицы 6</i>			
Талидомид/ целекоксиб/, этопозид/ циклофосфамид; группа контроля - плацебо	VEGF, TSP-1	не выявлено	Pramanik R,2020 [138]
Сиролимус/ циклофосфамид/ топотекан	TSP-1, sVEGFR2, PGF, эндоглин	снижение уровня TSP-1 и sVEGFR2 на фоне терапии (p=0.043)	Vo K, 2017 [305]
Этопозид/ циклофосфамид/ целекоксиб	СЕС (периферическая кровь)	потенциальный маркер эффективности терапии	Andre N., 2008 [247]

Примечания: bFGF – базальный ростовой фактор фибробластов; СЕС – циркулирующие эндотелиальные клетки; PGF – плацентарный ростовой фактор; sVCAM – 1- растворимые молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; sICAM -1 – растворимые молекулы межклеточной адгезии 1-ого типа; TSP-1 – тромбоспондин-1; VEGF – сосудистый эндотелиальный ростовой фактор;

Следует отметить, что максимальная эффективность МХТ и антиангиогенной терапии отмечается в условиях минимальной остаточной болезни, когда ангиогенез имеет ключевую роль для инициации роста прогениторных или опухолевых стволовых клеток [53]. Для исследуемой когорты больных, ввиду предшествующего объема высокоинтенсивной ХТ и/или краиноспинального облучения, принципиальное значение имеет костномозговая переносимость терапии, при этом в случаях использования МХТ она по данным большинства авторов являлась удовлетворительной. Частота и тяжесть инфекционных и других осложнений терапии также были не тяжелыми и обратимыми, легко контролировались путем уменьшения/ отменой принимаемой дозы противоопухолевых препаратов. Необходимо учитывать риски развития вторичных опухолей, преимущественно в случаях применения темозоломида и этопозида, что подчеркивает необходимость мониторинга суммарных доз используемых препаратов [40,53,96,111,147,187,206,215,227,245,247, 248,311,313,341,306,308,310,362,381].

## *Локальная химиотерапия*

Для большей части противоопухолевых препаратов при системном назначении, экспозиция в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) достигает не более 10%, что определяет их низкую эффективность при первичных или метастатических опухолевых заболеваниях с поражением ЦНС. Основным фактором, препятствующим проникновению лекарственных препаратов в ЦНС в целевых концентрациях, является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [203]. Интравентрикулярная (и/в) или интракраниальная (и/т) ХТ относятся к методам региональной ХТ, преимуществами использования которой является направленное преодоление ГЭБ с достижением максимальной экспозиции противоопухолевых препаратов в ЦНС при отсутствии их системного действия [188,109].

Сравнение доступов для введения ХТ в случаях лептоменингеального канцероматоза показало, что использование резервуара Оммайя для и/в введения цитостатиков является оптимальным [203,407]. Основными недостатками и/т введения ХТ являются трудности, сопряженные с выполнением манипуляции (необходимость седации, болевой синдром, попадание препарата в эпифиз/субдуральное пространство), а также неравномерное распределение препарата в ликворе в зависимости от положения тела пациента, а также недостижение требуемой концентрации препарата в желудочках мозга – основных резервуарах скопления опухолевых клеток. Кроме того, существенным аспектом является меньшая ассоциированная нейротоксичность [407]. Использование резервуара Оммайя также возможно и у пациентов с гидроцефалией и установленным ВПШ [187,351]. Тем не менее следует помнить о возможных рисках непредсказуемого повышения концентрации химиотерапевтических агентов в СМЖ при нарушениях ликвородинамики, что может приводить к развитию нейротоксичности тяжелой степени [347].

Используемыми препаратами для локальной ХТ при МБ могут быть метотрексат, цитарabin/ липосомальный цитарабин, тиотепа, топотекан, бусульфан, этопозид, однако на сегодняшний день отсутствует стандарт их

назначения и данные об преимуществах использования конкретного препарата в зависимости от нозологического варианта опухоли ввиду малого числа контролируемых клинических исследований [5,146,303,304,347]. Ограничениями применения метотрексата могут быть риски развития лейкоэнцефалопатии, особенно после предшествующей ЛТ [212]. Следует отметить, что и/в ХТ будет эффективна только в отношении флотирующих опухолевых клеток в ЦСЖ и опухолевых депозитов на мозговых оболочках, ввиду невозможности ее проникновения через поверхностные слои оболочек мозга в целевой концентрации и лечения паренхиматозных опухолевых поражений, что определяет необходимость использования дополнительных локальных и системных методов контроля [70,149].

Преимущества комбинированного использования и/в и системной ХТ было продемонстрировано у детей раннего возраста с впервые диагностированной МБ, при этом указанный подход в ряде случаев позволял избежать применения ЛТ [197,427, 433]. Данные об эффективности применения и/т или и/в ХТ в лечении р/р форм МБ различаются. Эффективность применения и/в этопозида в монорежиме и возможность достижения клиренса ликвора и/или стабилизации со стороны диссеминированного лептоменингеального поражения при р/р формах злокачественных опухолей ЦНС, были успешно продемонстрированы в работе K. Pajtler [196]. Также описаны клинические случаи удовлетворительной переносимости сочетанного назначения системной ХТ и и/т липосомального цитарарабина с увеличением БПВ с хорошим качеством жизни у пациентов с лептоменингеальным рецидивом МБ [88,116,124,187,195]. Обратные наблюдения сделаны Gaab и соавторами, не выявив преимуществ назначения и/в этопозида в сочетании с системной ХТ в отношении БПВ и ОВ при р/р медуллобластоме у детей [215].

В метаанализе Hart E. и соавторов проанализированы клинические исследования, посвященные проблеме повреждений ГЭБ после применения ЛТ у взрослых и детей. При этом отмечено, что 35% авторов свидетельствуют об изменениях его проницаемости, 30% - отмечают не очевидный эффект и 35% -

сообщают об отсутствии такого. В ряде работы отмечена зависимость от используемой дозы облучения, режима фракционирования, временного интервала после его использования, а также обратимость индуцированных ЛТ повреждений [71]. Одной из положительных сторон возникающих повреждений в контексте заболеваний ЦНС, повышенная проницаемость ГЭБ может иметь терапевтические преимущества, обеспечивая лучшее проникновение лекарственных препаратов к паренхиме мозга [109,287]. Это обстоятельство может определять большую эффективность системной терапии, метрономной ХТ у пациентов в рецидиве заболевания после использования ЛТ в первой линии и снижать вклад локальной ХТ в результаты лечения.

На сегодняшний день использование и/в (и/т) ХТ при р/р формах МБ обосновано в качестве комбинации с системной ХТ и другими методами локального лечения с учетом возможных рисков развития острой и отсроченной токсичности (арахноидит, радикулит, энцефалопатия, миелопатия), а также необходимости их профилактики (н-р, дексаметазон) и своевременного лечения [187,347].

### *Таргетная и иммунотерапия*

Таргетная и иммунотерапия на сегодняшний день не являются стандартным подходом в оказании помощи при МБ, тем не менее обсуждается в случаях р/р течении заболевания. Основой для применения молекулярно-ориентированной терапии при МБ являются отдельные сигнальные пути с нарушенной регуляцией и молекулярно-генетические альтерации, вовлечение которых в опухолевый процесс характерно для конкретной группы МБ [257]. Преимуществами персонификации лечения МБ с применением новых технологий лекарственной терапии является потенциальное улучшение показателей выживаемости, а также снижение системной органной токсичности, в то время как ограничивающими факторами являются быстро развивающаяся резистентность, обусловленная высокой генетической гетерогенностью МБ (преимущественно группы 3 и 4), наличием

стволовых опухолевых клеток и ГЭБ [401]. Следует отметить, что на сегодняшний день все более актуальными становятся вопросы применения таргетной терапии и в качестве первой линии лечения МБ, как правило в комбинации с ХТ и другими методами локального контроля [257].

В таблице 7 представлены примеры применяемых препаратов направленного действия, показавшие свою эффективность и безопасность в проводимых клинических исследованиях при МБ в зависимости от молекулярной группы [36,42,87,164,184,213,232,257,269,291,300,400,401,414,440].

**Таблица 7 - Примеры таргетной и иммунотерапии в лечении медуллобластомы у детей**

Терапевтическая группа	Препарат	Группа МБ
SMO ингибиторы	Сонидегиб	SHH
	Висмодегиб ± темозоломид	
	Таладегиб	
GLI ингибиторы	Силмитасертиб	
	Триоксид мышьяка	
HDAC ингибиторы	Вориностат	SHH, группа 4
	Панобиностат	
CDK4/6 ингибиторы	Палбоциклиб	SHH, группа 3 с амплификацией MYC
	Рибоциклиб	
Антиангидные факторы	Помалидомид	SHH
	Бевацизумаб в комбинациях	
Иммунотерапия	Ниволумаб	-
	Пембролизумаб	-
PI3K/mTOR	Сиролимус	SHH, группа 4
	Алпелисив	
Другие	Мебендазол	SHH

Доминирующая часть исследований находится в I/II фазе и основной конечной точкой являются оценка противоопухолевого эффекта и профиль безопасности, результаты на сегодняшний день крайне ограничены

[36,42,87,164,184,213,216,232,257,269,291,300,400,401,414,440]. Эффективность многих препаратов по настоящее время оценивается на клеточных линиях МБ и моделях животных [257,400]. Применение SMO-ингибиторов в отношении МБ группы SHH на сегодняшний день имеет наибольший клинический интерес. Однако, в систематическом обзоре Li и соавторов продемонстрирована относительно не высокая частота ответов в случаях применения сонидегиба и висмодегиба, соответствующая 37% в группе SHH и полное отсутствие эффекта при других молекулярных группах МБ. Кроме этого, авторы отмечают, что у пациентов детского возраста имела место лучшая эффективность сонидегиба по сравнению с висмодегибом (55% VS 17%), в то время как у взрослых была равнозначной [213].

Самой сложной группой МБ для таргетирования является WNT, что прежде всего определяется ее биологическими особенностями. Известно, что для данной группы МБ характерен нарушенный ГЭБ, что тем самым улучшает проникновение химиотерапевтических агентов, способствуя более благоприятному прогнозу для выживаемости [232]. Но в случаях инактивации ее сигнальных путей, могут быть исключены преимущества в химиочувствительности. Кроме того, передача сигналов по WNT пути необходима для эмбрионального развития, пролиферации клеток, формирования костной ткани, при этом в случаях их ингибирования могут привести к нарушению физиологических механизмов тканевой регенерации, нормального развития и остеопорозу. В связи с этим текущие исследования в основном направлены на определение возможности деэскалации интенсивности противоопухолевой терапии [257].

Значительная биологическая гетерогенность МБ группы 3 и 4 затрудняет разработку клинически применимого таргетного подхода, тем нее менее продолжено изучение возможной активности ингибиторов BET, CDK, HDAC и ряда других [164,257,401,423].

Данные об использовании различных вариантов иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек, CAR-T, вакцины, онколитические вирусы крайне ограничены [130,184,269,347]. Известно, что МБ у детей является «холодной»

опухолью с низким уровнем экспрессии PD-L1 и низкой мутационной нагрузкой, тем не менее продолжены попытки использования различных ингибиторов иммунных контрольных точек при р/р формах течения заболевания (ниволумаб, прембролизумаб, дурвалумаб) [184,291,300]. Также клинические исследования продолжены в отношении применения и/т радиоиммунотерапии [42], региональной CAR Т-клеточной терапии, специфичной в отношении *IL13Ralpha2*, *EGFR806*, *HER2* и *B7-H3*, тем не менее результатов использования клинической практике на сегодняшний день не представлено [216].

Следует отметить, что большая часть из указанных препаратов и методов терапии на сегодняшний день имеет экспериментальный статус, не имеет регистрации в РФ и может быть использована только в рамках индивидуального назначения или проводимых клинических исследований.

### ***Лучевая терапия***

Лучевая терапия является одним из ключевых этапов лечения МБ в первой активной фазе заболевания и, как правило, включает в себя КСО и буст на ложе опухоли и зоны метастатического поражения. Тем не менее окончательный объем облучения, разовые и суммарные очаговые дозы (РОД и СОД), а также сопутствующее назначение ХТ будут определяться целым рядом фактором, в числе которых стадия заболевания, группа риска, объем операции, возраст ребенка, ответ на предшествующую ХТ [140,239,337]. Следует отметить, что у пациентов раннего возраста и в группах благоприятного прогноза в течение последних лет обсуждаются вопросы деэскалации ЛТ с целью минимизации рисков развития ассоциированной ранней и отдаленной токсичности [387]. При этом применяются подходы полной отмены ЛТ, как правило с применением режимов ВДХТ у детей раннего возраста [142,130,427], снижения используемой СОД и/ или применением только локальной ЛТ [77,190,271,357,425,433]. В то же время в группах высокого риска, у пациентов старшего возраста на сегодняшний день ЛТ остается обязательным методом программного лечения [41,93,125,175,178,217,242,244,

281,283,356,420]. Доказанная высокая эффективность облучения при МБ определяет попытки его использования и в случаях рецидивов заболевания, тем не менее на сегодняшний день мнение врачей-специалистов неоднозначно.

Следует разделять р/р формы МБ в зависимости от применения опции ЛТ в 1ой линии, что влияет на характер рецидива и выбор тактики лечения. Так, в исследовании Hill и соавторов были продемонстрированы значимые различия в отношении времени возникновения рецидива в когорте пациентов, получивших любой объем облучения ( $p <0.0001$ ) в пользу удлинения сроков его развития. При этом медиана времени до развития рецидива была короче у пациентов с МБ группы 3 по сравнению с МБ группы 4 (1,34 VS 2,04 лет соответственно). Во всех группах МБ (SHH, группа 3/4) преобладал процент метастатических (нодулярных/диффузных) рецидивов [425]. И, несмотря на относительно большую частоту локально-нодулярных рецидивов в группе SHH, тактика эскалации дозы ЛТ на ложе опухоли в первой линии с целью снижения рисков локального рецидива, у этой когорты пациентов не оправдана [338,425]. Также после КСО метастатические рецидивы МБ группы SHH в большей части случаев имеют диффузное распространение и чаще ассоциировано с наличием амплификации MYCN. Тем самым абсолютно обоснованным и обязательным является выполнение МРТ всей ЦНС, даже в случаях локальной стадии заболевания в дебюте. Метастатические рецидивы МБ группы 3 и 4 могут иметь как диффузный, так и нодулярный характер распространения, при этом в случае последнего возможно применение повторного удаления опухоли и локального облучения, что может быть ассоциировано с увеличением показателя выживаемости.

У пациентов, не получавших ЛТ в первой линии как правило имеют место ранние рецидивы, возникающие в течение первых 18 мес от инициальной постановки диагноза. Такое агрессивное течение заболевания усугубляется наличием прогностически неблагоприятных факторов, таких как амплификация *MYC* и крупноклеточный анапластический вариант МБ. В то же время МБ группы SHH, десмопластический/ нодулярный гистологические типы МБ, повторная операция и КСО в рецидиве были ассоциированы с более благоприятным исходом

рецидива [425]. В таблице 8 приведены особенности рецидивов МБ в зависимости от применения ЛТ в первой линии с клиническими наблюдениями и рекомендациями [425].

**Таблица 8** - Особенности рецидивов медуллобластомы в зависимости от применения лучевой терапии в первой линии с клиническими наблюдениями и рекомендациями [425]

<b>Характеристики в дебюте</b>	<b>МБ<sub>ши</sub> ЛТ-</b>	<b>МБ<sub>ши</sub> ЛТ+</b>	<b>МБ<sub>группа3</sub> ЛТ-</b>	<b>МБ<sub>группа3</sub> ЛТ+</b>	<b>МБ<sub>группа4</sub> ЛТ+</b>
Пол (м:д)	м=д	м=д	м>д	м>д	м>д
Возраст, лет	< 4	4-16	<4	4-16	4-16
Гистологический тип	CMB, DMB	CMB, LCA, DMB	CMB, LCA	CMB, LCA	CMB
Частота М+ стадии, %	10	21	40	38	34
<b>Характеристики в рецидиве</b>	<b>МБ<sub>ши</sub> ЛТ-</b>	<b>МБ<sub>ши</sub> ЛТ+</b>	<b>МБ<sub>группа3</sub> ЛТ-</b>	<b>МБ<sub>группа3</sub> ЛТ+</b>	<b>МБ<sub>группа4</sub> ЛТ+</b>
Возраст, лет	< 4	4-16,> 16	<4	4-16	4-16,>16
Время до развития рецидива, лет	0,98	-	1,38	1,34	2,04
Частота М+ поражения/ только М+ поражение	71/ 33	65/40	80/33	92/70	90/58
Тип рецидива	МН <ЛН < МД	МН <ЛН <МД	ЛН=МД <МД	ЛН <МД <МД	ЛН <МД <МД
Выживаемость после рецидива, %	33	~5	~5	~5	~5
<b>Клиническая значимость</b>	<b>МБ<sub>ши</sub> ЛТ-</b>	<b>МБ<sub>ши</sub> ЛТ+</b>	<b>МБ<sub>группа3</sub> ЛТ-</b>	<b>МБ<sub>группа3</sub> ЛТ+</b>	<b>МБ<sub>группа4</sub> ЛТ+</b>
Наблюдения	DMB-лучше ОВ	MYCN амплификация – МД рецидив	LCA, MYC амплификация – высокий риск, быстрая прогрессия	нодулярный рецидив – увеличение ОВ	увеличение времени до рецидива; нодулярный рецидив – увеличение ОВ

*Продолжение таблицы 8*

Рекомендации	Удаление опухоли и КСО	-	-	Локальная ЛТ/ резекция	Длитель- ность наблюдения 10 лет; локальная ЛТ/ удаление опухоли
Примечания: МД – метастатический диффузный; МН – метастатический нодулярный; ЛН – локальный нодулярный; ОВ – общая выживаемость; DMB- десмопластическая МБ; СМВ- классическая МБ; LCA-крупноклеточная анапластическая МБ					

Использование ЛТ при рецидиве МБ у пациентов, получавших в первой линии только хирургическое лечение и ПХТ, продемонстрировало значимые преимущества в выживаемости вне зависимости от молекулярной подгруппы, определяя возможности ее использования как в качестве единственной терапевтической опции, так и в комбинации с другими методами противоопухолевой терапии [194,215,285,315,425].

Современные литературные данные по применению повторного облучения в качестве терапии спасения у пациентов с рецидивами МБ также свидетельствуют об ее эффективности и приемлемой токсичности (таблица 9) [105,215,337,342,345,363,434]. На сегодняшний день указанный метод продолжает рассматриваться в качестве паллиативной опции терапии, при этом дозы, объем, используемый вид ЛТ (фотонная/ протонная) и режимы фракционирования определяются индивидуально с учетом возраста ребенка, распространения заболевания, предшествующего объема лечения, соматического и неврологического статуса [345]. В качестве возможных «щадящих» методов облучения можно рассматривать стереотаксическую ЛТ, радиохирургию, протонную ЛТ [225,286,336,350]. Интервал между первым и вторым курсами ЛТ должен составлять не менее 6 месяцев [105].

**Таблица 9** - Примеры исследований за период 2009-2023гг. (15 лет), посвященных оценке эффективности повторного облучения у пациентов детского возраста с рефрактерными/рецидивирующими медуллобластомами

Авторы, источник	N пациентов; возраст (лет)	Интервал между курсами ЛТ (мес)	ОВ	Факторы, улучшающие прогноз	Токсичность
Baroni LV., 2021 [105]	24; 4,7 – 17,4	7-60	3х летняя ОВ после КСО – 50%	КСО; рецидив МБ у пациентов младшего возраста	снижение когнитивной функции легкой/умеренной степени; гематологическая токсичность; бессимптомный гипотиреоз; бессимптомный радионекроз
Massimino M., 2023 [345]	25; 2,5-48,7	медиана – 32 мес	медиана ОВ – 8,2 мес	более длительный интервал между курсами ЛТ; повторная операция; не SHH МБ; отсутствие мутации TP53; бессимптомный рецидив	NA
Bakst RL., 2011 [342]	13; 8-44	25-112	медиана ОВ – 37 мес	Отсутствие признаков болезни на момент ЛТ	бессимптомный радионекроз, снижение слуха, дипlopия, гипопитуитаризм, умеренные когнитивные нарушения
Wetmore C., 2014 [344]	14; 7,35-25,63	0,67-48,33	5 лет – 55%	минимальная остаточная болезнь	внутриопухолевое кровоизлияние, субклинический радионекроз, гипопитуитаризм, гипотиреоз
Gupta T., 2019 [286]	28; 7-48	24-98	2 года – 64%	дети; стандартный риск МБ инициально; группа 4	симптоматический радионекроз

*Продолжение таблицы 9*

Tsang DS., 2019 [335]	14; 6-24	11,8-101,4	медиана – 1 год	системная ХТ, ВДХТ; рецидив с поражением ГМ; бессимптомный рецидив; интервал до прогрессии после 1ой ЛТ >4 мес; МБ WNT, группа 4 (без статистической значимости)	NA
Napieralska A., 2019 [332]	10; 3-46	1,1-75,6	NA	2/10 живы с ПО	отек головного мозга
Rao AD., 2017 [343]	20; <21	0,3-16,5	медиана – 8,4 мес	NA	вторичные опухоли, радионекроз, лейкоэнцефалопатия, эндокринные нарушения, гематологическая токсичность
Padovani L., 2011 [341]	5; 2-15	медиана – 73 мес	медиана 28мес, 4 ПО	комбинированная терапия с темозоломидом	гематологическая токсичность
Примечания: ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ГМ – головной мозг; КСО – краиноспинальное облучение; ЛТ – лучевая терапия; МБ - медуллобластома; ОВ – общая выживаемость; ПО – полный ответ; ХТ - химиотерапия					

В большей части исследований повторная ЛТ проводилась в интервале между курсами комбинированной ХТ, а также в комбинации с хирургическим методом лечения [105,286,337,345]. Также может быть оправдано сочетанное назначение ХТ на фоне ЛТ, в том числе с целью радиосенсибилизации опухоли [200,341]. Как следует из таблицы 6 сроки проведения повторного облучения по отношению к первичному варьировали от нескольких месяцев до нескольких лет [105,200,232,286,332,335,341,343,345,346,392,420]. Также следует отметить значительные вариации по используемым дозам и объему ЛТ. Так, в исследовании Tsang медиана суммарной дозы после выполнения повторного облучения составила 58,5Гр (50,5-82,9) и 60,6Гр (51,8-82,9) на спинной и головной мозг соответственно [335]. Gupta и соавторы продемонстрировали возможности применения краиноспинального облучения в режиме гиперфракционирования в

дозе 36Гр или 42,5Гр в стандартном режиме [286]. При этом авторы акцентируют внимание, что у пациентов с ограниченным рецидивом, локализованным в пределах ложа опухоли или в сочетании с одним/двумя другими очагами, может быть предложена ограниченная по объему повторная ЛТ (уни- или мультифокальная) в дозе 40-45Гр. В то время как у пациентов с лептоменингеальной диссеминацией вне зависимости от наличия локального рецидива, показано проведение повторного КСО с бустом на доминирующий очаг поражения [286]. Эффективность последовательного хирургического лечения, ВДХТ и последующей повторной ЛТ с медианой дозы 30Гр (19,8-45Гр) представлена в публикации Bakst. При этом медиана кумулятивной дозы на головной и спинной мозг составила 84Гр (65-98,4Гр), а в 54% случаев применялась технология IMRT (ЛТ с модуляцией интенсивности) [342]. Реже использовались более высокие дозы ЛТ при проведении КСО, локального/ спинального облучения (18-54Гр), при этом медиана суммарной дозы доходила до 91,9Гр (73,8-109,8Гр) [344]. Возможности использования и безопасность стереотаксической радиохирургии или гипофракционированной стереотаксической радиотерапии после предшествующего КСО у детей и взрослых были продемонстрированы Napieralska и соавторами [332].

Эффективность вышеуказанных режимов повторной ЛТ определялась рядом фактором и в соответствии с литературными данными, таковыми в наибольшей степени были отсутствие остаточной опухоли, локальные/ нодулярные рецидивы заболевания, ответ на предшествующую ХТ, использование КСО, рецидив МБ у пациентов младшего возраста, более длительные интервалы между курсами ЛТ первично и в рецидиве [105,171,215,335,342,345,425]. В ряде исследований также отмечено, что наименее благоприятный прогноз при использовании методов терапии спасения, имеет МБ группы SHH [92, 286, 288,345]. Следует отметить, что в представленных исследованиях основным критерием эффективности являлась медиана выживаемости после завершения ЛТ и/или показатели 2x-5-10ти летней ОВ и БПВ (отражены в таблице 9).

Постлучевые повреждения головного мозга могут быть острыми, развивающимися в период или в ранние сроки (4 недели) после завершения ЛТ, отсроченными (1-4 месяца после ЛТ) и поздними (несколько месяцев – лет после ЛТ) [374]. Показатель частоты развития лучевого повреждения находится в пределах 1,3-21,0% [105,329,330,332,335,342,344,374]. Степень тяжести радиоиндуцированных повреждений ЦНС может варьировать от клинически не значимой, до приводящих к серьезным/ фатальным неврологическим нарушениям [374].

Повторный курс ЛТ может увеличивать риск развития радиоиндуцированного некроза головного мозга, при этом к основным факторам, определяющим толерантность ЦНС к облучению, относят суммарную используемую дозу ЛТ, объем облучения, режим фракционирования, возраст пациента и использование сочетанной дозомодифицирующей ХТ [329,330,342]. Радиоиндуцированный некроз нормальной ткани мозга в случаях использования стандартного фракционирования развивается при достижении суммарной кумулятивной очаговой дозы  $\geq 100$  Гр или выше (до 135Гр) при использовании прецизионных технологий облучения [225,345]. Для фракционированной ЛТ с фракцией  $<2,5$  Гр, частота радионекроза в диапазоне 5% - 10% будет наблюдаться в случаях применения биологически эффективной дозы (БЭД), соответствующей 120 Гр (100-140) и 150Гр (140-170) соответственно [329]. При использовании двойного фракционирования отмечается значимое увеличение токсичности при БЭД  $>80$  Гр. Для фракций  $\geq 2,5$  Гр риски и степень тяжести ассоциированной токсичности непредсказуемы. В случаях использования радиохирургии ( достижение БЭД путем использования одной/ нескольких фракций) доказана корреляция между объемом зоны облучения и риском постлучевых нежелательных явлений [329].

Несмотря на то, что биопсия остается «золотым стандартом» диагностики лучевого некроза, в большинстве случаев диагноз основан на клинических симптомах и данных визуализации [329]. Нередко затруднительным является проведение дифференциального диагноза радионекроза с прогрессированием основного заболевания, что будет влиять на тактику дальнейшего лечения.

Дополнительным методом визуализации может являться ПЭТ/КТ с ФДГ, направленной на определение уровня метаболической активности сомнительной зоны, при этом сниженный метаболизм ФДГ, будет соответствовать некрозу, вызванному ЛТ [344]. Методом лечения постлучевого некроза с доказанной эффективностью является бевацизумаб [68,69].

Принимая во внимание крайне неоднородные исследуемые когорты по возрасту, их малочисленность, отсутствие данных о молекулярной стратификации МБ, полученные результаты не могут быть в полном объеме транслированы в рутинную клиническую практику, что определяет необходимость проведения дополнительных многоцентровых ретро- и проспективных исследований в отношении эффективности ЛТ у пациентов с р/р формами МБ и ассоциированной токсичности. На сегодняшний день метод имеет рекомендательный характер для применения, но с учетом индивидуальных показаний, факторов прогноза, рисков развития радиоидуированных поздних эффектов ЛТ на структуры ЦНС и вторичных опухолей, пожеланий семьи [294].

### **1.3. Осложнения терапии рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы: педиатрические аспекты**

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с первичными и рецидивирующими формами МБ с применением современных программ комплексной противоопухолевой терапии увеличивается, что определяет высокую значимость наблюдения в отдаленном периоде после завершения лечения в аспектах мониторинга ассоциированной токсичности со стороны органов слуха, зрения, а также эндокринных, нейропсихических, кардиоваскулярных осложнений и развития вторичных опухолей [102,209]. При этом часть из них будут связаны с предшествующей ХТ и/ или ЛТ [210]. Во многом риски и тяжесть развития осложнений будут зависеть от возраста пациента на момент лечения, суммарных доз и локализации облучения, а также суммарных эквивалентных доз цитостатиков [209].

Обзор литературы, выполненный Chevignard и соавторами представляет собой наиболее актуальную информацию по исходам лечения первичной МБ у пациентов детского возраста, включая аспекты отдаленной токсичности со стороны различных органов и систем, когнитивных, нейропсихических, социальных нарушений. В соответствии с оценкой авторов, состояние здоровья пациентов, излеченных от МБ, является плохим, а уровень инвалидности увеличивается с возрастом [102], при этом таковых в отношении рефрактерных и рецидивирующих форм заболевания в литературе нет. Кроме того, в ряде публикаций обсуждается и обратная закономерность об улучшении соматического статуса и регрессе ассоциированных поздних осложнений терапии по мере взросления пациента.

Эндокринные нарушения, как правило, развиваются в течение первых 6ти лет после завершения противоопухолевой терапии, при этом наиболее частыми являются недостаточность соматотропного гормона (СТГ) и гипотиреоз [64,132,133,180,209,210,218]. Факторами риска развития центрального гипотиреоза и дефицита гормона роста (ГР) являются краинальное облучение в высоких дозах с вовлечением гипоталамо-гипофизарной оси, в то время как первичный гипотиреоз является следствием прямого лучевого повреждения щитовидной железы при выполнении КСО [418]. Следует отметить, что в ряде случаев тяжелая задержка роста может сопровождаться психомоторными, а иногда и метаболическими нарушениями [209]. Несмотря на то, что заместительная гормональная терапия с использованием ГР имеет положительное влияние на созревание длинных костей, нейрокогнитивного развития и социальную адаптацию, специалистами обсуждаются вопросы ассоциированных рисков развития рецидива заболевания или вторичных злокачественных опухолей [340], что опровергнуто результатами проводимых исследований [209,220,340]. Назначение заместительной терапии препаратами рекомбинантного ГР крайне важно до закрытия зон роста, при этом общепринятым сроком является 2 года стойкой ремиссии заболевания [31,179].

Не менее редкой проблемой в следствие применения оперативных вмешательств, ХТ, ВДХТ и ЛТ, являются дисрегуляция половых гормонов, включая гипергонадотропный/ гипогонадотропный гипогонадизм, задержка (ЗПС)/ преждевременное половое созревание (ППС), а также преждевременное истощение яичников, нарушение минеральной плотности костей (остеопения), избыточный вес/ ожирение [74,133,209,322,442]. В проводимых исследованиях авторами отмечается, что большая часть пациентов имеет сочетанные гормональные нарушения ( $\geq 2$ ), при были определены ассоциации с используемой дозой ЛТ и числом возникающих гормональных нарушений [209,132]. Высокая распространенность остеопении определяет необходимость регулярного исследования костной плотности с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [143]. Опять, следует подчеркнуть, что вышеуказанные данные актуальны в отношении пациентов, перенесших противоопухолевую терапию первой линии, а таковые для детей с р/р МБ отсутствуют. Принимая во внимание вероятность излечения ряда пациентов с р/р МБ, крайне важным представляется попытка поиска механизмов управления факторами риска отдаленной токсичности во избежание их грубой инвалидизации после применения повторных курсов ХТ и ЛТ.

Одной из недостаточно обсуждаемых проблем, но крайне актуальных и значимых для пациентов, являются вопросы фертильности и возможности рождения генетически собственного ребенка после завершения противоопухолевого лечения в детском возрасте [148]. Учитывая высокие риски бесплодия (точные данные у пациентов с МБ детского возраста в отношении рисков не установлены) в следствие повреждающего действия опухоли, оперативного вмешательства, ХТ (алкилирующие агенты) и ЛТ на гипоталамо-гипофизарную ось, а также повреждения сперматогенеза у мальчиков и снижения овариального резерва у девочек, необходимо предусматривать возможности использования современных методов сохранения репродуктивного потенциала [1, 186,383].

Когнитивные и психопатологические расстройства также являются частой проблемой лечения опухолей ЦНС, приводящим к проблемам социальной адаптации и, как следствие, значительному нарушению качества жизни [76,122,209,282,299]. У пациентов, излеченных от МБ, отмечено снижение когнитивных функций и способности к обучению (чтение, математические навыки, произношение), освоению социальных навыков, более низкие значения IQ по сравнению со здоровой популяцией, повышенные риски развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности, депрессии, асоциального поведения [47,89,95,76,101,106,209,265,299,373]. Основными причинными факторами являются высокие дозы ХТ и ЛТ, в ряде исследований отмечены корреляции с младшим возрастом на момент проведения терапии (<7 лет), наличием гидроцефалии [47,76,95,106,209,265,373]. Также у пациентов, развивших синдром задней черепной ямки (церебеллярный мутизм) в послеоперационном периоде, значительно чаще проявлялись обсессивно-компульсивные расстройства, социальные проблемы, тревожно-застенчивое поведение, проблемы с вниманием и некоторые соматические жалобы [299]. В исследовании Hanzlik и соавторов было доказано, что у пациентов с анамнезом МБ в отдаленном периоде (>3 лет) имели место более тяжелые нейропсихологические отклонения (уровень IQ, снижение памяти, внимания) по сравнению с группой, получавших терапию по поводу других типов новообразований ЦНС (астроцитома, эпендимома), что безусловно обусловлено значимыми различиями в объеме и методах проводимой терапии [47]. Нередко в отдаленном периоде имеет место прогрессирующая эпилепсия и снижение интеллектуальных способностей, приводящих к деменции [218]. Возможности прогнозирования когнитивных нарушений с использованием моделей «доза-эффект» должны быть использованы при планировании лечения у пациентов с опухолями ЦНС с целью минимизации рисков развития токсических осложнений [106]. В качестве опций коррекции когнитивных нарушений Conklin и соавторы продемонстрировали эффективность применения компьютеризированных когнитивных программ тренинга, направленных на улучшение памяти, внимания, скорости мышления и ряда других нарушений [101].

В отдаленном периоде наблюдения у исследуемой когорты пациентов с частотой 30-70% диагностируются нарушения слуха, причинами развития которой являются ЛТ, применение препаратов платины (цисплатин), винкристина, тиотепы в режимах ХТ и ВДХТ [168,205,210,284]. У пациентов раннего возраста, преимущественно до 5 лет, последствиями ототоксичности, могут являться снижение академической успеваемости и нарушения развития речи [205]. На сегодняшний день актуальными вопросами являются возможности лекарственной отопротекции с использованием тиосульфата натрия на фоне терапии платиносодержащими агентами [314,376], а также использование современных технологий ЛТ [279,280].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, скелетно-мышечной систем, легких, зрения, являются значимо более редкими по сравнению с вышеуказанными вариантами эндокринной и ототоксичности [82,208,209]. Тем не менее описаны случаи кардиального фиброза, недостаточности митрального клапана, нарушений сократительной способности миокарда и ритма сердца [81,82,209,218], структуры пищевода, рестриктивные нарушения легких после перенесенного КСО [208]. Недооцененным осложнением ЛТ является сколиотическая деформация позвоночника, при этом к факторам риска отнесены высокие дозы КСО (34,2-40Гр), наличие гемиплегии/ гемипареза, а медиана времени до его развития после облучения составляет 7,1 год [365]. Нарушения зрения у пациентов, излеченных от МБ, редко ассоциированы с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией, и, в большинстве случаев возникают в дебюте заболевания [277] и являются следствием локализации опухоли/ очагов метастазирования, предшествующей обструктивной гидроцефалии и/или хирургического вмешательства [209,277,295,298,442]. Наиболее частыми опухоль-ассоциированными офтальмологическими осложнениями у пациентов детского возраста могут быть отек зрительного нерва, нистагм, паралич взора, паралич 4,6,7 нервов, межъядерная офтальмоплегия. В то время как к связанным с проводимым противоопухолевым лечением относят паралич 3,4,6,7 нервов, межъядерную офтальмоплегию, прозопагнозию, окулогирный криз [277]. Следствием

длительного применения кортикоステроидов может являться развитие субкапсулярной катаракты [209]. Несмотря на то, что большая часть офтальмологических осложнений может разрешиться спонтанно, около 40% пациентов потребует офтальмологического вмешательства, а часть из них будут иметь некорректируемые осложнения. Прогноз по зрению имеет крайне высокое значение для пациентов, излеченных от МБ, в первую очередь являясь важным фактором социальной адаптации и возможности полноценного обучения [277].

Вторичные опухоли (ВО) являются одним из наиболее опасных осложнений противоопухолевой терапии, проводимой в детском возрасте, при этом большая часть из них является радиоиндуцированными. Кумулятивная частота по данных различных исследований вариабельна, оценивалась в различные по длительности периоды наблюдения, тем не менее за 10-30ти летний период варьирует в пределах 4,2 - 50% [139,218,392]. Наиболее частыми вариантами ВО могут быть другие опухоли с поражением головного мозга (gliобластома, анапластическая астроцитома, глиома, менингиома), рак щитовидной железы, лейкоз, гастроинтестинальные опухоли, саркомы [139,218]. Медиана времени от первичного диагноза до развития ВО в исследовании Ning и соавторов составила 8,3 года (0-14,9 лет), при этом различалась в зависимости от конкретной нозологии. Так для опухолей ЦНС соответствовала 14,4 годам, для рака щитовидной железы – 24,8 годам, для лейкоза и гастроинтестинальных ЗНО – 9,6 и 16 годам соответственно. Интересно отметить, что ВО возникали позже, чем поздние рецидивы МБ. Медиана выживаемости после верификации вторичного ЗНО составляла 1,7 лет (0-11,5 лет), а показатель летальности, достигал 12% [139]. Факторы риска развития ВО в проводимых исследованиях до конца не определены, тем не менее есть указания на ранний детский возраст и, тем самым, более раннее облучение [268]. Важно отметить, что ни в одном из представленных исследований не выполнялась молекулярно-генетическая диагностика на предмет исключения синдромов предрасположенности к развитию опухолевых заболеваний, но наличие таких повышает риск возникновения вторичных опухолей [102,368].

Следует отметить, что представленные данные об отдаленной токсичности прежде всего ограничены изучением анамнеза пациентов с МБ, получавших только первую линию противоопухолевой терапии в рамках одного центра, при этом когорты в большинстве случаев являются малочисленными, неоднородными и не учитывают молекулярно-генетические различия МБ. Тем не менее, следует упомянуть о результатах исследования P-HIT-REZ 2005, в котором отдаленная токсичность у пациентов с рецидивами МБ, получавших противорецидивную терапию согласно вышеуказанному протоколу, оценивалась с медианой 18,5 мес (8,3-42,3). Отдаленные осложнения были зарегистрированы лишь у 37,6% пациентов, при этом показатель по мнению авторов является заниженным. Недорепортование данных не может быть исключено ввиду летальности, обусловленной прогрессированием основного заболевания в течение первых 2х лет от первого зарегистрированного рецидива/ прогрессирования, а также отсутствия должного обследования, особенно у пациентов с паллиативным статусом [215]. Но все же авторы отмечают, что наиболее значимыми видами зарегистрированной токсичности являлись ототоксичность, частичная гипофизарная недостаточность (чаще в виде гипотиреоза и дефицита ГР), кардиотоксичность, нарушение памяти и концентрации внимания, а также ВО (фиброгистиоцитарная опухоль кости, меланома стопы) [215]. Полученные данные не противоречат ранее представленным исследованиям, тем менее очевидно, что оценка отдаленной токсичности крайне затруднена у пациентов, получавших в качестве терапии спасения вторую и последующие линии противоопухолевого лечения.

Не вызывает сомнений необходимость продолжительного динамического наблюдения с целью мониторинга отдаленной токсичности, выявления поведенческих, эмоциональных и социальных проблем с целью их своевременной коррекции [209]. Учитывая, что распространенность эндокринных нарушений после комбинированного/ комплексного лечения МБ в детском возрасте крайне высока, обязательным участников наблюдения за пациентами должен являться врач-эндокринолог. Причинами летальности пациентов с МБ в отдаленном периоде могут быть не только поздний рецидив основного заболевания, но и развитие

вторичных опухолей, цереброваскулярных/ кардиоваскулярных событий и тяжелых депрессивных состояний, являющихся причиной суицида [139,218,259].

Очень серьезной и актуальной проблемой являются вопросы информированности родителей пациентов о возможном развитии отдаленных осложнений, обусловленных как основным заболеванием, так и проведенной противоопухолевой терапией. Полученные знания крайне важны для понимания рисков, связанных с течением основного заболевания, и ожидаемых последствий лечения для снятия излишней тревоги, а также мотивации семьи и ребенка на регулярный и длительный период мониторинга. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости составления индивидуальных планов лечения и наблюдения, полной информированности о вероятных видах отдаленных осложнений, при этом предпочтительным является письменный формат изложения [169,191].

#### **1.4. Вопросы качества жизни излеченных пациентов**

На сегодняшний день отмечается возрастающий интерес к вопросам качества жизни (КЖ) излеченных пациентов от онкологических заболеваний, что в первую очередь связано с достижением высокого уровня выживаемости, составляющего в детской онкологии по совокупности нозологий порядка 80% [370]. Популяция излеченных от детского рака пациентов увеличивается и, в соответствии с данными мировой статистики, один из 450 молодых взрослых от 20 до 39 лет перенес онкологическое заболевание в детском или подростковом возрасте. И, очевидно, что улучшение показателей выживаемости достигается путем применения комплексных подходов противоопухолевой терапии с интенсификацией режимов ХТ, широкого внедрения таргетной/иммунотерапии, а также повышения качества сопроводительного лечения [182]. Тем не менее, ранняя и отдаленная токсичность, сопряженная с используемыми методами противоопухолевого лечения, может являться причиной нарушения последующего КЖ пациентов.

Оценка КЖ представляет сложную задачу для излеченных от онкопатологии в детском возрасте в первую очередь ввиду отсутствия четкого утвержденного

определения указанного понятия. ВОЗ определяет понятие КЖ как восприятие человеком своего жизненного положения в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, а также в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. КЖ определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и на него влияющими. Несмотря на то, что золотым стандартом оценки КЖ является «самоотчет» пациента, в ряде случаев, особенно у пациентов детского возраста, необходимо участие доверенного лица/родителей. Основными предпосылками являются ранний возраст пациентов, отсутствие необходимых языковых навыков, когнитивные нарушения, невозможность или нежелание самостоятельного заполнения анкеты [182]. На сегодняшний день включение оценки КЖ, связанного со здоровьем, в качестве одного из показателей исхода заболевания, становится все более актуальным. При этом для получения достоверных результатов следует применять подходящие, валидированные шкалы и правильную методологию [251].

Инструментами оценки КЖ являются опросники, среди которых различают общие и специальные, при этом последние ориентированы на проблемы, связанные с конкретным заболеванием, и являются более чувствительными [10]. В исследовании Klassen и соавторов выполнена попытка уточнения концепции оценки КЖ для детей с онкологическими заболеваниями и перенесшими таковое в детском возрасте [328], при этом рекомендуемыми в отношении опухолей ЦНС были опросники Peds-FACT-Brs [279] и PedsQL Brain Tumor Module [199]. Другими используемыми опросниками в проводимых международных исследованиях для оценки качества жизни пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями, в частности, опухолями ЦНС являются HUI, TACQOL, POQOLS, CHQ, MMQL, PedsQL Generic/Cancer, DISABKIDS [10,107,137,144,151,165,167,181,182,321,371,228,289,260,326,417,439,107].

Большая часть из вышеперечисленных опросников не имеет валидированной русскоязычной версии, что ограничивает их использование в РФ. Тем не менее, в лаборатории социальной педиатрии НЦЗД РАМН (г. Москва) была создана

русскоязычная версия международного опросника HUI, которая сегодняшний день является валидированным инструментом для оценки КЖ пациентов с различными хроническими заболеваниями [3,27]. Указанный инструмент является хорошо изученным (свыше 300 исследований более чем в 20 странах мира) и применимым у детей в возрасте от 5 до 18 лет, представляет собой мультиатрибутную систему классификации состояния здоровья и продемонстрировавшая свою доступность, легкость в понимании и простоту в использовании [3,21,27,25,233].

Каждый из выше представленных опросников покрывает несколько доменов КЖ: физическое, эмоциональное состояние и переживание болезни, социальное благополучие, опухоль специфичные жалобы, при этом важно отметить, что использовались как у детей, так и их родителей/ опекунов/ доверенных лиц [10,107,112,137,144,165,167,181,182,228,251,260,289,321,326,328,371,416,417,439]. Детерминантами показателя КЖ пациентов являются ассоциированные с основным заболеванием (тип опухоли, локализация, прогноз, стадия и др.), терапией (интенсивность, длительность, ответ, продолжительность госпитализации, поздние эффекты, болевой синдром, тошнота/рвота и др.), индивидуальными особенностями ребенка (возраст на момент лечения, образование, посещение школы и др.) и семьи (здоровье родителей, социально-экономический статус, уровень образования, возраст и др.) [182]. В ряде исследований было продемонстрировано, что излеченные пациенты с опухолями ЦНС, получавшие противоопухолевую терапию, имеют более низкое качество жизни по сравнению с пациентами с анамнезом лейкоза или лимфомы [129,144,158,182,289,422,439], тем не менее в некоторых публикациях сообщаются обратные данные [166]. Также развитие рецидивов заболевания негативно сказывается на КЖ пациентов при всех нозологических формах рака, в том числе и при опухолях ЦНС [152,167,182]. Применение ЛТ и комбинированного лечения (ХТ+ЛТ+операция) являлись факторами, негативно влияющими на КЖ [181,182,413]. Высокую значимость на КЖ оказывают как ранние, так и отдаленные эффекты противоопухолевой терапии, в частности послеоперационный мутизм, цисплатин-индуцированное снижение слуха, моторный/сенсорный

неврологический дефицит, постлучевые эндокринные нарушения и другие [46,102,141,144,166,182,185,260,266]. Интересно, что наличие предоперационной гидроцефалии, в том числе требующей перманентного шунтирования, может быть ассоциирована со снижением уровня IQ, более низкими академическими способностями, нарушениями нейрокогнитивных функций, социальной адаптации и КЖ [177,219,267,373]. Также следует отметить следующие детерминанты негативного влияния на КЖ: более старший возраст пациентов на момент лечения, мужской пол, психическое состояние родителей [181,182,318,325,445].

В литературе ограничены данные по качеству жизни пациентов в отдаленном периоде в аспектах повседневной активности, степени образования, частоты вступления в брак и рождения детей. В одном из крупных исследований Frič и соавторов оценены отдаленные исходы пациентов, излеченных от МБ более 20 лет назад, при этом медиана возраста составила 41 год (32-52) [218]. Следует отметить, что указанная работа имеет значимые ограничения ввиду удаленности оцениваемого периода (1974-1987) от настоящего времени, определяя большую разницу в объеме противоопухолевого и сопроводительного лечения при МБ по сравнению с современными программами терапии, что является причиной более высоких показателей летальности, связанных как с течением основного заболеваниями, так и вариантами отдаленной токсичности. Тем не менее авторами представлено, что у 93,8% пациентов имел место наивысший показатель индекса Бартеля [250], определяющий их полную независимость. Уровень образования, полученного выжившими пациентами в 75% соответствовал среднему, в 18,8% - высшему, в 6,3% - начальному. Только у 31,3% пациентов на момент оценки результатов был зарегистрирован брак или имелся постоянный партнер, дети [218]. Схожие данные опубликованы Ribi и соавторами, где указывается на отсутствие партнера у излеченных пациентов, достигших 18 лет [282].

В обзоре литературы Chevingard и соавторов, посвященном оценке основных отклонений в состоянии здоровья и КЖ пациентов после перенесенного лечения по поводу МБ в детском возрасте, представлены основные результаты более 50 научных публикаций (1992-2016гг.) с периодом наблюдения после завершения

терапии от 6 мес до 10 лет и более. И, несмотря на выявление значимых закономерностей в отношении основных факторов риска их развития, авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью поиска уточняющих закономерностей развития вышеуказанных осложнений, таких как молекулярно-генетические особенности заболевания, факторы окружающей среды и ряд других [102,201]. Важно отметить, что планирование и своевременно начатая реабилитация у детей с опухолями ЦНС, имеют чрезвычайно важное значение в отношении КЖ излеченных пациентов [8].

### **1.5. Диспансерное педиатрическое сопровождение при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме**

Новое тысячелетие ознаменовалось уникальными достижениями в области здравоохранения, и, в развивающихся странах продолжает улучшаться ситуация с контролем здоровья населения. Изменение парадигмы оказания помощи детям с МБ определяет необходимость активного и постоянного участия врача- педиатра на всех ее этапах, тем не менее остается ряд нерешенных вопросов в контексте организационных изменений в педиатрии и детской онкологии на региональном и федеральном уровнях.

На сегодняшний день несвоевременная диагностика МБ все еще является высоко актуальной проблемой. Большую ответственность за быстрое и точное установление диагноза несет врач, к которому впервые обращаются родители, обеспокоенные состоянием здоровья их ребенка. Анализ течения МБ у детей показывает, что не всегда имеются специфические признаки, указывающие на возникновение и начальный рост опухоли, что накладывает большую ответственность на педиатров, первыми сталкивающимися с больными детьми. Своевременное распознавание заболевания во многом зависит от постоянной онкологической настороженности врачей первичного звена здравоохранения, знании типичной клинической симптоматики, своевременности и адекватности выполняемого обследования. Тем самым следует еще раз подчеркнуть роль врача

педиатра первичной сети здравоохранения в ведении пациентов с МБ и, прежде всего, включает в себя следующие направления: (1) ранняя диагностика ЗНО; (2) наблюдение пациентов на этапах противоопухолевой терапии; (3) решение вопросов инвалидности; (4) мониторинг и лечение отдаленных эффектов со стороны органов и систем; (5) обеспечение консультаций требуемыми специалистами; (6) разъяснение необходимости поддержания здорового образа жизни; (7) наблюдение за пациентами, получающими паллиативную помощь, и организация хосписа на дому; (8) организация перевода (сопроводительные документы с полной информацией о диагнозе, проведенной терапии, рисках возможных осложнений) пациента из детской поликлиники во взрослую сеть.

Важно отметить, что сегодня единые стандарты ведения пациентов с МБ, отсутствуют. Регламентирующими документами являются порядки оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021г. №55н, вступил в силу с 1 сентября 2022г. [13]) и диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021г. №629н, вступил в силу с 1 марта 2022г. [12]), где подчеркивается необходимость длительного, а в ряде случаев пожизненного диспансерного наблюдения, которое должно быть организовано и проведено врачом-педиатром амбулатории/стационара, врачом общей практики (семейным врачом), врачом -детским онкологом-гематологом/ детским онкологом/ гематологом. Следует отметить, что утвержденные рекомендации носят общий характер по периодичности и объему необходимого диспансерного наблюдения и определенно требуют дополнительных клинических рекомендаций с учетом особенностей конкретного типа опухоли. Для организации своевременного выявления онкологического заболевания (скрининг), рецидива после завершения первой линии терапии, предупреждения и коррекции осложнений на фоне противоопухолевого лечения и на любом этапе после его завершения, требуется разработка персонализированных программ мониторинга в отношении конкретных нозологических единиц. Врач-педиатр должен иметь

представление о ключевых направлениях и вопросах курации пациентов, являясь ведущим специалистом амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Пациенты группы риска также зачастую требуют консультации специалистов узких профилей, тем самым подчеркивая необходимость включения мультидисциплинарного динамического наблюдения в рутинные посещения амбулаторно-поликлинического отделения. Кроме того, важным вопросом является информирование пациентов и их родителей о состоянии здоровья и целенаправленное объяснение необходимости проведения регулярных обследований с целью оценки всесторонних отдаленных эффектов и их лечения для сохранения оптимального качества жизни.

## **1.6. Резюме**

Актуальность проблемы лечения пациентов детского возраста с р/р формами МБ не вызывает сомнений и подтверждается продолжающимися международными научными исследованиями и публикациями. Тем не менее, основным препятствием для внедрения получаемых результатов в рутинную клиническую практику и разработки единых стандартов скрининга, наблюдения, противоопухолевой терапии второй и последующих линий, является малочисленность и неоднородность исследуемых групп, а также отсутствие рандомизированных данных, тем самым подчеркивая необходимость продолжения как ретро- так и проспективных мультицентровых исследований.

Несмотря на неудовлетворительные показатели выживаемости указанной когорты больных, очевидно, что углубленное понимание биологических особенностей поведения МБ, позволяет разрабатывать и внедрять куративные опции терапии, способствуя значимому улучшению прогноза для жизни. Принятие решения о тактике всегда будет зависеть от совокупности факторов, относящихся к основному заболеванию, пациенту и выбранному методу лечения, в аспектах ожидаемой ранней и отдаленной токсичности, определяя, тем самым, высокую

значимость персонализированных подходов противоопухолевой терапии в детской нейроонкологии.

Результаты изучения вопросов КЖ излеченных пациентов могут быть использованы для планирования объема необходимого наблюдения после завершения лечения, мер профилактики ассоциированной токсичности, а также разработки программ реабилитационных мероприятий.

Таким образом, на основании глубокого изучения литературных данных по наиболее актуальным вопросам факторов риска, диагностики и лечения рефрактерных и рецидивирующих МБ у детей, представляется целесообразным обсуждение смены существующей в течение длительного периода времени концепции медико-социального сопровождения этой категории пациентов, с привлечением врачей педиатров на всех этапах оказания помощи, их обучения вопросам онкологической настороженности, определения позиций междисциплинарного медицинского сопровождения, грамотного трансфера и маршрутизации пациентов, чему и посвящено представленное диссертационное исследование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Принципы формирования исследуемых групп пациентов

В представленном диссертационном исследовании был выполнен анализ демографических данных и анамнеза пациентов, клинических особенностей МБ в разные фазы заболевания, прогностических факторов риска агрессивного течения МБ, ближайшие и отдаленные результаты противоопухолевого лечения рефрактерных и рецидивирующих (р/р) форм МБ. Противоопухолевая терапия и/или консультирование пациентов проводилось в условиях отделений детской онкологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», ГКБ №31 г. Санкт-Петербурга, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко», ООО «Лечебно-диагностическом центре медицинского института биологических систем им. Березина Сергея», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», ГБУЗ «Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи им. Н.П. Напалкова» в период с 01.07. 1993 по 01.07. 2023гг. Исследование было запланировано как многоцентровое, ретро- и проспективное, с изучением нескольких исследуемых групп с применением адекватного поставленным цели и задачам методов статистического анализа данных. В ретроспективное исследование были включены пациенты с р/р МБ, возраст которых на момент проведения первичной и противорецидивной противоопухолевой терапии составлял от 3 мес до 18 лет. На участие в проспективной части исследования родителями пациентов/пациентами было подписано информированное согласие. Критерии включения/невключения представлены в таблице 10. Выполнение диссертационного исследования было одобрено 22.04.2024г. на заседании Локального Этического Комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (заключение № 0304-24 от 22.04.2024г.).

**Таблица 10 - Критерии формирования исследуемой когорты пациентов**

<b>Критерии включения</b>	<b>Критерии невключения</b>
<p>1. Верифицированный диагноз МБ в соответствии с классификацией опухолей ЦНС 1993, 2000, 2007, 2016, 2021;</p> <p>2. Р/р случаи МБ на фоне/после проведения первой линии противоопухолевой терапии;</p> <p>3. Возраст пациентов на момент проведения противоопухолевой терапии 0-18 лет;</p> <p>4. Использование второй и последующих линий противоопухолевой терапии в любом режиме</p>	<p>1. Неверифицированный диагноз МБ;</p> <p>2. Отсутствие р/р формы МБ;</p> <p>3. Возраст на момент проведения противоопухолевой терапии старше 18 лет (только для исследования 1);</p> <p>4. Отказ от участия в анкетировании (только для исследования 2)</p>

Первичная медицинская документация (электронная база данных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», выписки из истории болезни, консультативные заключения, результаты проводимых диагностических исследований) являлась источником получаемой информации в ретроспективной части исследования. Оценку катамнеза осуществляли на основании данных медицинской документации, а также при непосредственном общении с пациентами /родителями, включенных в проспективную когорту. Данные регистрировали в разработанной под диссертационное исследование базе данных с использованием программы Excel Microsoft Office версия 16.78.3 (23102801).

Основную группу наблюдений в соответствии с критериями включения/исключения, составили 270 пациентов детского возраста до 18 лет на момент проведения противоопухолевой терапии в дебюте заболевания.

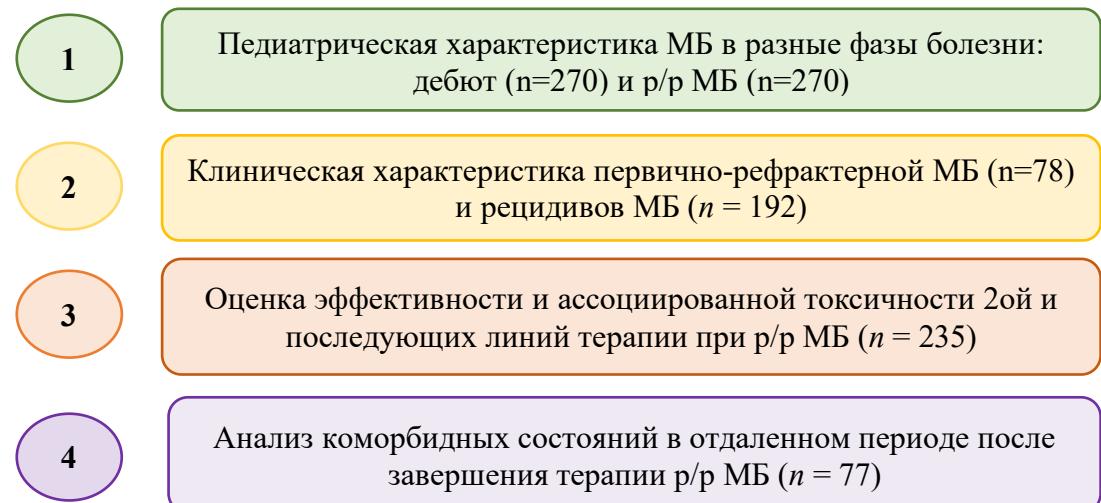
Исследование было разделено на две части. Первая часть исследования (исследование I, рисунок 1) носила сугубо ретроспективной характер (n=270) с изучением особенностей течения р/р форм МБ у пациентов детского возраста по сравнению с дебютом заболевания и многофакторной оценкой эффективности лечения (возраст пациентов; клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности МБ; инициальная группа риска МБ; тип рецидива МБ). Критериями эффективности терапии являлись показатели ОВ и БПВ, а также вид,

частота и степень тяжести развития ассоциированных с противоопухолевой терапией осложнений. 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.

Дополнительно в двух выделенных группах анализировалась клиническая характеристика и особенности течения МБ: пациенты с первично-рефрактерной МБ, у которых отсутствовал какой-либо ответ (полный, частичный) и сохранялись признаки активного заболевания после завершения полного объема противоопухолевой терапии первой линии или имело место прогрессирование болезни на фоне лечения (группа 1,  $n = 78$ ) и пациенты с рецидивами МБ (группа 2,  $n = 192$ ).

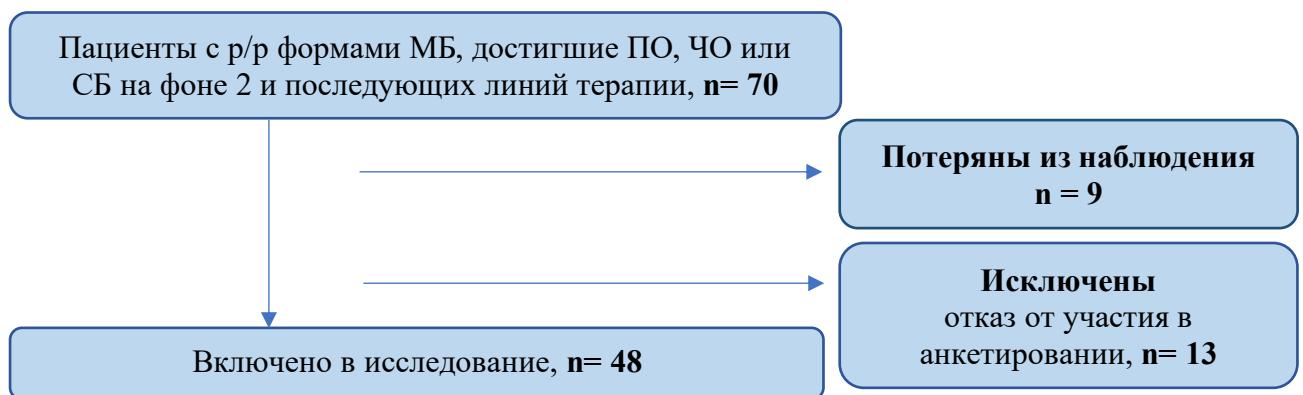
Анализ вариантов отдаленной токсичности и частоты встречаемости выполнялся у пациентов, находящихся в статусе «жив» на момент оценки результатов исследования на основании данных медицинской документации, общее количество пациентов составило 77.

Пациенты детского возраста от 0-18 лет с верифицированным диагнозом МБ (рефрактерная/рецидив),  $n = 270$



**Рисунок 1** - Блок-схема ретроспективной части диссертационного исследования  
(исследование I)

Вторая часть исследования (исследование II) являлась проспективной, многоцентровой, не рандомизированной и была посвящена 48 пациентам, перенесшим противоопухолевую терапию второй или последующих линий по поводу р/р формы МБ с целью оценки качества жизни. Возрастных ограничений для включения пациентов не было. Критерии формирования группы исследования II представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2 - Блок-схема отбора пациентов для включения в диссертационное исследование II**

Примечания: ПО- полный ответ, СБ- стабилизация болезни, ЧО- частичный ответ

Группу сравнения составили пациенты детского возраста, имеющие первую группу здоровья ( $n = 427$ ), обследованные в рамках исследования по валидации русской версии опросника по оценке утилитарных индексов здоровья в педиатрической практике [3].

### ***Общая характеристика пациентов исследования I***

В исследование I было включено 270 пациентов детского возраста с р/р формой МБ. Средний возраст на момент инициальной диагностики МБ у пациентов исследуемой группы составил 87,5 мес, медиана - 84 мес (размах: 3; 215). В исследуемой когорте соотношение полов м:д составило  $SR=1,9:1$ . Описательная статистика группы представлена в таблице 11.

**Таблица 11 - Статистические описания и сравнения исследуемых групп пациентов по полу и возрасту**

<b>Параметры оценки</b>	<b>Пол</b>	<b>n</b> (дели, выраженные в %, с точными 95% ДИ)	
		Всего	Д
Число пациентов, <i>n</i>	М	178 (60 66 71%)	
	Всего	270 (100%)	
	Д	92 (29 34 40%)	
Отношение полов с 95% ДИ	SR		1,5 1,9 2,5
<b>Параметры</b>	<b>Пол</b>	<b>Возраст (мес)</b>	
		<b>Дебют</b>	<b>Рецидив</b>
Размах (max; min)	Всего	5; 210	9; 216
	Д	7; 210	15; 216
	М	5; 210	9; 216
Среднее с 95% ДИ (мес)	Всего	82 88 94	103 110 116
	Д	75 85 95	96 108 120
	М	82 89 97	103 110 118
Разность средних с 95% ДИ (мес)	MD	-8,2 4,2 17	-12 2,5 17
<i>p</i> -значения	<i>p</i>	0,72	0,53

Оцениваемыми параметрами в исследовании I были наличие случаев онкологических заболеваний у родителей/сиблингов/ближайших родственников, синдромов предрасположенности к развитию опухолевых заболеваний (СПОЗ) на основании клинических данных и молекуларно-генетической диагностики крови, а также особенностей роста и развития пациентов до 3-х летнего возраста.

В исследуемой группе I была выполнена сравнительная оценка основных симптомов, ассоциированных с опухолевым ростом, их частоты в период различных фаз течения МБ: при инициальной манифестации МБ и в случаях прогрессирования или рецидива, проанализированы показатели длительности анамнеза до верификации основного заболевания, оценена статистическая значимость различий в отношении основных симптомов заболевания и их частоты

встречаемости в разные фазы заболевания. Основные характеристики исследуемых подгрупп представлены в таблице 12

**Таблица 12** - Клинические характеристики анамнеза пациентов в дебюте медуллобластомы и в последующих случаях прогрессирования/рецидива заболевания ( $n = 270$ )

Клиническая характеристика	Дебют МБ	Прогрессирование/ рецидив МБ
<b>Длительность анамнеза заболевания до верификации, мес</b>		
Медиана (мес) с 95% ДИ	1,9 1,0 2,4	0,0 (0,0;0,019)
SD	2.18	0.226
Интервал, мес; IQR	0-18 (2)	0-1 (0)
Среднее, SE	2,2 ± 0,14	0,05 ± 0,01
<b>Основные симптомы в дебюте заболевания, n (%)</b>		
Симптоматическое течение МБ	212 (72 79 84)	52 (14 19 26)
Отсутствие симптомов	3 (0,2 1,1 3,6)	137 (43 51 58)
Нет данных	55 (15 20 27)	81 (14 30 37)

Отдельно анализировались клинические характеристики пациентов исследуемой группы, опухоли, объема первой линии терапии в зависимости от характера течения рецидива заболевания (прогрессирование болезни на фоне первой линии терапии/рецидив), стратификация группы представлена в таблице 13. Оценивались такие клинические и прогностически значимые параметры как возраст пациентов на момент первичной верификации диагноза МБ, пол, инициальная локализация опухоли, гистологический вариант и молекулярная группа, стадия заболевания, объем резекции опухоли и группа риска МБ, временной интервал до прогрессирования/развития первого рецидива заболевания.

**Таблица 13 - Клинические и демографические характеристики пациентов детского возраста с рефрактерной/рецидивирующей миелобластомой на момент первичной диагностики ( $n = 270$ )**

Клиническая характеристика	Группа 1 (рефрактерное течение), n (%)	Группа 2 (рецидив), n (%)	Всего, n (%)
<b>Всего</b>	<b>78</b>	<b>192</b>	<b>270</b>
<b>Возраст на момент первичного лечения</b>			
<3 (<36 мес)	18 (23,1)	33 (17,2)	<b>51 (18,9)</b>
$\geq 3x$ и $\leq 16$ (37-192 мес)	59 (75,6)	151 (78,7)	<b>210 (77,8)</b>
>16 (193 мес)	1 (1,3)	8 (4,1)	<b>9 (3,3)</b>
<b>Пол</b>			
Мальчики	49 (62,8)	129 (67,2)	<b>178 (65,9)</b>
Девочки	29 (37,2)	63 (32,8)	<b>92 (34,1)</b>
<b>Локализация опухоли инициально</b>			
Мозжечок	8 (10,3)	39 (20,3)	<b>47 (17,4)</b>
IV желудочек	14 (17,9)	31 (16,2)	<b>45 (16,6)</b>
Мультифокально	56 (71,8)	122 (63,5)	<b>178 (66,0)</b>
Нет данных	0 (0)	0 (0)	<b>0 (0)</b>
<b>Гистологический вариант МБ</b>			
Классический	46 (59)	128 (66,7)	<b>174 (64,5)</b>
Десмопластический/ MBEN	3 (3,8)	18 (9,3)	<b>21 (7,8)</b>
Анапластический/. крупноклеточный	24 (30,8)	28 (14,6)	<b>52 (19,2)</b>
Не определена	5 (6,4)	18 (9,4)	<b>23 (8,5)</b>
<b>Объем первичной операции</b>			
R <sub>0</sub>	28 (35,9)	66 (34,4)	<b>94 (34,8)</b>
R <sub>+</sub>	39 (50)	119 (62,0)	<b>158 (58,5)</b>
Rx	11 (14,1)	7 (3,6)	<b>18 (6,7)</b>
<b>Инициальная стадия заболевания по Chang</b>			
M0/M1	19 (24,3) / 13 (16,7)	89 (46,3) / 26 (13,5)	<b>108 (40,0) / 39 (14,5)</b>
M2/M3	2 (2,6) / 38 (48,7)	17 (8,9) / 44 (23,0)	<b>19 (7,0) / 82 (30,4)</b>
M4/Mx	0 (0) / 6 (7,7)	0 (0) / 16 (8,3)	<b>0 (0) / 22 (8,1)</b>
<b>Молекулярная группа</b>			
WNT	3 (3,9)	3 (1,5)	<b>6 (2,2)</b>
SHH	11 (14,1)	51 (26,6)	<b>62 (23,0)</b>

<i>Продолжение таблицы 13</i>			
Группа3/группа 4	26 (33,3) /27 (34,6)	23 (12,0) / 97 (50,5)	<b>49 (18,1) / 124 (45,9)</b>
Нет данных	11 (14,1)	18 (9,4)	<b>29 (10,8)</b>
<b>Инициальная группа риска</b>			
Низкий	1 (1,3)	4 (2,1)	<b>5 (1,8)</b>
Стандартный	20 (25,6)	67 (34,9)	<b>87 (32,3)</b>
Высокий	46 (59,0)	109 (56,8)	<b>155 (57,4)</b>
Очень высокий	11 (14,1)	12 (6,2)	<b>23 (8,5)</b>
<b>Время до развития прогрессирования/ 1ого рецидива заболевания</b>			
Медиана, мес	5	5	<b>5</b>
Интервал, мес	0-28	0,5 - 178	<b>0-178</b>
IQR	1.0-12.0	1.375-13.0	<b>1.625 – 13.0</b>
Примечания: M <sub>0</sub> - отсутствие метастазов, M <sub>1</sub> – опухолевые клетки в ликворе, M <sub>2</sub> - метастатическое поражение головного мозга, M <sub>3</sub> - метастатическое поражение спинного мозга, M <sub>4</sub> - экстрапенетральное метастазирование; MBEN – медуллобластома с экстенсивной нодулярностью; n – число пациентов; R <sub>0</sub> - радикальное удаление опухоли, R <sub>+</sub> - наличие остаточной опухоли после операции; Rx – нет данных об объеме операции			

Кроме того, у всех 270 пациентов исследуемой группы были проанализированы демографические данные на момент диагностики рецидива заболевания и его клинические особенности в зависимости от молекулярной группы МБ (таблица 14).

**Таблица 14** - Клинические и демографические характеристики пациентов детского возраста на момент диагностики рецидива/прогрессирования медуллобластомы (n=270)

Клиническая характеристика	МБ <sub>WNT</sub>	МБ <sub>SHH</sub>	МБ <sub>группа3</sub>	МБ <sub>группа4</sub>	Нет данных	Всего, n (%)
<b>Всего, n (%)</b>	6 (2,2)	62 (23,0)	49 (18,1)	124 (46,0)	29 (10,7)	<b>270 (100)</b>
<b>Возраст, мес</b>						
Медиана, мес	130	108,5	108	106,5	92,5	<b>106,5</b>
Размах, мес	96-216	15-216	15-216	34-216	25-216	<b>15-216</b>
≤6 лет	0 (0)	31 (50)	32 (65,3)	21 (16,9)	11 (37,9)	<b>95 (35,2)</b>
≥16 лет	1 (16,7)	9 (14,5)	1 (1,3)	11 (8,9)	5 (17,2)	<b>27 (10)</b>

<i>Продолжение таблицы 14</i>						
<b>Пол, n (%)</b>						
Мальчики	5 (83,3)	33 (53,2)	32 (65,3)	85 (68,5)	23 (79,3)	<b>178 (65,9)</b>
Девочки	1 (16,7)	29 (46,8)	17 (34,7)	39 (31,5)	6 (20,7)	<b>92 (34,1)</b>
<b>Тип рецидива, n (%)</b>						
Рефрактерность	3 (50)	11 (17,7)	26 (53,1)	27 (21,8)	11 (37,9)	<b>78 (28,9)</b>
1ый рецидив	3 (50)	51 (82,3)	23 (46,9)	97 (78,2)	18 (62,1)	<b>192 (71,1)</b>
≥2ой рецидив	1 (16,7)	12 (19,4)	6 (12,2)	39 (31,5)	4 (13,8)	
<b>Распространение рецидива, n (%)</b>						
Локальный	3 (50)	29 (46,8)	5 (10,2)	22 (17,7)	8 (27,6)	<b>67 (24,8)</b>
Метастатический	3 (50)	33 (53,2)	43 (87,8)	89 (71,8)	20 (69,0)	<b>188 (69,6)</b>
Смешанный	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	13 (10,5)	1 (3,4)	<b>15 (5,6)</b>
<b>Стадирование по Chang, n (%)</b>						
M0	1 (16,7)	24 (38,7)	5 (10,2)	22 (17,7)	8 (27,6)	<b>60 (22,2)</b>
M1	1 (16,7)	6 (9,7)	0 (0)	4 (3,2)	0 (0)	<b>11 (4,0)</b>
M2	2 (33,3)	9 (14,5)	2 (4,1)	21 (17,0)	4 (13,8)	<b>38 (14,1)</b>
M3	2 (33,3)	22 (35,5)	39 (79,6)	73 (58,9)	15 (51,7)	<b>151 (56,0)</b>
M4	0 (0)	1 (1,6)	3 (6,1)	4 (3,2)	2 (6,9)	<b>10 (3,7)</b>
<b>Гистологический вариант МБ</b>						
Классический	6 (100)	18 (29,0)	26 (53,0)	114 (91,9)	10 (34,5)	<b>174 (64,4)</b>
Десмопластический	0 (0)	20 (32,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	<b>21 (7,8)</b>
Анапластический/ крупноклеточный	0 (0)	13 (21,0)	0 (0)	10 (8,1)	6 (20,7)	<b>29 (10,8)</b>
Не определен	0 (0)	11 (17,7)	23 (47,0)	0 (0)	12 (41,4)	<b>46 (17,0)</b>

Ввиду отсутствия стандартов противорецидивного лечения у пациентов детского возраста, имели место вариации в отношении используемых режимов противоопухолевой терапии, включая применение локальных (хирургическое лечение, лучевая терапия, локальная ХТ) и системных (стандартная/ метрономная ХТ, ВДХТ) методов. В таблице 15 представлено распределение случаев применения различных лечебных опций в зависимости от варианта рецидива заболевания.

**Таблица 15** - Общая характеристика методов противоопухолевой терапии, использованных у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой ( $n = 270$ )

Характеристика	Первично рефрактерная МБ, $n$ (%)	Первый рецидив МБ, $n$ (%)	Второй и последующие рецидивы МБ, $n$ (%)
<b>Всего</b>	<b>78 (28,9)</b>	<b>192 (71,1)</b>	<b>62 (23,0)</b>
<b>Стандартная/ сниженной интенсивности ХТ</b>			
Карбоплатин/этопозид	39 (50,0)	130 (67,7)	12 (19,3)
Иринотекан/темозоломид	1 (1,3)	4 (2,1)	0 (0)
Топотекан/ темозоломид	0 (0)	3 (1,6)	1 (1,6)
Иринотекан/темозоломид/ бевацизумаб	2 (2,6)	1 (0,5)	5 (8,0)
Ломустин/ цисплатин/ винкристин	2 (2,6)	6 (3,1)	1 (1,6)
Комбинированные режимы	10 (12,8)	18 (9,4)	21 (33,9)
<b>Метрономная химиотерапия</b>			
Темозоломид (монотерапия)	18 (23,0)	19 (9,9)	10 (16,1)
МЕММАТ	11 (14,1)	17 (8,9)	30 (48,4)
Этопозид/циклофосфамид/ сиролимус/целекоксиб	5 (6,4)	21 (10,9)	11 (17,8)
Этопозид (монотерапия)	8 (10,3)	0 (0)	11 (17,8)
Таргетная терапия	3 (3,8)	0 (0)	6 (9,7)
<b>ВДХТ с аутоТГСК</b>			
Да	5 (6,4)	28 (14,6)	2 (3,2)
Нет	73 (93,6)	164 (85,4)	60 (96,8)
<b>Локальная химиотерапия</b>			
Интравентрикулярная	16 (20,5)	43 (22,4)	1 (1,6)
Интратекальная	6 (7,7)	12 (6,3)	0 (0)
Не проводилась	56 (71,8)	137 (71,3)	61 (98,4)
<b>Хирургическое лечение, объем</b>			
Биопсия	0 (0)	3 (1,6)	0 (0)
Удаление	8 (10,3)	51 (26,6)	6 (9,7)
ВПШ, резервуар Оммайя	5 (6,4)	20 (10,4)	0 (0)
Не выполнялось	70 (89,7)	138 (71,9)	56 (90,3)
<b>Лучевая терапия</b>			
Первичное облучение	12 (15,4)	20 (10,4)	0 (0)
Повторное облучение	9 (11,5)	58 (30,2)	13 (21,0)
Локальное облучение	4 (5,1)	28 (14,6)	7 (11,2)

*Продолжение таблицы 15*

Краниоспинальное облучение	9 (11,5)	40 (20,8)	4 (6,4)
Краниоспинальное облучение + буст на ложе опухоли/метастазы	8 (10,3)	10 (5,2)	2 (3,2)
Не проводилась	57 (73,0)	114 (59,3)	49 (79,0)
<b>Терапия не проводилась</b>			
Соматические противопоказания	12 (15,3)		18 (9,4)
Отказ от лечения	1 (1,3)		2 (1,0)
<b>Статус пациента на момент оценки результатов</b>			
Жив без признаков прогрессии	17 (21,8)		48 (25,0)
Жив, продолжает лечение	7 (9,0)		5 (2,6)
Умер от прогрессирования болезни	54 (69,2)		136 (70,8)
Умер (другая причина)	0 (0)	2 (1,0)	1 (1,6)

***Общая характеристика пациентов исследования II***

Общее число пациентов, включенных в исследование II составило 48 человек. В таблице 16 представлены демографические и клинические характеристики излеченных пациентов на момент обследования.

**Таблица 16 - Общая характеристика пациентов, достигших второй и последующей ремиссии при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме (n=48)**

Характеристика	Полученные данные	
<b>Возраст, мес</b>		
Медиана, мес (годы)		132 (11)
Размах (min; max)		48; 312
Среднее с 95% ДИ (мес)		128 146 165
<b>Пол, n (%)</b>		
Мальчики		32 (66,7)
Девочки		16 (33,3)
Соотношение полов, SR		1,1 2,0 3,7

<i>Продолжение таблицы 16</i>		
Отклонение от соотношения 1:1, <i>p</i>		0,029
<b>Срок после завершения противоопухолевой терапии, мес (лет)</b>		
Медиана, мес		49 (4,1)
Размах (min; max)		2; 271
Среднее с 95% ДИ (мес)		44 59 <sub>74</sub>
<b>Группа МБ, <i>n</i> (%)</b>		
WNT		1 (2,1)
SHH		9 (18,7)
Группа3/ Группа4		9 (18,7)/ 21 (43,8)
Нет данных		8 (16,7)
<b>Тип рецидива, <i>n</i> (%)</b>		
рефрактерность		14 (29,2)
1ый рецидив		25 (52,1)
≥2ой рецидив		9 (18,7)

## **2.2. Характеристика методов противоопухолевой терапии в отношении рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы**

Пациенты исследуемой группы в качестве первой линии получали противоопухолевую терапию в соответствии с общепринятыми в РФ международными программами лечения [176,217,433], представленными в таблице 17. Ключевыми методами 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 (группа МБ).

Хирургическое удаление опухоли у всех пациентов выполнялось первым этапом, но в случаях остаточной опухоли, предусматривалось повторное

оперативное вмешательство (операция second-look) на различных этапах программного лечения.

Следует отметить, что используемые режимы ХТ всех версий протоколов во многом идентичны и базируются на комбинации препаратов алкилирующего ряда (циклофосфамид), платиносодержащих (карбоплатин, цисплатин), винкаалкалоидов (винクリстин, винblastин), антиметаболитов (метотрексат), ингибиторов топоизомеразы II (этопозид). Касательно интенсивности используемых схем ХТ применялась индукционная или цикловая с применением стандартных доз противоопухолевых агентов, высокодозная (с поддержкой аутоTГСК) и поддерживающая ХТ. Локальная ХТ (метотрексат - и/в или и/т) использовалась в качестве дополнительной опции при метастатических стадиях заболевания и /или в качестве технологии, замещающей облучение у пациентов раннего возраста. Метод ВДХТ с аутоTГСК применялся у пациентов с химиочувствительными опухолями с целью интенсификации проводимого объема лечения у детей раннего возраста и как возможности отказа от применения ЛТ.

**Таблица 17** - Используемые протоколы лечения в качестве первой линии противоопухолевой терапии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой (n=270)

Протокол лечения	Всего пациентов, n (%)
SIOP 1992	3 (0,2 1,1 3,9)
HIT-SKK 2000/2004/2008	86 (25 32 40)
M-2000	29 (66 11 16)
HIT MED 2014/2017	108 (32 40 48)
Индивидуальная схема лечения	44 (11 16 23)
Ответ после завершения первой линии терапии	
Полный ответ	139 (44 51 59)
Частичный ответ	53 (14 19 26)
Стабилизация	31 (7,4 12 18)
Прогрессирование	47 (12 17 24)

Ввиду высокой радиочувствительности МБ, неотъемлемой частью программного лечения являлась ЛТ. Объем облучения и используемые дозы

определялись возрастом пациентов, типом МБ, стадией заболевания, группой риска. Общепринятой схемой ЛТ у пациентов стандартного риска является КСО в СОД 23,4Гр и буст на ЗЧЯ до 54-55,8Гр, в то время как для группы высокого риска использовались более высокие дозы КСО (36-40Гр). Основным ограничением к применению метода ЛТ являлся и остается ранний детский возраст пациентов, что определяется высокими рисками отдаленной токсичности и находится в пределах 18-48 мес в зависимости от используемого протокола. Оценка ответа на противоопухолевую терапию осуществлялась по результатам контрольных обследований в установленные сроки согласно утвержденным критериям [348]. Основными показаниями для коррекции терапии являлись развитие ассоциированной токсичности и/или неудовлетворительный противоопухолевый эффект.

Общая характеристика методов противорецидивной терапии у исследуемой когорты пациентов с р/р формами МБ представлена в таблице 18. В случаях прогрессирования на одном из выбранных режимов ХТ/ЛТ и стабильном соматическом и неврологическом статусе пациентов, выполнялась смена используемой схемы. Противопоказаниями к продолжению интенсивной (сниженной интенсивности) противоопухолевой терапии являлись статус Карновски  $\leq 20\%$  (для детей старше 16 лет) или статус Лански  $\leq 20\%$  (для детей  $<16$  лет) [364].

**Таблица 18** - Общая характеристика методов противоопухолевой терапии второй и последующих линий у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Режим химиотерапии	Используемые препараты/ дозы	Межкурсовый интервал /рекомендуемая длительность	Ссылка
<b>Режимы высокодозной химиотерапии</b>			
Карбоплатин (CP)/ этопозид (VP)/ тиотепа (Thio)	CP – 500 мг/м <sup>2</sup> /сут (д-8 – д-5); VP – 250 мг/м <sup>2</sup> /сут (д-8 – д-5); Thio - 150 мг/м <sup>2</sup> /сут (д-8 – д-5)	однократно	[215]

*Продолжение таблицы 18*

<b>Режимы стандартной ХТ/ сниженной интенсивности ХТ</b>			
Карбоплатин (CP)/ этопозид (VP16) ± и/в ХТ	CP – 200 мг/м <sup>2</sup> /сут (96 часов); VP – 100 мг/м <sup>2</sup> /сут (96 часов)	21-28 дней; 4 цикла	[215]
Темозоломид (TMZ) ± и/в ХТ	TMZ – 150 - 250 мг/м <sup>2</sup> (1-5 дни)	21-28 дней; 24 мес или до ПБ	[215]
Иринотекан/темозоломид (TEMIRI)	TMZ – 100-125 мг/м <sup>2</sup> (1-5 дни); IRT – 10 мг/м <sup>2</sup> (1-5; 8-12 дни)	21 день; 4-18	[308, 403]
Топотекан (TPT)/ темозоломид (TOTEM)	TMZ – 150 мг/м <sup>2</sup> (per os 1-5 дни); TPT – 0,75 мг/м <sup>2</sup> (в/в, 1-5дни);	28 дней; до 12 циклов	[310]
Иринотекан/темозоломид/ бевацизумаб	TMZ – 150 мг/м <sup>2</sup> (per os 1-5 дни); IRT – 50 мг/м <sup>2</sup> (в/в, 1-5; 8-12 дни); BVZ - 10 мг/кг (в/в, 1, 15 дни)	28 дней; до 12 циклов	[308, 403]
Винкристин (VCR)/ Ломустин (CCNU)/ Цисплатин (CDDP)	VCR – 1,5мг/м <sup>2</sup> (№1 в 1 день); CCNU – 75 мг/м <sup>2</sup> (№1 в 1,8,15 дни); CDDP - 170мг/м <sup>2</sup> (№1 в 1 день)	42 дня/ 4-8 циклов	[176]
<b>Метрономные режимы ХТ</b>			
МЕММАТ/ МЕММАТ-like	Целекоксиб – 50-400мг (2р/сут); Талидомид – 3мг/кг/сут; Фенофибрат – 90мг/м <sup>2</sup> /сут (до 200мг/сут); Этопозид – 35-50мг/м <sup>2</sup> /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)	1 цикл = 21 день; до 24 мес	[187, 227]
Сиролимус в комбинации с МХТ	Сиролимус – 2 мг/м <sup>2</sup> /сут; Целекоксиб - 50-400мг (2р/сут); Этопозид-50мг/м <sup>2</sup> /сут (до 100мг/сут); или Циклофосфамид – 2,5мг/сут (до 100мг/сут)	1 цикл – 42 дня; до 24 мес	[39,123]
Темозоломид (перорально)	TMZ – 70 мг/м <sup>2</sup> /сут (per os, длительно)	21 день под контролем гемограммы; интервал 7 дней	[402]

*Продолжение таблицы 18*

Монотерапия этопозидом (перорально)	VP- 50 мг/м <sup>2</sup> /сут (до 100мг/сут, per os, длительно;	непрерывно, мониторинг токсичности	[402]
<b>Локальные методы противоопухолевой терапии</b>			
Лучевая терапия	Локальное облучение (ЛО)/ крайниоспинальное облучение (КСО) с бустом на ложе опухоли и/или очаги метастазирования/ ЛО + КСО; доза и объем облучения определялись с учетом возраста пациента, предшествующего объема ЛТ	-	[215]
Хирургическое лечение	Биопсия/ субтотальное/ тотальное удаление опухоли на любом из этапов лечения	-	[215, 425, 346]
И/в или и/т ХТ	Этопозид (<1 года – 0,25мг, 5 дней; >1 года – 0,5 мг, 5 дней); Метотрексат (2-8мг); Цитаребин (<1 года – 16мг, >1 года- <2лет – 20мг; >2х лет - <3х лет – 26мг; >3х лет – 30мг) №3; Липосомальный цитаребин (<3 лет – 25мг; <9 лет – 35мг; >9 лет – 35-50мг)	длительно, на фоне системной ХТ	[187, 347, 407,433]

Примечания: и/в – интравентрикулярно; и/т – интрапекально; в/в – внутривенно; per os – перорально

**2.3. Диагностические исследования*****Оценка анамнеза, жалоб и объективного статуса***

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 манифестации 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) [364]. Неврологический статус включал в себя оценку жалоб, наличия общемозговых и очаговых проявлений поражения ЦНС. Также в обеих когортах была определена частота случаев шунтирующих операций (ВПШ), обусловленных тяжестью гипертензионно-гидроцефального синдрома. Полученные данные были использованы для сравнительного анализа.

Оценка токсичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией, выполнялась в соответствии с критериями CTCAE, 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 токсичности у пациентов, достигших второй и последующей ремиссии/стабилизации заболевания после завершения противоопухолевой терапии.

### ***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 [3,21,27]. Следует отметить, что изначально HUI был предложен для оценки состояния здоровья у выживших детей с онкологическими заболеваниями.

Опросник состоит из двух версий – версия для самооценки, предназначенная для анкетирования пациентов в возрасте 12 лет и старше с их собственной точки зрения, и, версия для доверенных лиц, предназначенная для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 до 12 лет путем опроса родителей или медицинских работников [3,21,27]. Информация оценивалась за период прошедших 2 недель (таблица 19).

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 [3,21,27].

Результаты опросника по различным атрибутам коррелируют с состоянием здоровья пациентов.

**Таблица 19** - Вопросы, предназначенные для самостоятельного заполнения и самооценки состояния здоровья и/или оценки доверенным лицом состояния здоровья обследуемого (n=15) [3,21,27]

Вопрос	Варианты ответа
1. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель видеть достаточно хорошо, чтобы прочитать обычный печатный текст (книги, журналы, газеты)?	a. Мог видеть достаточно хорошо без очков или контактных линз. b. Мог видеть достаточно хорошо, но в очках или контактных линзах. c. Не мог видеть достаточно хорошо, даже в очках или контактных линзах. d. Вообще не мог увидеть печатный текст

*Продолжение таблицы 19*

<p>2. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель видеть достаточно хорошо, чтобы узнать своего друга, стоящего на противоположной стороне улицы?</p>	<p>a. Мог видеть достаточно хорошо без очков или контактных линз.  b. Мог видеть достаточно хорошо, но в очках или контактных линзах.  c. Не мог видеть достаточно хорошо, даже в очках или контактных линзах.  d. Вообще не мог увидеть.</p>
<p>3. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель достаточно хорошо слышать то, о чем говорится во время беседы группы людей, состоящей как минимум из 3-х человек?</p>	<p>a. Мог слышать то, о чем говорится, без использования слухового аппарата.  b. Мог слышать то, о чем говорится, только с использованием слухового аппарата.  c. Не мог слышать то, о чем говорится, даже с использованием слухового аппарата.  d. Не мог слышать то, о чем говорится, но слуховой аппарат не использовал.  e. Вообще не мог расслышать что-либо.</p>
<p>4. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель достаточно хорошо слышать то, о чем говорится в беседе с одним человеком в тихом помещении?</p>	<p>a. Мог слышать то, о чем говорится, без использования слухового аппарата.  b. Мог слышать то, о чем говорится, только с использованием слухового аппарата.  c. Не мог слышать то, о чем говорится, даже с использованием слухового аппарата.  d. Не мог слышать то, о чем говорится, но слуховой аппарат не использовал.  e. Вообще не мог расслышать что-либо.</p>
<p>5.Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует, насколько хорошо в течение прошедших 2-х недель обследуемого понимали незнакомые ему люди, говорящие с ним на родном языке?</p>	<p>a. Они понимали его полностью.  b. Они понимали не все, что он говорил.  c. Они не понимали его.  d. Вообще не мог говорить.</p>
<p>6.Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует, насколько хорошо в течение прошедших 2-х недель обследуемого понимали знакомые ему люди?</p>	<p>a. Они понимали его полностью.  b. Они понимали не все, что он говорил.  c. Они не понимали его.  d. Вообще не мог говорить.</p>

*Продолжение таблицы 19*

7. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует то, что чувствовал обследуемый в течение прошедших 2-х недель?	<p>a. Был счастлив и радовался жизни.  b. Был достаточно счастлив.  c. Был скорее несчастлив, нежели счастлив.  d. Был очень несчастлив.  e. Был настолько несчастлив, что казалось, жизнь не имеет смысла.</p>
8. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует ощущение боли и дискомфорта, которые испытывал обследуемый в течение прошедших 2-х недель?	<p>a. Не испытывал ни боли, ни дискомфорта.  b. Испытывал незначительную боль или дискомфорт, которые не мешали его повседневной жизни.  c. Испытывал терпимую боль или дискомфорт, которые мешали его повседневной жизни.  d. Испытывал боль или дискомфорт от терпимых до непереносимых, которые мешали его повседневной жизни.  e. Испытывал нестерпимую боль или выраженный дискомфорт, которые почти полностью ограничивали его повседневную жизнь.</p>
9. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого ходить в течение прошедших 2-х недель?  Примечание: под вспомогательными средствами, используемыми при ходьбе, подразумеваются: шины, трость, костыли или ходунки.	<p>a. Мог ходить по ближайшей территории без затруднений и использования вспомогательных средств.  b. С трудом мог обойти ближайшую территорию, но не нуждался в использовании вспомогательных средств или посторонней помощи.  c. Мог обойти ближайшую территорию, используя вспомогательные средства, но без посторонней помощи.  d. Даже используя вспомогательные средства, мог совершать прогулки только на короткие расстояния. Для передвижения по ближайшей территории нуждался в инвалидном кресле.  e. Не мог прогуливаться один, даже используя вспомогательные средства. Мог прогуливаться на короткие расстояния только с посторонней помощью, а для передвижения по ближайшей территории нуждался в инвалидном кресле.  f. Вообще не мог ходить.</p>
10. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого запоминать в течение прошедших 2-х недель?	<p>a. Мог запомнить большинство вещей и событий.  b. Иногда был забывчив.  c. Был очень забывчив.  d. Ничего не мог запомнить.</p>
11. Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель думать иправляться с повседневными заботами?	<p>a. Мог ясно мыслить иправлялся с повседневными заботами.  b. Испытывал небольшие трудности при необходимости думать и попытке справиться с повседневными заботами.  c. Испытывал трудности при необходимости думать и попытке справиться с повседневными заботами.  d. Испытывал большие трудности при необходимости думать и попытке справиться с повседневными заботами.  e. Не мог думать и неправлялся с повседневными заботами.</p>

*Продолжение таблицы 19*

<p>13.Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель пользоваться руками и пальцами? Примечание: под вспомогательными средствами подразумеваются: специальные крючки, помогающие застегнуть одежду; захватывающие приспособления, с помощью которых можно открыть банку или поднять мелкие предметы и прочие приспособления, компенсирующие ограничение функций рук или пальцев.</p>	<p>a. Полностью мог работать обеими руками и десятью пальцами.  b. Были ограничения в работе рук или пальцев, но не нуждался в использовании вспомогательных средств или в посторонней помощи.  c. Были ограничения в работе рук или пальцев, которые компенсировались при использовании вспомогательных средств (не было необходимости в посторонней помощи).  d. Были ограничения в работе рук или пальцев, которые требовали посторонней помощи при выполнении некоторых действий (в данном случае использования одних вспомогательных средств было недостаточно).  e. Были ограничения в работе рук или пальцев, которые требовали посторонней помощи при выполнении большинства действий (в данном случае использования одних вспомогательных средств было недостаточно).  f. Были ограничения в работе рук или пальцев, которые требовали посторонней помощи при выполнении всех действий (в данном случае использования одних вспомогательных средств было недостаточно).</p>
<p>14.Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует способность обследуемого в течение прошедших 2-х недель выполнять основные повседневные действия?</p>	<p>a. Мог без затруднений принимать пищу, мыться, одеваться и пользоваться туалетом.  b. Мог самостоятельно принимать пищу, мыться, одеваться и пользоваться туалетом, но при этом испытывал некоторые затруднения.  c. Чтобы самостоятельно поесть, помыться, одеться или воспользоваться туалетом, требовались вспомогательные средства.  d. Чтобы поесть, помыться, одеться или воспользоваться туалетом, была необходима посторонняя помощь.</p>
<p>15.Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует то, что обследуемый чувствовал в течение прошедших 2-х недель?</p>	<p>a. Был счастлив и его ничего не тревожило.  b. Иногда был капризным, сердитым, раздражительным, обеспокоенным или подавленным.  c. Часто был капризным, сердитым, раздражительным, обеспокоенным или подавленным.  d. Почти всегда был капризным, сердитым, раздражительным, обеспокоенным или подавленным.  e. Был до такой степени капризным, сердитым, раздражительным, обеспокоенным или подавленным, что это состояние требовало профессиональной помощи.</p>
<p>16.Какой один из нижеперечисленных вариантов ответов наилучшим образом характеризует ощущение боли и дискомфорта, которые испытывал обследуемый в течение прошедших 2-х недель?</p>	<p>a. Не испытывал ни боли, ни дискомфорта.  b. Иногда испытывал боль или дискомфорт, которые проходили самостоятельно или после приема обычных безрецептурных лекарств, при этом повседневная активность не нарушалась.  c. Часто испытывал боль или дискомфорт, которые проходили после приема таблеток, при этом повседневная</p>

*Продолжение таблицы 19*

	активность иногда нарушалась. d. Часто испытывал боль или дискомфорт, которые нарушили повседневную активность. Для облегчения состояния требовались наркотические средства, назначенные врачом. e. Испытывал нестерпимую боль или дискомфорт. Боль не проходила даже после приема лекарств и приводила к постоянному нарушению повседневной активности.
--	--

На основании полученных ответов на вопросы 1-15, представленные в таблице 19, измеряются уровни функционирования (физическое, эмоциональное, социальное, ролевое), применяемые для описания состояния здоровья и измеряемые от 1 (полное функционирование) до 5 или 6 (полное нарушение функционирования). Уровни атрибутов определяют одноатрибутные баллы полезности, рассчитанные по шкале от 0,00 до 1,00, чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка. Из 9ти одноатрибутных показателей формируются 3 многоатрибутных показателя, такие как ощущение (основанное на оценке зрения, слуха и речи), подвижность (основанная на оценке способности передвигаться и мелкой моторики) и общее состояние здоровья (основанное на всех одноатрибутных показателях). Многоатрибутные индексы полезности (т.е. общее бремя болезни) разделяется на идеальное здоровье (1,00), легкие (0,89-0,99), умеренные (0,70-0,88) и тяжелые нарушения (<0,70) [3,21,27]. Оценивалось влияние различных факторов риска, включая особенности основного заболевания (тип рецидива, распространение), объем проводимой терапии (использование повторных ЛТ и оперативных вмешательств, ВДХТ с аутоТГСК). Согласно опубликованным литературным данным, средние значения и медиана утилитарных индексов по системе HUI3 вариабельна для различных клинических групп (таблица 20) [411].

**Таблица 20** - Средние значения и медиана утилитарных индексов по системе HUI3 для различных клинических групп

<b>Значение утилитарных индексов</b>	<b>Клиническая группа пациентов</b>
1,00	Идеальное состояние здоровья – верхняя утилита HUI3
0,93*	Излеченные от опухоли Вилмса в детском возрасте
0,90*	Общая популяция взрослого населения
0,87*	Излеченные от распространенной формы нейробластомы в детском возрасте
0,83*	Пациенты с ретинобластомой детского возраста
0,66 - 0,77**	Излеченные от опухоли головного мозга в детском возрасте
0,77*	Артрит у взрослых
0,69*	Излеченные от опухоли ЦНС в детском возрасте
0,54*	Инсульт у взрослых
0,00	Мертвый
-0,36	Все атрибуты HUI3 самого низкого функционального уровня

Примечания: \*среднее значение; \*\*медиана

### *Алгоритм диагностики и стадирования медуллобластомы*

Оценка локализации, размеров и распространения первичной опухоли/рецидива/прогрессирования болезни проводились с использованием визуализирующих методов исследования (таблица 21) [348]. 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 экстрапенетрального поражения выполнялась ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -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.

**Таблица 21 - Используемые методы диагностики медуллобластомы первично и в случаях рецидива/ прогрессирования заболевания**

Метод исследования	Сроки выполнения
МРТ ГМ	Первые 72 часа после хирургической резекции/ перед инициацией противоопухолевой терапии (через 2-3 недели после операции); каждые 2 цикла противоопухолевой терапии, но не реже 1р/ 3 мес; в случаях подозрения на прогрессирование/ рецидив заболевания
МРТ СМ	Перед хирургическим этапом лечения с целью стадирования/ в первые 72 часа после операции/ через 2-3 недели после операции; наблюдения на фоне противоопухолевой терапии соответствуют таковым для МРТ ГМ
Цитологическое исследование ликвора	До инициации противоопухолевой терапии с целью стадирования (не ранее 15 дня после операции и перед инициацией противоопухолевой терапии); при выполнении лечебных пункций; каждые 3 месяца с целью рестадирования; в случаях подозрения на прогрессирование/ рецидив заболевания
Экстраневральное метастазирование (МРТ, ПЭТ/КТ с <sup>18</sup> F-ФДГ, КТ)	В случаях подозрения на наличие экстраневральных очагов поражения
Примечания: ГМ- головной мозг; КВ- контрастное вещество; КТ- компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография; СМ- спинной мозг; ФДГ- 18F-фтордезоксиглюкоза	

Оценка объема выполненного хирургического вмешательства (первично и в случаях повторных операций, таблицы 22, 23) осуществлялась на основании протокола нейрохирургической операции (S-критерий) и данных визуализации (МРТ с контрастным усилением), выполненных в раннем послеоперационном периоде в течение 24-72 часов (R-критерий) [157]. Комплексная оценка объема операции выполнялась на основании сочетания S и R критериев (таблица 22). В тех случаях, когда проведение МРТ было невозможно в указанном интервале или выявленные изменения не позволяли провести полноценную дифференциальную

диагностику с остаточной опухолью, повторная МРТ выполнялась через 2-3 недели после операции.

**Таблица 22-** Оценка объема операции в соответствии с S и R критериями [157]

<b>S-критерий</b>		<b>R- критерий</b>	
S1	полное удаление	R1	нет признаков опухоли
S2	резидуальная опухоль <1,5см <sup>2</sup> , возможна локальная инвазия	R2	краевой захват контраста (только в месте операции)
S3	резидуальная опухоль > 1,5см <sup>2</sup>	R3	видимая остаточная опухоль
S4	большая остаточная опухоль (объем операции - биопсия)	R4	отсутствие изменений по сравнению с дооперационным радиологическим исследованием

**Таблица 23 -** Комплексная оценка объема операции [157]

<b>Объем операции</b>	<b>Данные визуализирующих исследований</b>	<b>Хирургические критерии</b>
I - тотальное удаление опухоли	R1	S1
II - субтотальное удаление опухоли	R1-2	S2
III - частичная резекция	R3	S1, S2 или S3
IV - биопсия опухоли	R4	S4

Стадирование МБ (таблица 24) осуществлялось на основании модифицированной классификации по Чанг, впервые опубликованной в 1969г. и используемой с целью оценки размеров и распространения опухолевого процесса [85,86].

**Таблица 24 -** Стадирование опухолей ЦНС по Чанг

<b>Стадия</b>	<b>Описание</b>
<b>T</b>	<b>Первичная опухоль</b>
T1	опухоль менее 3см в диаметре
T2	опухоль диаметром не менее 3см
T3a	опухоль >3 см в диаметре, распространяется в водопровод мозга или апертуру IV желудочка (Люшка)

*Продолжение таблицы 22*

T3b	опухоль > 3 см с неравномерным распространением в ствол мозга
T4	Опухоль >3 см с распространением через водопровод мозга или ниже через большое затылочное отверстие
<b>M</b>	<b>Отдаленные метастазы</b>
M0	Отсутствие метастазов
M1	Наличие опухолевых клеток в ликворе - не ранее 14 дней после оперативного вмешательства; отсутствие накопление контрастного вещества менингеальными оболочками;
M2	Менингеальная диссеминация в пределах головного мозга А. ламинарное утолщение Б. нодулярные очаги или очень толстые ламинарные слои
M3	Менингеальная диссеминация по спинномозговому каналу А. ламинарное утолщение Б. нодулярные очаги или очень толстые ламинарные слои
M4	Метастазирование за пределы ЦНС

*Принципы диагностики наследственных синдромов*

Обследование на наследственные синдромы предрасположенности к онкологическим заболеваниям выполнялись только при наличии одного из следующих критериев в случаях, диагностированных после 2015г. (в более ранний период отсутствовал доступ к технологии): 1) наличие семейного онкологического анамнеза и/или 2) дебют заболевания в раннем возрасте и/или синхронное/метахронное возникновение нескольких опухолевых очагов и/или 4) присутствие морфологических/ иммуногистохимических/ молекулярно-генетических характеристик в опухолевой ткани, свидетельствующих о высокой вероятности наследственного синдрома [28]. Используемым методом диагностики являлось высокопроизводительное секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) крови. Настроаживающими в отношении наследственных синдромов являлись случаи SHH медуллобластом или *CTNNB1-WNT*-дикий тип, а

также наличия соматических мутаций в генах *TP53*, *PTCH*, *SUFU*, *APC*, *PALB2*, *BRCA2*, *ELP1*, *GRP161*.

### ***Молекулярно-генетическая диагностика медуллобластомы и определение группы риска***

Методиками верификации подгрупп МБ являлись технология NanoString (исследование мРНК) или полногеномный профиль метилирования ДНК, выделяемых из опухолевой ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафиновый блок (FFPE) [11,114,334]. В соответствии с А.Е. Друем и соавторами в случаях применения методики NanoString панель исследуемых генов включала 23 анализируемых и 3 референсных (*ACTB*, *GAPDH*, *LDHA*). Генами, специфичными для МБ в зависимости от группы были: МБ<sub>WNT</sub>- *WIF1*, *TNC*, *GAD1*, *DKK2*, *EMX2*; МБ<sub>SHH</sub> - *PDLIM3*, *EYA1*, *NNIP*, *ATOH1*, *SFRP1*; МБ<sub>группа3</sub> - *IMPG2*, *GABRA5*, *EYS*, *NRL*, *MAB21L2*, *NPR3*, *MYC*; МБ<sub>группа4</sub> - *KHDRBS2*, *KCNA1*, *EOMES*, *RBM24*, *UNC5D*, *OASI* [11].

Второстепенными методами классификации МБ, позволяющие определить ее вероятную принадлежность к той или иной молекулярной подгруппе, являлись морфологические (гистологический вариант МБ), иммуногистохимические (ядерная /цитоплазматическая экспрессия бета-катенина, *YAP1*, *GAB1*), генетические маркеры (моносомия 6, изохромосома 17q, *MYC*, *TP53*, *CTNNB1*) [11, 278]. Группа риска МБ определялась на основании международного консенсуса по стратификации МБ на основании клинических, морфологических и молекулярных маркеров от 2016г. (таблица 25) [355].

**Таблица 25 - Стратификация медуллобластомы на группы риска на основании клинических, морфологических и молекулярных маркеров**

Группа риска (ОВ)	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Низкий риск (>90%)	<16 лет M0	-	-	оба признака: - M0 - потеря хромосомы 11 - увеличение хромосомы 17
Стандартный риск (75-90%)	-	-M0 - TP53 дикий тип - без амплификации MYCN	- M0 - MYC без амплификации	оба признака: - M0 - без потери хромосомы 11
Высокий риск (50-75%)	-	один или оба признака: - M+ (TP53 дикий тип) - MYCN амплификации	- MYC амплификация или - отсутствие изохромосомы 17q	M+
Очень высокий риск (<50%)	-	мутация TP53 (M+/ M0)	M+	-
Примечания: M0- не метастатическая стадия; M+ - метастатическая стадия; ОВ- общая выживаемость				

***Полноэкзомное/ таргетное секвенирование нового поколения при  
медуллобластоме***

Исследование выполнялось 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 FFPE с лучшей сохранностью ткани и с наибольшим содержанием опухолевых клеток, составляющей не менее 40% от общего объема выделяемого образца. В качестве образцов нормальной ткани, а также исключения герминальных мутаций проводилось исследование ДНК из лейкоцитов периферической крови. Общее количество исследуемых образцов составило 10, из них 5 – FFPE, 5 – кровь. Секвенирование выполнялось на генетическом анализаторе MiSeq, Illumina. Биоинформационная обработка полученных данных, и оценка клинической

значимости определенных нуклеотидных вариантов выполнялась с использованием специализированных баз данных [37].

### ***Критерии оценки эффективности противоопухолевой терапии***

Оценка эффективности используемых методов противоопухолевой терапии выполнялась на основании критериев ответа при проведении обследования пациента на фоне и после ее завершения в установленные сроки (таблица 26), показателей общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ).

В качестве критериев ответа на противоопухолевую терапию использовались цитологические радиологические и оценка неврологического статуса согласно рекомендациям педиатрического нейроонкологического комитета по оценке ответа при МБ и других опухолях с лептоменингеальным распространением [348].

**Таблица 26** - Критерии оценки ответа на противоопухолевую терапию в исследуемой когорте [348]

Критерий ответа	Полный ответ (ПО)	Частичный ответ (ЧО)	Стабилизация болезни (СБ)	Прогрессирование болезни (ПБ)
МРТ ГМ	Полное исчезновение признаков опухоли (накапливающих и не накапливающих КВ, измеряемых и не измеряемых) как минимум на 4 недели; отсутствие новых очагов	$\geq 50\%$ регресс (от исходного) объема опухоли (по сумме произведений всех перпендикулярных диаметров (до 4x) измеримых очагов, сохраняющийся как минимум на 4 недели; отсутствие прогрессии не измеримых очагов	Несоответствие критериям ПО, ЧО, ПБ	$\geq 25\%$ увеличение (по сравнению с наименьшим измерением в любой период времени) по сумме произведения перпендикулярных диаметров всех измеримых очагов; значимая прогрессия не измеримых очагов, не относящихся к предшествующей
МРТ СМ		$\geq 50\%$ регресс (от исходного) объема опухоли (по сумме произведений всех перпендикулярных диаметров (до 4x)		

*Продолжение таблицы 26*

		измеримых очагов, сохраняющийся как минимум на 4 недели; отсутствие прогрессии не измеримых очагов. При инициальном отсутствии очагов должно сохраняться их отсутствие		терапии; любой новый очаг
Цитологическое исследование ликвора	При инициальном наличии опухолевых клеток в ликворе цитологическое исследование должно быть негативно в 2х образцах ликвора с интервалом в 2 недели	При инициальном отсутствии опухолевых клеток должно сохраняться их отсутствие; при инициальном наличии – могут определяться или отсутствовать	Pоявление опухолевых клеток в ликворе при их инициальном отсутствии	
Неврологический статус		Стабильный или с улучшением	Клиническое ухудшение, не вызванное другими причинами	
Экстраневральное метастазирование (МРТ, ПЭТ/КТ с <sup>18</sup> F-ФДГ, КТ)	Отсутствие признаков поражения при инициальном наличии очагов	Отсутствие новых очагов поражения	Появление новых очагов поражения	
Примечания: пациенты должны соответствовать всем критериям в каждой из представленных категорий ответа/ стабилизации заболевания или любому критерию в категории прогрессирования заболевания; отсутствие рецидива - отсутствие опухолевых очагов у пациентов с тотальным удалением опухоли, отсутствие появления новых; МРТ – магнитно-резонансная томография; ГМ- головной мозг; СМ- спинной мозг; КВ- контрастное вещество; КТ- компьютерная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография; ФДГ- <sup>18</sup> F-фтордезоксиглюкоза				

## 2.4. Статистические методы обработки полученных данных

Расчет необходимого объема выборки был произведен с использованием программы G\*Power с учетом поставленных целей и задач диссертационного исследования на этапе планирования [380]. Основная база данных для решения цели и задач диссертационного исследования была создана в формате Microsoft Excel, версия 16.78.3. Для оценки полученной информации были подобраны современные статистические методы, наиболее пригодные для решения возникающих вопросов с выполнением описательного и сравнительного статистического анализа [55]. В частности, программа PAST была применена для анализа мерных данных, которая содержит универсальные непараметрические алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ), позволяет выполнять статистические сравнения методами бутстрэпа и Монте-Карло [161]. Обязательным условием описания мерных данных была оценка согласия с нормальным распределением, расчет средних значений и медиан с 95%-ДИ. Сравнение данных в 2х независимых группах выполняли с применением критериев Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса и Харка-Бера. В отношении последних трех оценивалось *P*-значение методом Монте-Карло.

Критериями статистических сравнений, применяемых в диссертационном исследовании, являлись: параметрические (для проверки равенства дисперсий - *F*-критерий Сnedекора-Фишера и критерий Левина; при равенстве дисперсий - *t*-критерий Стюдента; в случае статистически значимо различающихся дисперсий - критерий Уэлча) и непараметрические критерии (Манна-Уитни). Значение *P* оценивалось методом Монте-Карло.

Для сравнительной оценки данных помимо *p*-значений ориентировались на значения 95%-х ДИ для разности сравниваемых средних и для отношения шансов. Запись ДИ выполнялась в виде компактной формы с указанием нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки. Для анализа счетных данных также использовали программу StatXact-8.

Статистический анализ показателей выживаемости выполнялся путем построения кривых Kaplan-Meier с оценкой параметров беспрогрессивной (БПВ) и общей (ОВ) выживаемости с использованием программ JASP и SRPlot. Конечной точкой была дата последнего контакта или дата смерти пациента. Учитывая, что используемые данные получены без предшествующей рандомизации, влияние нескольких факторов может быть ассоциировано с изменением показателей выживаемости, в связи с чем установление факторов риска наступления конечной точки выполнялось с использованием одно- и многопараметрического анализов с измерением HR (отношения моментных рисков; hazard ratio).

Для установления независимых факторов, оказывающих влияние на риск развития последующего прогрессирования/рецидива заболевания и выживаемость пациентов, последовательно использовали линейный регрессионный анализ.

Для множественных сравнений с применением программы PAST в исследовании использовались критерии Тьюки и Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони.

В качестве наглядного графического представления исходных данных и полученных результатов статистического анализа использовались описательные графики с ДИ, гистограммы, кривые выживаемости.

Согласно современным рекомендациям, статистическая значимость определялась при значении  $p \leq 0,05$  [339,366,382].

### ***Используемые программы в процессе исследования***

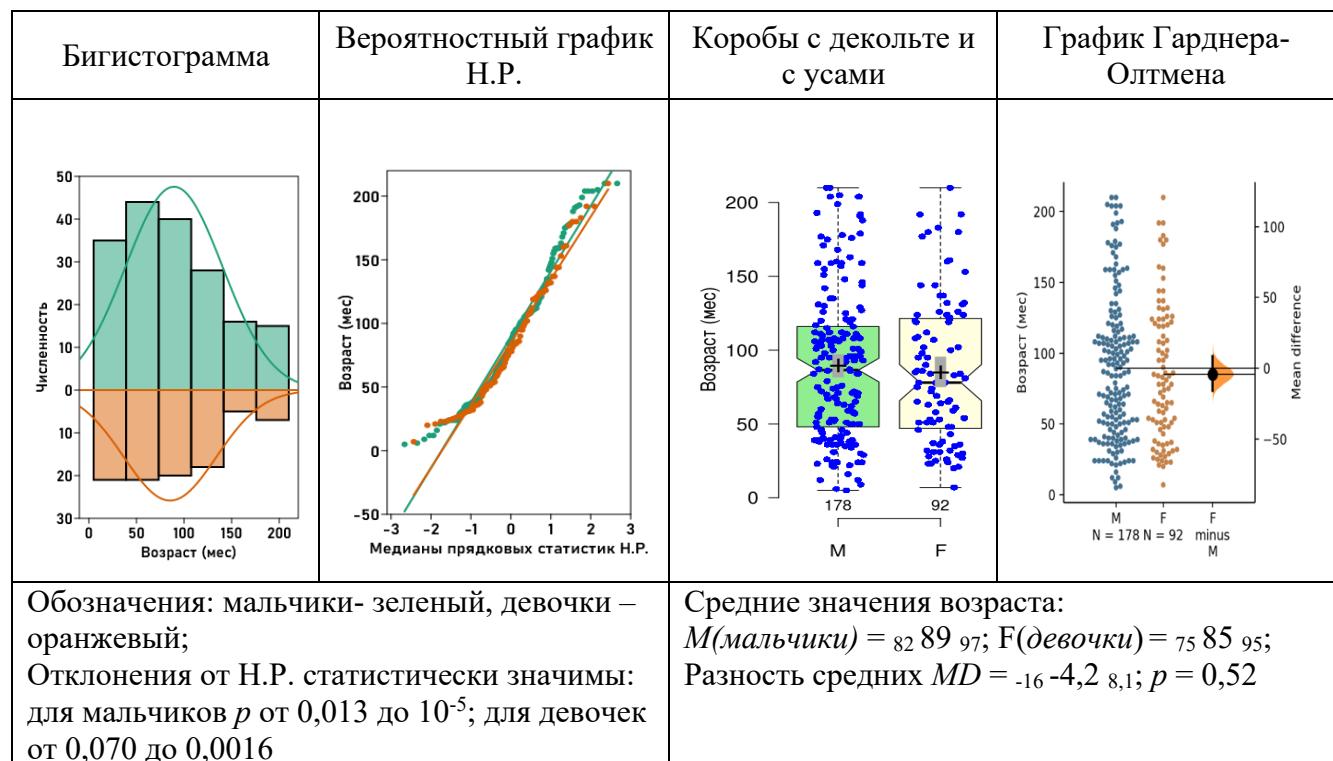
Статистические программы, применяемые в исследовании, представлены в табличной форме с указанием основных сведений о программах (таблица 27) [32,33,34,55].

**Таблица 27 - Статистические методы и программы, использованные 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	[154,380]
PAST	4.17 05.2024	Проверка согласия данных с нормальным распределением (SW, AD, Lill, JB); дисперсионный и корреляционный анализы; множественные сравнения с использованием непараметрических методов	[161]
BoxPlotR	11.01.2017	Построение коробов с декольте и с усами	[75]
Jamovi	2.3.28.0	Анализ выживаемости. Описательно-сравнительные графики с ДИ и графики «дождевые облака».	[55]
JASP	0.18.3 12.01.2024	Сравнение независимых групп с использованием критерия Манна-Уитни.	[199]
SRplot	3.1.9.4 06.02.2019	Построение кривых выживания по Каплану-Мейеру с ДИ	[379]
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	[455]
Estimation statistics	-	Анализ данных с помощью размеров эффекта. Графики Гарднера-Олтмена	[261]
Langtest	1.0 2015	Пакет программ для анализа таблиц сопряженности, ленточные и мозаичные графики для них, критерий МакНемара, оценка согласованности, графики Бангдивалы	[249]
AgreeStat-360	-	Анализ согласованности, графики Бангдивалы	[159,160]
StatXact	8 2001	Пакет программ для точных непараметрических методов статистики	[241]
LePAC	2.20.062 08.06.2020	Точные байзовые доверительные интервалы (БДИ) для долей, их разностей и отношений, шансов и отношений шансов	[211]
Effect Size Calculator	2017	Интервальные оценки различных мер эффекта (OR, ω <sup>2</sup> и др.)	[435]

## ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

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. Распределение пациентов по полу, а также по возрасту в дебюте МБ и рецидиве/прогрессировании заболевания представлены на рисунках 3,4. В исследуемой когорте отмечено значимое преобладание мальчиков с отношением полов (SR) 1,9 (95%ДИ: 1,5;2,5).



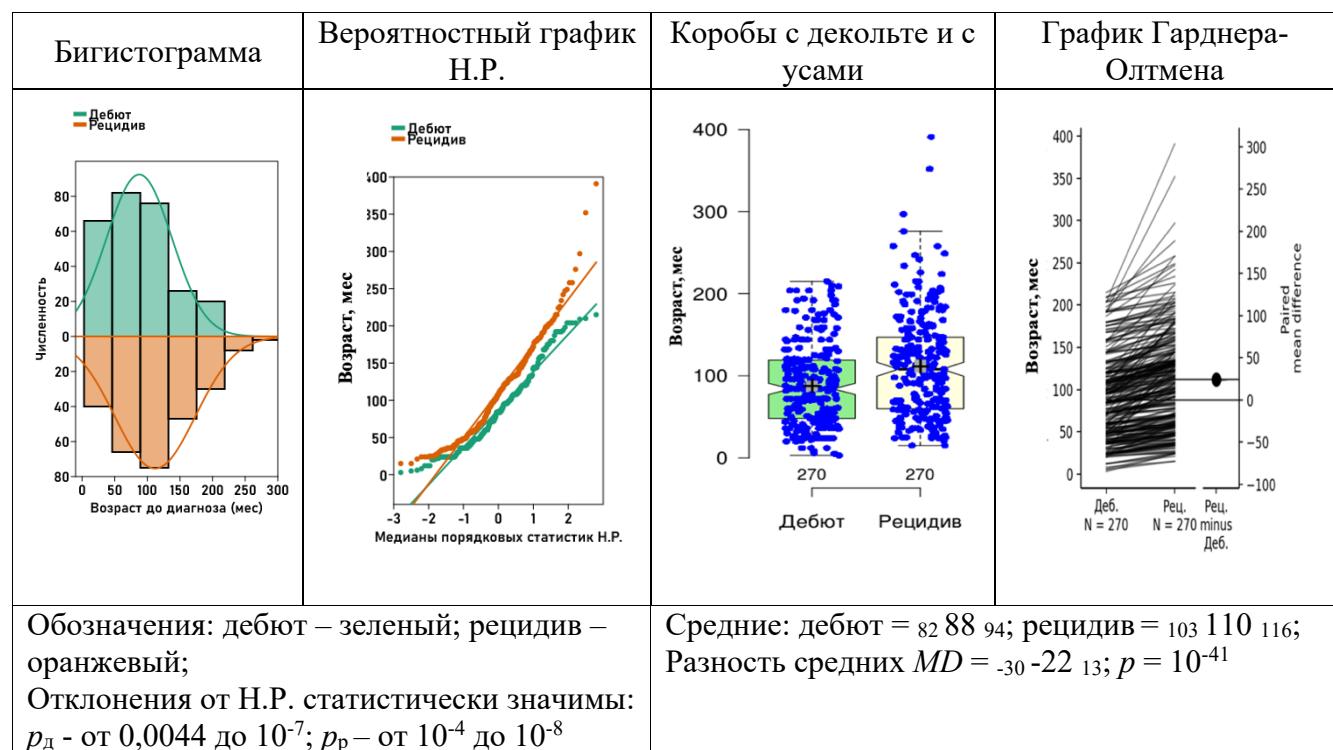
**Рисунок 3 - Распределение пациентов по полу и возрасту в дебюте медуллобластомы**

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 ( $p=1,3\times10^{-6}$ ) различии

полученных нами данных с популяцией (таблица 11, рисунок 3). Представленные результаты в полной мере сопоставимы с международными данными, где ряд исследователей также отмечают преобладание случаев МБ у мальчиков, что может свидетельствовать о закономерностях преобладания лиц мужского пола вне зависимости и от региона проживания [23, 293, 352].

Средние значения и медиана возраста для лиц мужского и женского пола в дебюте была равнозначной ( $p=0,52$ ), составив для когорты в целом 88 мес (95%ДИ: 82-94) и 84 мес (3-215; 95%ДИ: 72-94) соответственно (таблица 12).

Очевидно, что возраст пациентов при рецидиве/прогрессировании МБ был выше, составляя в дебюте заболевания 88 мес [95%ДИ: 82;94] и при регистрации прогрессирования/ рецидива - 110 мес [95%ДИ: 103; 116] (рисунок 4). Медиана мес до развития 2ой фазы заболевания в исследуемой когорте составила 17,0 мес [ДИ95%: 16,0; 18,0].



**Рисунок 4 - Распределение пациентов по возрасту в дебюте и рецидиве/прогрессировании медуллобластомы**

Именно молекулярно-генетические факторы определяют различия демографических, клинических и прогностических характеристик МБ в первой

активной фазе [184,256,401,406]. В таблице 28 представлено распределение пациентов с МБ исследуемой когорты в зависимости от молекулярной группы, пола и возраста. При этом следует отметить, что соотношение полов во всех группах статистически однородно, отмечается некоторое преобладание мальчиков в группах МБ<sub>Гр3</sub> и МБ<sub>Гр4</sub>.

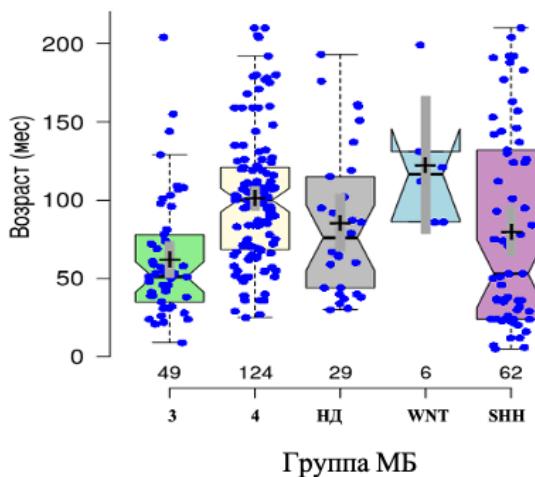
**Таблица 28** - Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от молекулярной подгруппы медуллобластомы на момент диагностики дебюта и рецидива заболевания

Параметры оценки	Группа МБ, <i>n</i> (% с точными 95% ДИ)						Статистическая и практическая значимость	
	МБ <sub>WNT</sub> (n=6)	МБ <sub>SHH</sub> (n=62)	МБ <sub>Гр3</sub> (n=49)	МБ <sub>Гр4</sub> (n=124)	НД (n=29)	Всего (n=270)	<i>p</i>	<i>V</i>
<b>Пол</b>								
<b>М</b>	5 (0,7;2,8 <sub>7,7</sub> )	33 (12 19 <sub>27</sub> )	32 (11 18 <sub>21</sub> )	85 (38 48 <sub>57</sub> )	23 (7,5 13 <sub>20</sub> )	178 (60 66 <sub>71</sub> )	<b>0,10</b>	0,06 <b>0,17</b> 0,29
<b>Д</b>	1 (0,01 1,1 <sub>7,5</sub> )	29 (20 32 <sub>45</sub> )	17 (9,4 18 <sub>30</sub> )	39 (29 42 <sub>56</sub> )	6 (2,0 6,5 <sub>16</sub> )	92 (29 34 <sub>40</sub> )		
<b>SR</b>	0,7 3,4 <sub>26</sub>	0,7 1,1 <sub>1,9</sub>	1,1 1,8 <sub>3,4</sub>	1,5 2,2 <sub>3,2</sub>	1,6 3,5 <sub>9,1</sub>	1,2 1,5 <sub>1,9</sub>		
<b>Возраст (на момент дебюта МБ)</b>							<i>p</i>	$\omega^2$
<b>Среднее с 95% ДИ (мес)</b>	91 120 <sub>152</sub>	65 80 <sub>95</sub>	49 60 <sub>71</sub>	93 100 <sub>108</sub>	71 88 <sub>105</sub>	82 88 <sub>94</sub>	<b>10<sup>-5</sup></b>	$\omega^2 = 0,03$ <b>0,10</b> 0,16
<b>Медиана с 95% ДИ (мес)</b>	85 116 <sub>198</sub>	36 48 <sub>96</sub>	45 48 <sub>69</sub>	91 97 <sub>108</sub>	65 78 <sub>105</sub>	72 84 <sub>94</sub>		
<b>Размах (мес)</b>	84; 198	3; 204	8; 204	24; 215	21; 194	3; 215		
<b>Возраст (на момент рецидива МБ)</b>							<i>p</i>	$\omega^2$
<b>Среднее с 95% ДИ (мес)</b>	108 144 <sub>184</sub>	89 110 <sub>131</sub>	65 71 <sub>89</sub>	118 126 <sub>135</sub>	87 107 <sub>127</sub>	104 112 <sub>119</sub>	<b>4·10<sup>-5</sup></b>	$\omega^2 = 0,03$ <b>0,09</b> 0,15
<b>Медиана с 95% ДИ (мес)</b>	102 130 <sub>203</sub>	57 86 <sub>126</sub>	56 59 <sub>77</sub>	114 125 <sub>133</sub>	70 84 <sub>133</sub>	98 108 <sub>121</sub>		
<b>Размах (мес)</b>	96; 247	15; 391	15; 215	34; 258	25; 208	15; 391		

Возрастное распределение в группах МБ было статистически неоднородно (*p*=10<sup>-5</sup>) что представлено в таблице 28 и на рисунке 5, при этом закономерности распределения сохраняются и в фазе рецидива.

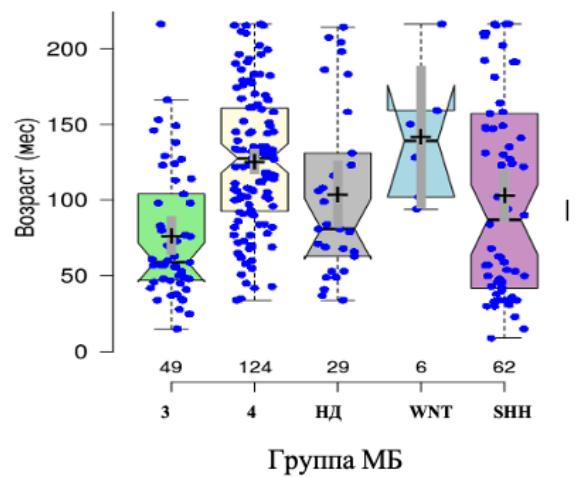
Для 29 (10,7%) пациентов из исследуемой когорты точные данные возраста в одной из фаз заболевания не были известны.

### Коробы с декольте и с усами: дебют МБ



Группа МБ

### Коробы с декольте и с усами: рецидив/прогрессирование МБ



Группа МБ

**Рисунок 5-** Распределение пациентов по возрасту в зависимости от группы молекулярной подгруппы в дебюте и рецидиве заболевания

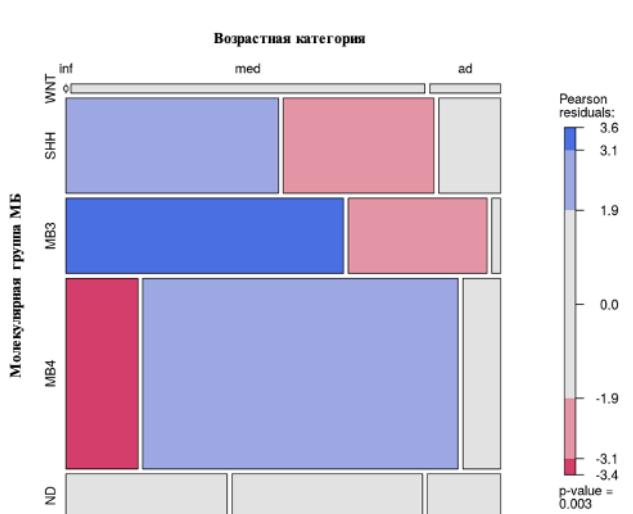
При разделении пациентов на возрастные категории в зависимости от группы МБ еще раз следует акцентировать внимание на статистически значимую неоднородность распределения (таблица 29, рисунок 6).

**Таблица 29 -** Распределение пациентов по возрастным категориям в зависимости от молекулярной подгруппы медуллобластомы в дебюте заболевания

Группа МБ	Возрастные категории (лет)			Всего
	<6 n (p)	7-15 n (p)	>16 n (p)	
МБ <sub>WNT</sub>	0 (0,068)	5 (0,16)	1 (0,58)	6
МБ <sub>SHH</sub>	31 (0,005)	22 (10 <sup>-4</sup> )	9 (0,18)	62
МБ <sub>grp3</sub>	32 (10 <sup>-4</sup> )	16 (10 <sup>-4</sup> )	1 (0,040)	48
МБ <sub>grp4</sub>	21 (10 <sup>-8</sup> )	92 (10 <sup>-9</sup> )	11 (0,57)	124
НД	11 (0,74)	13 (0,25)	5 (0,17)	29
Всего	95	148	27	270
<i>p</i>		10 <sup>-9</sup>		
<i>V</i>		0.21 0.32 0.42		

Примечания: inf (<6 лет); med (7-15 лет); ad (>16 лет); НД-группа не определена

Становится очевидным преобладание детей младшего возраста (до 6 лет) при МБ<sub>Г3</sub>, составляя 32 (66,7%) случая ( $p=10^{-4}$ ). В то же время, несмотря на малочисленную выборку, следует отметить, что для МБ<sub>WNT</sub> все случаи были зарегистрированы у детей старше 7 лет. Характерная бимодальность распределения возраста при МБ<sub>SHH</sub>, продемонстрированная в международных исследованиях [238,222], выявлена не была, при этом основной пик заболеваемости (50% случаев) имел место у пациентов до 6 лет ( $p=0,005$ ). В когорте МБ<sub>Г4</sub>, доминировали случаи пациентов возрастной категории 7-15 лет, составив 74,2% ( $p=10^{-9}$ ).

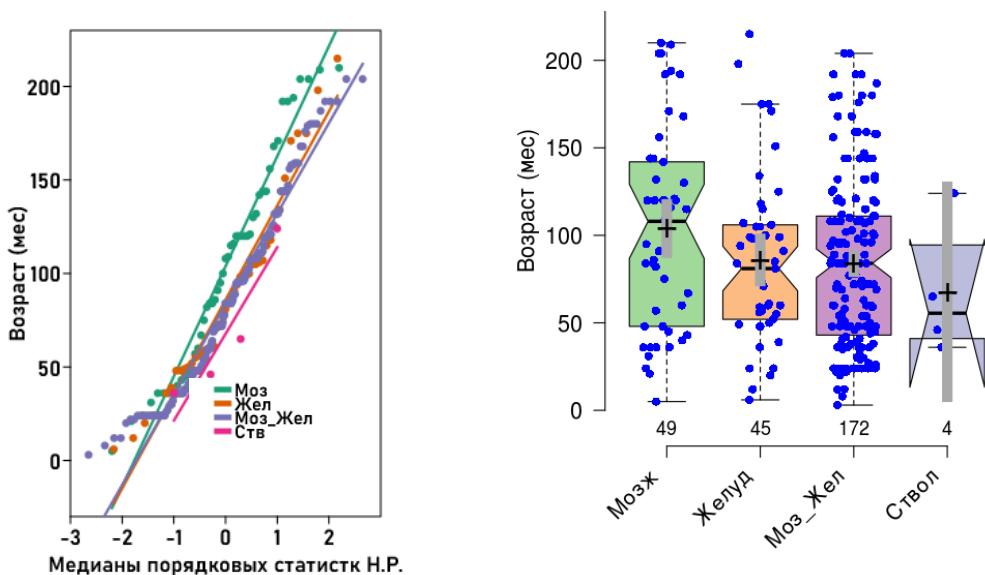


**Рисунок 6 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от группы мелодиобластомы в дебюте заболевания**

Примечания: inf (<6 лет); med(7-15 лет); ad (>16 лет); ND-группа не определена

Обобщая полученные данные, важно заметить, что в целом молекулярная группа МБ имеет строгие ассоциации с возрастом, тем не менее каждая исследуемая популяция пациентов будет иметь и индивидуальные особенности распределения.

Также выполнен анализ частоты случаев МБ в зависимости от первичной локализации опухоли в дебюте заболевания (рисунок 7).



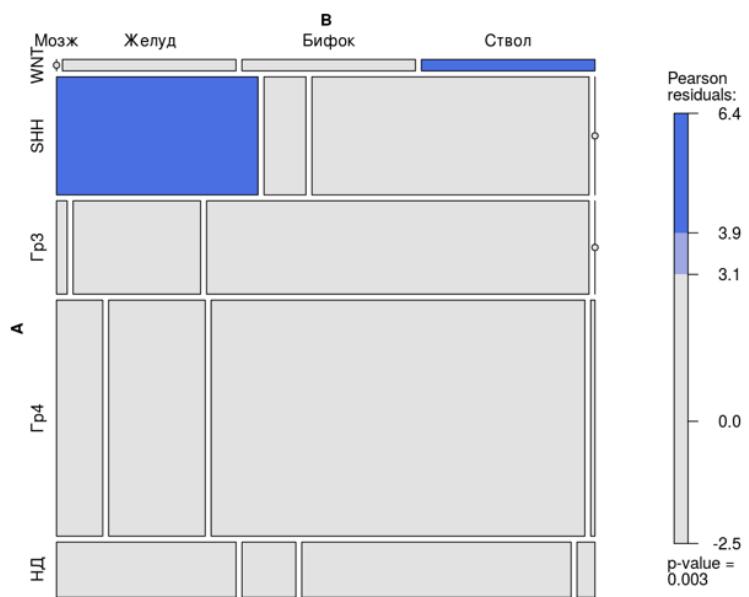
Согласие с Н.Р.		Локализация	<i>n</i>	<i>Возраст</i> <i>M</i> (95%ДИ)
Локализация	<i>p</i>			
Мозжечок	от 0,24 до 0,047	Мозжечок	49	88 104 120
Желудочек	от 0,12 до 0,044	Желудочек	45	72 86 100
Бифокально	от 0,014 до $10^{-5}$	Бифокально	172	77 84 91
Парастволовая локализация	от 0,37 до 0,28	Парастволовая локализация	4	39 68 102
		<i>p</i>		0,076

**Рисунок 7 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от локализации**

В исследуемой когорте отмечена большая встречаемость опухолей, локализованных бифокально (63,7%), наиболее редкими были случаи парастволового 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 (рисунок 7).

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 [420], что в свою очередь может влиять и на возрастные различия. На рисунке 8 представлено распределение первичной локализации МБ в

исследуемой когорте пациентов по частоте в зависимости от молекулярно-биологического варианта МБ.



**Рисунок 8 - Распределение случаев медуллобластомы в зависимости от локализации опухоли в дебюте заболевания и молекулярной группы**

Статистическая значимость отмечена для группы SHH в отношении случаев МБ, локализованной в мозжечке ( $n=24$  (52,1%),  $p=0,000$ ), а также стволовой локализации опухоли для МБ<sub>WNT</sub> ( $n=2$  (50%),  $p=0,000$ ) по сравнению с другими молекулярными группами МБ. Для МБ<sub>Grp3</sub> и МБ<sub>Grp4</sub> можно наблюдать преобладание расположения опухоли бифокально (20,6% и 50,8% соответственно) и в области IV желудочка (26,7% и 51,1% соответственно).

***Оценка анамнеза и сопутствующей патологии у исследуемой когорты пациентов***

При оценке семейного анамнеза онкологических заболеваний у 25,6% 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 30 представлены полученные клинические данные с распределением частоты встречаемости выявленных особенностей анамнеза жизни.

**Таблица 30** - Особенности анамнеза жизни пациентов детского возраста с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Клиническая характеристика	n (%)
<b>Семейный анамнез онкологических заболеваний</b>	
Да, из них	7 (1,0 2,6 5,8)
Наследственные опухолевые синдромы	2 (28,6)
Спорадические случаи	5 (71,4)
Нет	73 (21 27 34)
Нет данных	190 (63 70 77)
Всего	270
<b>Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПОЗ)</b>	
Да	9 (1,8 3,6 6,2)
В том числе:	
<i>Продолжение таблицы 30</i>	
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)

<i>Продолжение таблицы 30</i>		
Нет данных		43 (11 16 23)
Всего		270
<b>Особенности роста и развития до 3х лет</b>		
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 (23,9%) 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.

### ***Сравнительная характеристики симптомов медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания***

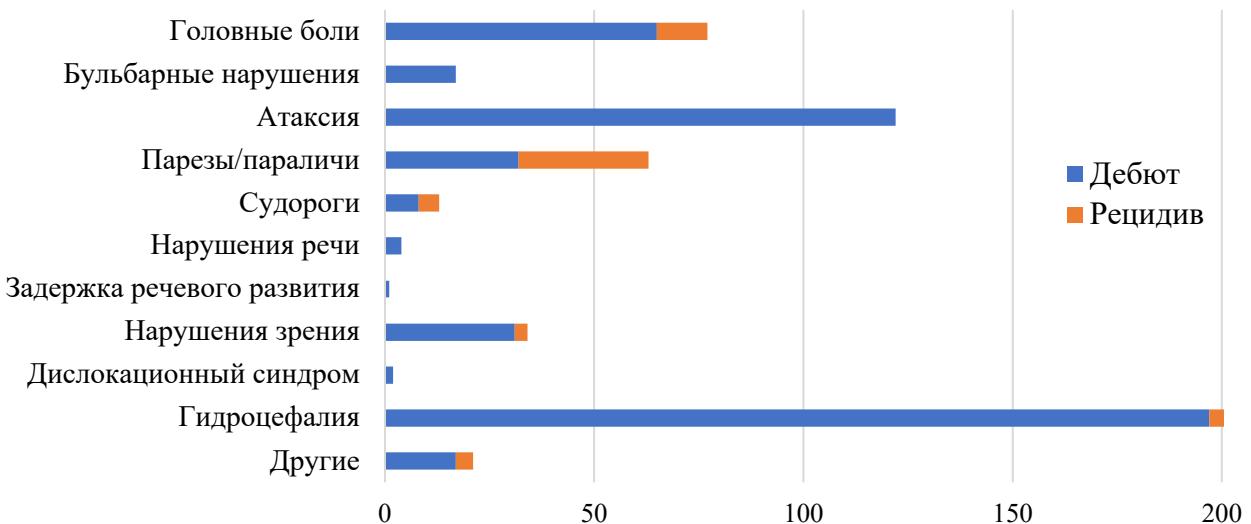
Для анализа анамнестических данных и сравнительной оценки спектра и частоты встречаемости симптомов и осложнений МБ у пациентов исследуемой когорты в дебюте и первом рецидиве/прогрессировании заболевания было включено 202 пациента (таблица 31, рисунок 9). Сопоставление таковых в разные фазы болезни позволило 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.

**Таблица 31 - 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	<b>200</b>	97 99 100
	Нет (МРТ данные)	0	2	2	
	Всего	<b>25</b>	177	202	
	$\varphi_2 (%)$	8,5 12 18			$\Delta = 81 87 91$
	$p$	$10^{-55}$			

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

Доля симптоматических форм МБ в дебюте ( $\varphi_1$ ) составила 97 99 100, в то время как в рецидиве ( $\varphi_2$ ) - 8,5 12 18. Схожие закономерности были отмечены в немногочисленных международных исследованиях [346,347,389]. Доминирующими по частоте проявлениями МБ были обусловленные нарастанием внутричерепного давления, реже – неврологическим дефицитом в следствие локального или лептоменингального распространения опухоли (рисунок 9, таблица 32).



**Рисунок 9 - Спектр и частота ассоциированных симптомов и осложнений медуллобластомы у исследуемой когорты больных в дебюте и рецидиве заболевания (n=202)**

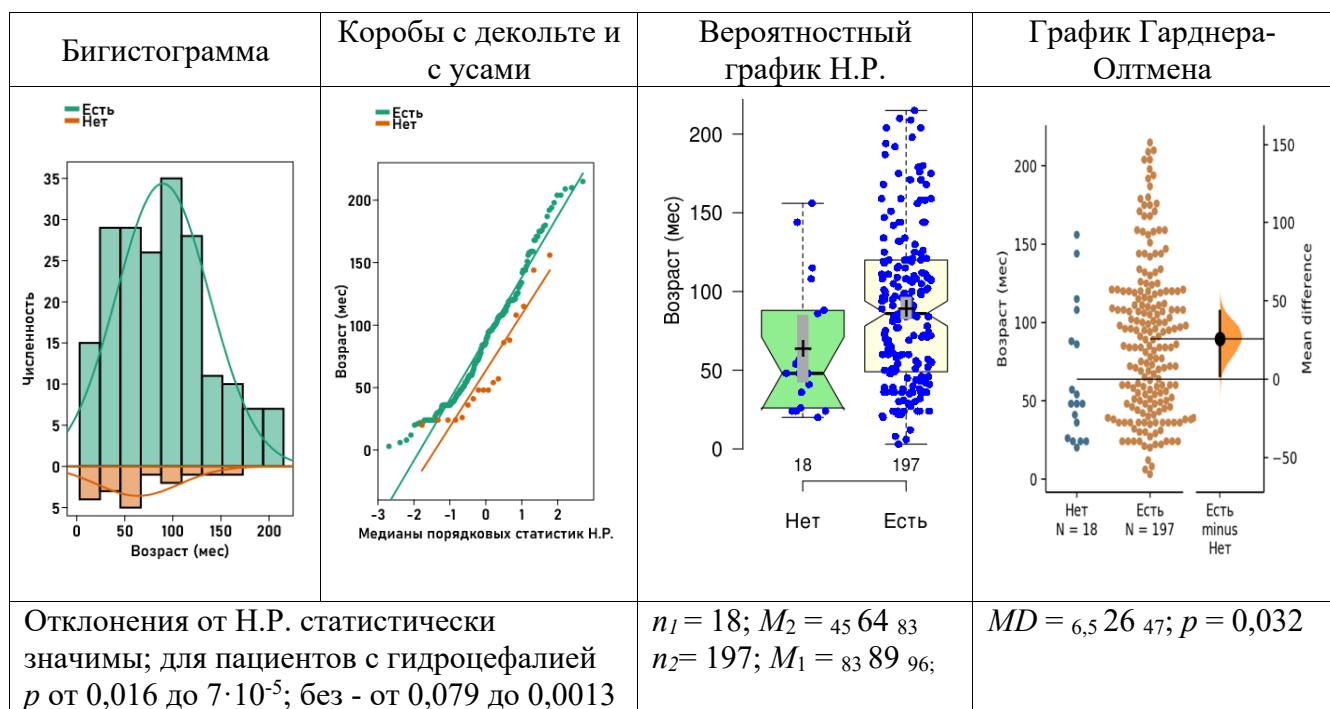
Из рисунка 9 и таблицы 32 видно, что различия отмечаются в отношении большей части диагностированных симптомов МБ с высокой статистической значимостью и выявляемые в рецидиве заболевания представлены единичными случаями.

**Таблица 32** - Доли симптоматических форм медуллобластомы в дебюте ( $\varphi_1$ ) и рецидиве заболевания ( $\varphi_2$ ) у пациентов исследуемой когорты (n=202)

Симптом	$\varphi_1$ (%)	$\varphi_2$ (%)	$\Delta$	$p$
Головные боли	17 30 27	3,2 5,9 9,5	18 25 31	$10^{-12}$
Бульбарные нарушения	5,0 8,2 7,2	0,0 0,3 1,7	4,7 7,9 12	$10^{-5}$
Атаксия	50 57 63	0,01 0,32 1,7	50 57 63	$10^{-37}$
Парезы/ параличи	11 15 20	10 15 20	-7,2 0,46 6,2	0,89
Судорожный синдром	1,9 4,0 7,2	1,0 2,6 5,3	-2,2 1,4 5,2	0,58
Нарушения речи	10 15 20	0,5 1,4 4,0	8,1 13 19	$10^{-7}$
Задержка речевого развития	0,11 0,78 2,6	0,01 0,32 1,7	-1,3 0,47 2,6	1,00
Нарушения зрения	10 15 20	0,5 1,4 4,0	8,1 13 19	$10^{-7}$
Дислокационный синдром	0,33 1,2 3,3	0,01 0,32 1,7	-0,88 0,93 3,3	0,50
Гидроцефалия	87 91 95	3,7 6,5 10	80 85 90	$10^{-16}$
Другие	5,0 8,2 12	0,8 2,2 4,7	1,8 6,0 11	0,0072

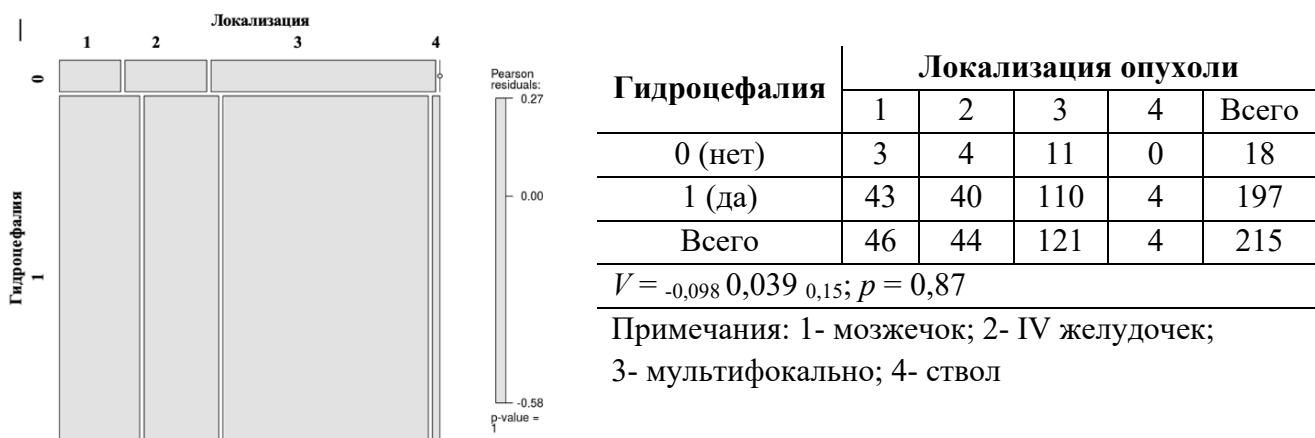
Примечания:  $\varphi_1$  – доля (частота) признака в дебюте,  $\varphi_2$  - доля (частота) признака при рецидиве или прогрессировании,  $\Delta = \varphi_1 - \varphi_2$  – разность долей,  $p$  - точное значение для критерия МакНемара

Гидроцефалия являлась самым частым осложнением МБ в дебюте заболевания по сравнению с рецидивом (рисунок 10, таблица 32) и, следует отметить, что чаще регистрировалась у пациентов более старшего возраста с высокой статистической значимостью (медиана - 83 89 96;  $p=0,032$ ) (рисунок 10).



**Рисунок 10** - Частота и возрастное распределение случаев гидроцефалии у пациентов с медуллобластомой в дебюте заболевания

Данные о локализации опухоли и наличии/ отсутствии ассоциированной гидроцефалии были доступны для 215 пациентов в дебюте заболевания, при этом при анализ случаев статистически значимой взаимосвязи между частотой ее развития и первичной локализацией МБ не было ( $p=0,87$ ), что продемонстрировано на рисунке 11.



**Рисунок 11** - Ассоциации гидроцефалии с локализацией медуллобластомы у пациентов в дебюте заболевания

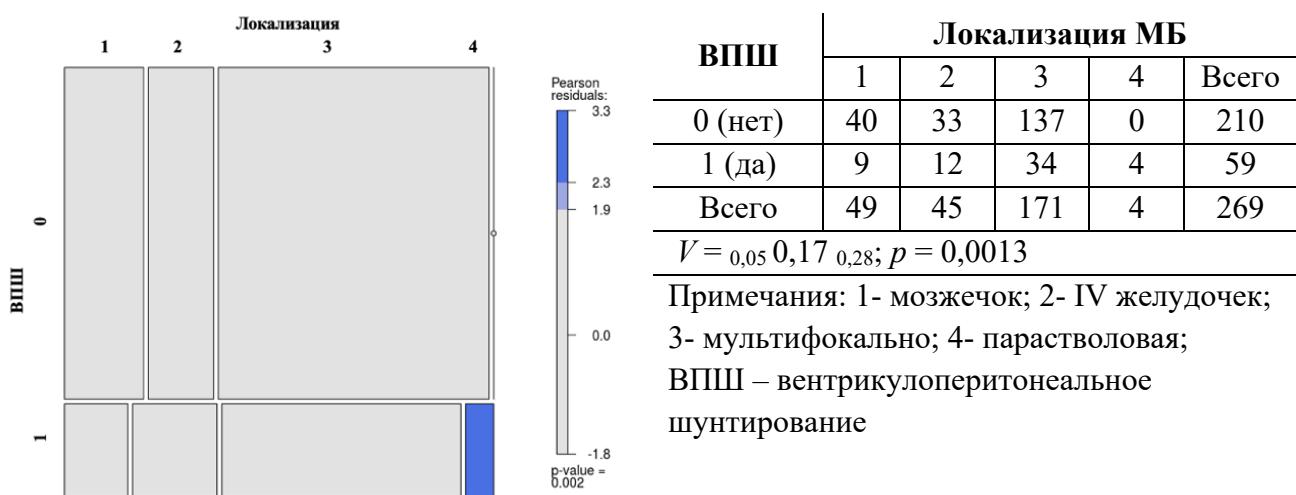
Также важно заметить, что не все случаи обструктивной гидроцефалии ( $n=197$ ), диагностированные при постановке диагноза МБ, требовали выполнения ВПШ ( $p=0,17$ ). Только у 28,9% больных выполнялось оперативное вмешательство в объеме ВПШ, тогда как в большинстве случаев (71%) проведение операции, направленной на удаление первичной опухоли, способствовало ее разрешению (рисунок 12).



**Рисунок 12 - Ассоциации гидроцефалии с выполнением вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) у пациентов с медуллобластомой в дебюте заболевания**

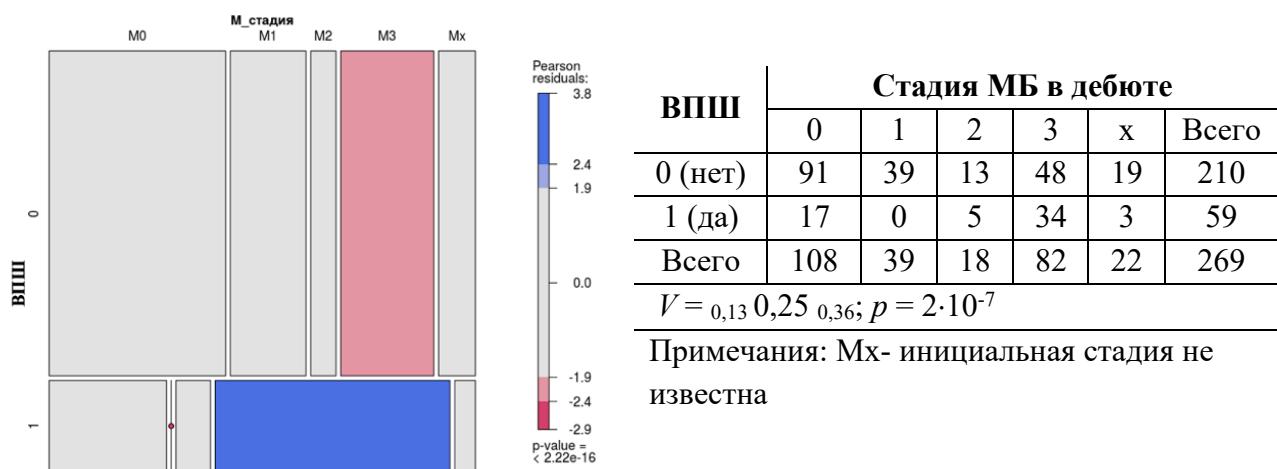
Дополнительно были проанализированы другие факторы, включая первичную локализацию опухоли и распространение заболевания, в отношении их влияния на частоту выполнения ВПШ в исследуемой когорте (рисунки 11-12). Данные международных исследований (Lee и соавт.) также в качестве основных факторов риска развития гидроцефалии, требующей ВПШ, выделяют такие показатели как младший возраст пациентов ( $p < 0,01$ ), большой размер желудочков ( $p < 0,05$ ) и распространенные стадии заболевания (T3/T4 по классификации Чанг;  $p < 0,01$ ).

На рисунке 13 видно, что в случаях паравентрикулярного расположения опухоли ожидаемая частота ВПШ статистически значимо выше,  $p=0,0013$  (рисунок 13).



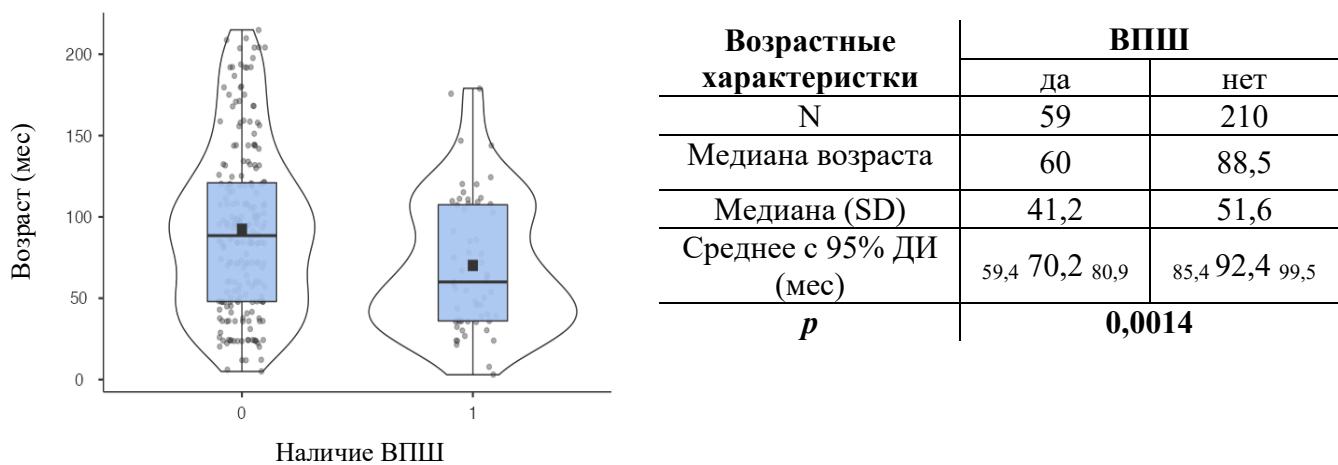
**Рисунок 13 - Частота вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) в зависимости от первичной локализации опухоли у пациентов с медуллобластомой в дебюте заболевания**

Схожая закономерность отмечена в отношении метастатической (M3) стадии МБ,  $p=2*10^{-7}$  соответственно (рисунок 14).



**Рисунок 14 - Частота вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) в зависимости от стадии медуллобластомы в дебюте заболевания**

В исследуемой когорте пациентов отмечено, что ВПШ преимущественно выполнялось у пациентов младшего возраста (рисунок 15), несмотря на преобладающую частоту гидроцефалии у детей старшей возрастной группы.



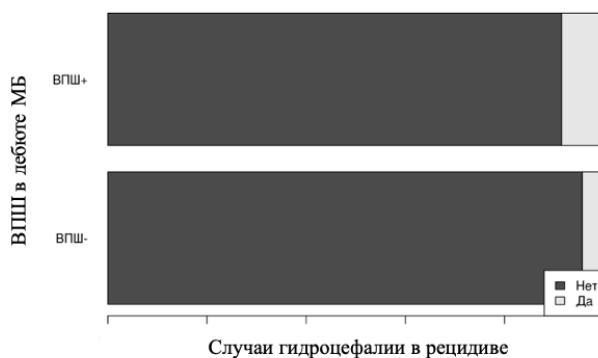
**Рисунок 15 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от выполнения вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) в дебюте медуллобластомы у пациентов исследуемой когорты**

Частота выполнения ВПШ у исследуемой когорты пациентов была различной в зависимости от фазы заболевания (дебют/рецидив/прогрессирование), при этом преобладала в первой активной фазе заболевания ( $p=10^{-14}$ ; таблица 33).

**Таблица 33 - Частота выполнения вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) в дебюте ( $\varphi_1$ ) и рецидиве заболевания ( $\varphi_2$ ) у пациентов исследуемой когорты**

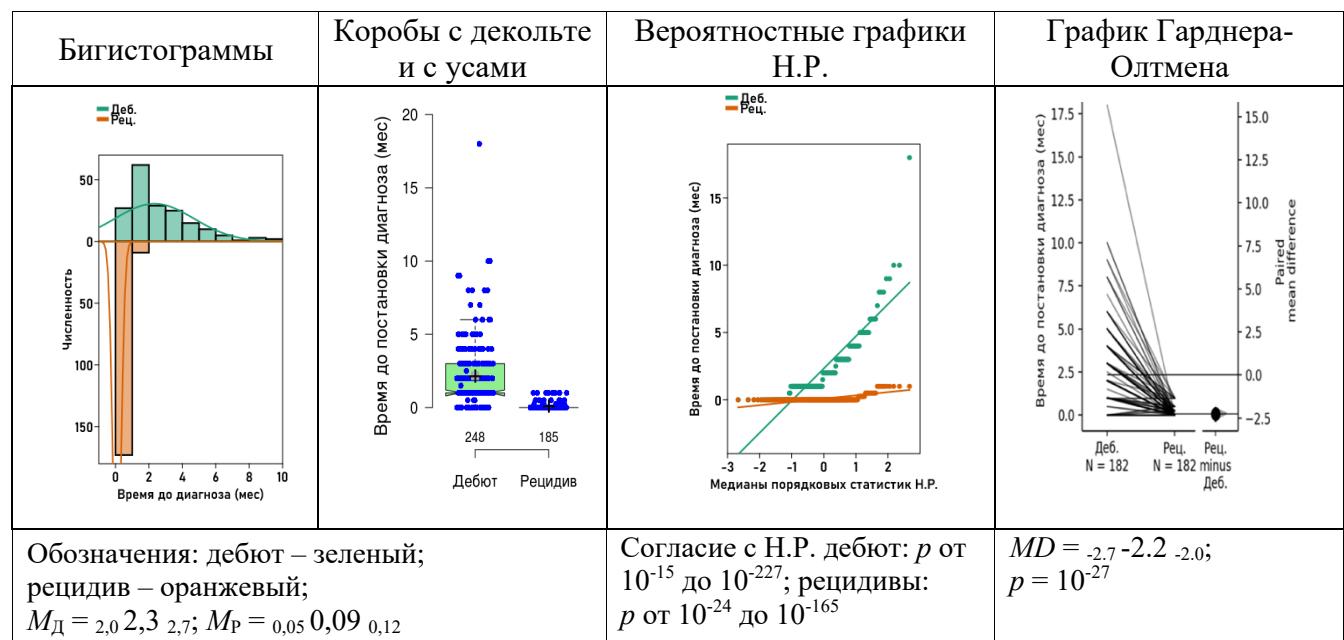
	ВПШ	Прогрессирование / рецидив МБ			
		Есть	Нет	Всего	$\varphi_1 (%)$
Дебют МБ	Есть	0	59	<b>59</b>	<b>17 22 27</b>
	Нет	3	207	<b>210</b>	-
	Всего	<b>3</b>	<b>266</b>	<b>269</b>	-
	$\varphi_2 (%)$	<b>0,4 1,1 3,2</b>			$\Delta = 16 21 26$
	<i>p</i>		<b><math>10^{-14}</math></b>		-

Крайне важно отметить, что наличие установленной шунтирующей системы (ВПШ) в первой активной фазе заболевания (дебюте) у пациентов с МБ, осложненной гидроцефалией, не влияло и не снижало частоту развития гидроцефалии в случаях рецидива/ прогрессирования ( $p=0,20$ ), определяя в ряде случаев необходимость выполнения повторных операций (n=5) (рисунок 16).



**Рисунок 16 - Ассоциации гидроцефалии в случаях рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы в зависимости от наличия шунтирующей системы, установленной в дебюте заболевания**

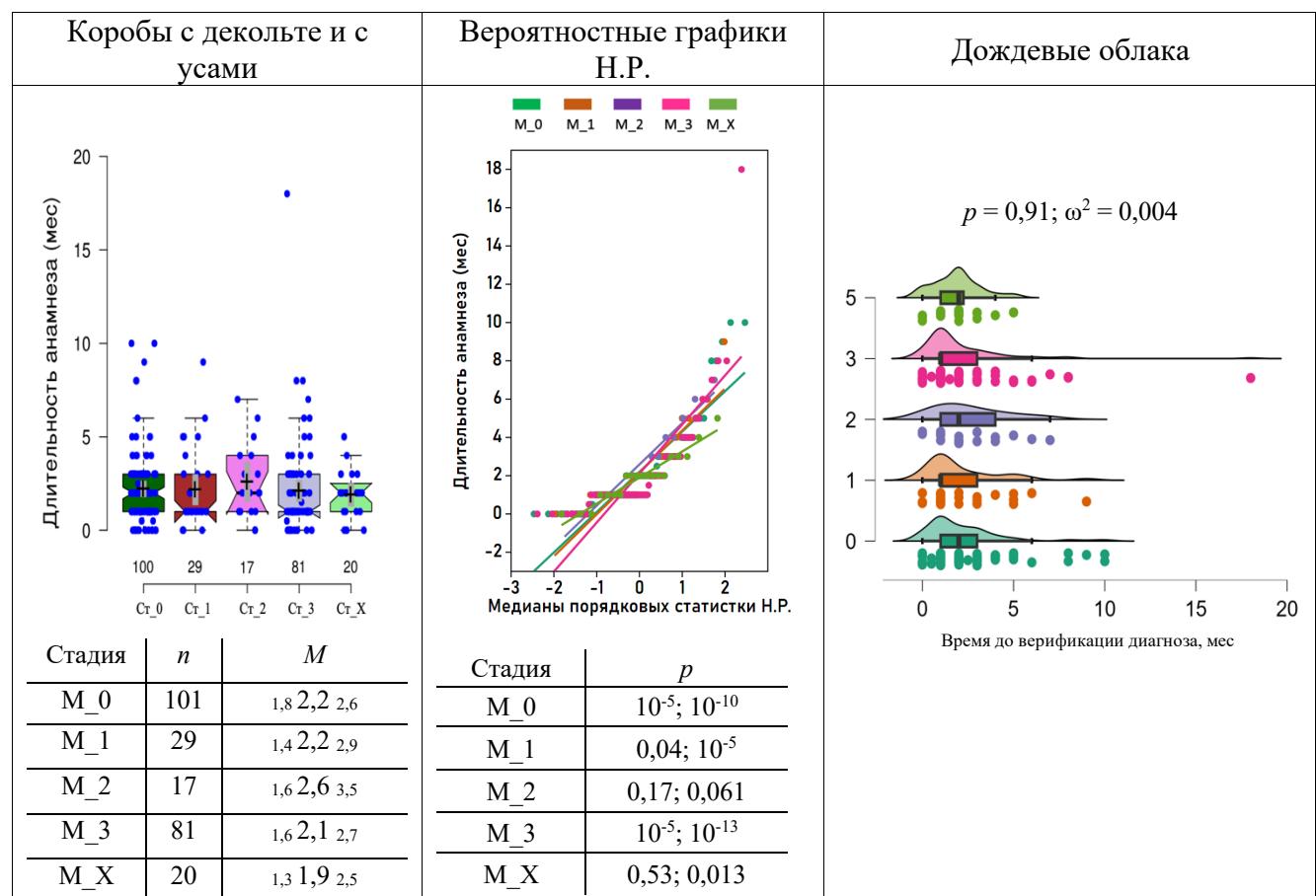
Актуальным вопросом остается клиническая ценность и экономическая обоснованность нейровизуализации с целью ранней верификации диагноза вне зависимости от фазы течения заболевания в отношении прогноза для пациента [346,347,389]. Данные о временном интервале до диагностики МБ у пациентов в обоих фазах болезни (дебют и рецидива/прогрессирования), были доступны для 248 пациентов в дебюте и 185 – в рецидиве (рисунок 17), при этом точность измерения сводилась к двум неделям.



**Рисунок 17 - Сравнительная характеристика временного интервала до верификации диагноза в зависимости от фазы заболевания**

Полученные результаты статистического анализа представлены на рисунок 15 и отражают очевидные различия среднего времени до верификации диагноза для двух фаз заболевания соответственно:  $M_D = 2,0 \pm 2,3$ ;  $M_P = 0,05 \pm 0,09$ , при этом статистически значимо меньшей была в случаях диагностики рецидива ( $p=10^{-27}$ ). Эта закономерность обусловлена проведением плановой визуализации (каждые 3 мес) после завершения терапии первой линии вне зависимости от наличия/отсутствия клинической симптоматики в течение первых 1-3 лет.

В исследуемой когорте пациентов была выполнена оценка влияния длительности анамнеза болезни на инициальную стадию МБ (рисунок 18).

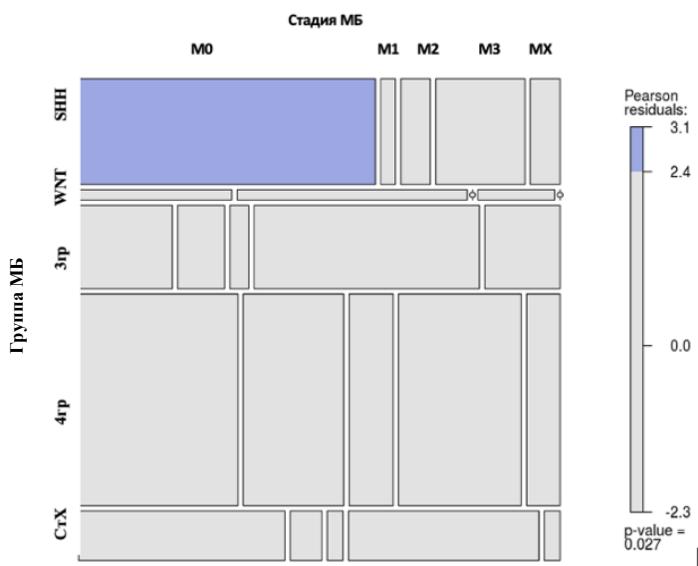


**Рисунок 18 - Зависимость распространения медуллобластомы (стадия) в дебюте от длительности анамнеза заболевания (*n*=270)**

Полученные результаты (рисунок 18) свидетельствуют об отсутствии статистической значимости такого фактора как длительность анамнеза заболевания

на первичное распространение МБ у пациентов исследуемой когорты ( $p=0,91$ ). Для всех стадий ( $M_0-M_x$ ) среднее время до постановки диагноза была равнозначной и по совокупности данных соответствовала 2,2мес [1,92; 2,47], медиана – 1,00 мес (0-18).

Принимая во внимание, что агрессивное поведение опухоли может быть обусловлено молекулярно-генетическими особенностями МБ, было также проанализировано влияние молекулярной группы МБ на инициальную стадию болезни (рисунок 19).



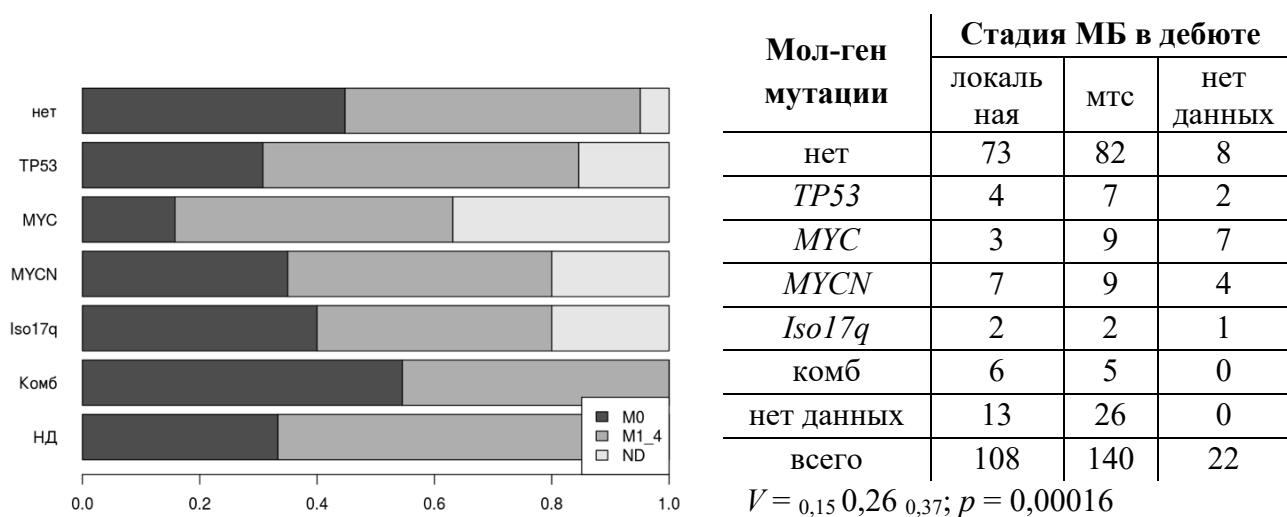
Стадия (ось Y)	МБ-группа (ось X)					Всего
	МБ <sub>SNN</sub>	МБ <sub>WNT</sub>	МБ <sub>3р</sub>	МБ <sub>4р</sub>	МБ <sub>CrX</sub>	
M <sub>0</sub>	40	2	10	43	13	108
M <sub>1</sub>	2	3	5	27	2	39
M <sub>2</sub>	4	0	2	12	1	19
M <sub>3</sub>	12	1	24	33	12	82
M <sub>x</sub>	4	0	8	9	1	22
Всего	62	6	49	124	29	270

$p=10^{-5}$ ; V = 0,13 0,25 0,37

**Рисунок 19 - Ассоциации стадии заболевания с молекулярной группой медуллобластомы**

На рисунке 19 видно, что статистически значимый вклад в наблюдаемую неоднородность для локальных стадий заболевания ( $M_0$ ), определяется только случаями МБ группы SHH ( $p=10^{-5}$ ). Других закономерностей не выявлено.

При анализе влияния молекулярно-генетических альтераций в исследуемой когорте на частоту метастатических стадий в дебюте МБ выявлена статистически значимая неоднородность ( $p=0,0001$ ;  $V=0,15\text{--}0,26_{0,37}$ ) с влиянием мутации в гене *MYC* на риск развития диссеминированной стадии заболевания ( $p=0,025$ ; рисунок 20).



**Рисунок 20 - Ассоциации молекулярно-генетических альтераций с инициальным распространением медуллобластомы**

При сравнении долей метастатических стадий МБ (таблица 34) у пациентов исследуемой когорты в дебюте и рецидиве отмечено, что таковая была различной, составляя 140 (51,9%) и 210 (77,8%) соответственно ( $p=5*10^{-10}$ ), что продемонстрировано в таблице 34 и на рисунке 21.

**Таблица 34 - Доли метастатических стадий медуллобластомы в дебюте ( $\phi_1$ ) и рецидиве заболевания ( $\phi_2$ ) у пациентов исследуемой когорты**

Дебют МБ	Стадия	Прогрессирование / рецидив МБ, стадия						
		$M_0$	$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_x$	Всего
	$M_0$	31	6	17	50	4	0	108
	$M_1$	9	1	5	24	0	0	39

Продолжение таблицы 34

Дебют МБ	M <sub>2</sub>	7	0	4	8	0	0	19
	M <sub>3</sub>	10	4	11	52	5	0	82
	M <sub>4</sub>	0	0	0	0	0	0	0
	M <sub>X</sub>	3	0	1	17	1	0	22
	<i>Всего</i>	60	11	38	151	10	0	270
	$\varphi_1$ (%)	32 40 48	9,3 14 21	3,7 7,0 12	23 30 38	0,0 0,0 1,8	4,6 8,1 13	-
	$\varphi_2$ (%)	16 22 29	1,7 4,1 8,2	9,2 14 20	48 56 64	1,5 3,7 7,8	0,0 0,0 1,8	-
	$\varphi_1 - \varphi_2$ (%)	7,4 18 28	3,7 9,9 17	-14 -7,0 -0,07	-37 -26 -15	-7,8 -3,7 -0,86	4,2 8,1 13	-
	<i>p</i>	$5 \cdot 10^{-10}$						-
	<i>CA1</i>	0,15 0,22 0,28						-
	<i>B</i>	0,13 0,18 0,24;						-

Примечания: *CA1* – коэффициент согласованности Гвета (Gwet); *B* - коэффициент согласованности Бангдивалы (Bangdiwala); стадия M3 в рецидиве встречается почти в два раза чаще, чем в дебюте

Несмотря на высокий процент бессимптомных форм течения МБ при рецидивах, доминировали случаи диссеминированного распространения с лептоменингеальным и/или экстрапаренхиматозным метастазированием с резко возрастающей долей стадии M3 (таблица 34, рисунок 19). Тем не менее следует отметить, что также регистрировались и случаи локального рецидива после перенесенной метастатической МБ в дебюте ( $n=31$ ; 11,4%).

Согласованность. График Bangdiwala

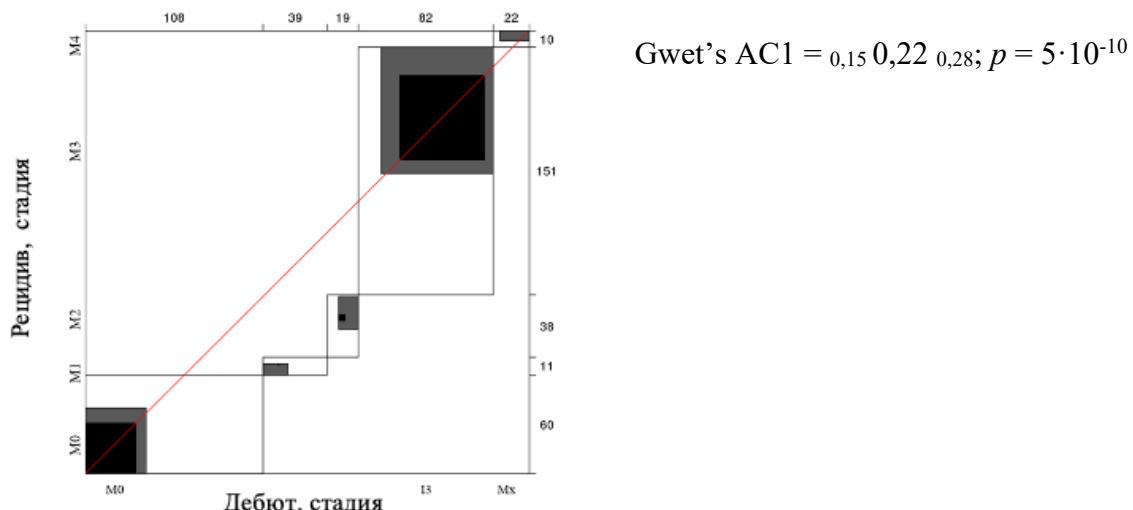
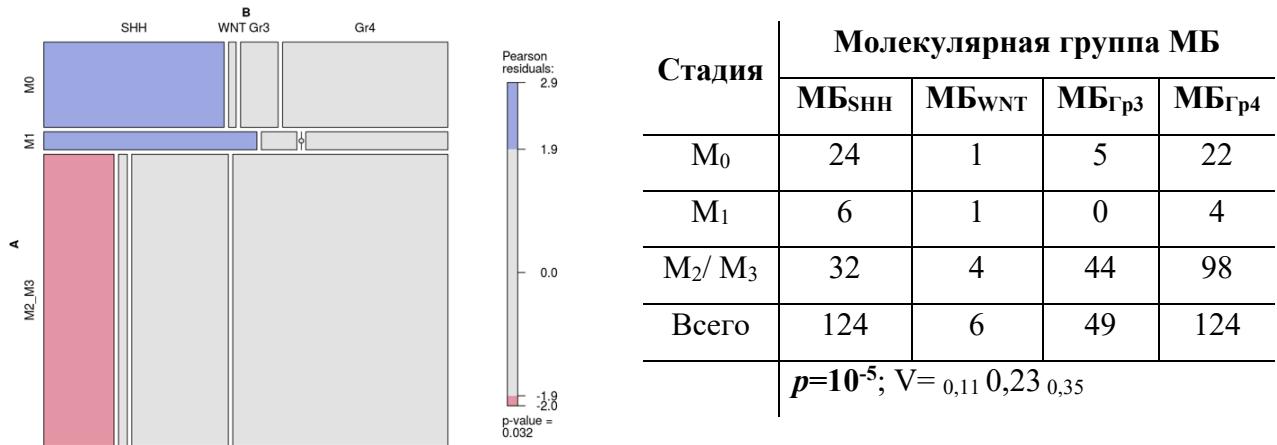


Рисунок 21 - Соотношение стадий медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания

Также нами отмечено сохранение статистически значимой закономерности в отношении распределения метастатических и локальных форм болезни в зависимости молекулярной группы и при р/р МБ (рисунок 22). На рисунке 22 видно, что случаи М0 чаще регистрируются у пациентов с МБ<sub>SHH</sub> ( $p=10^{-5}$ ).

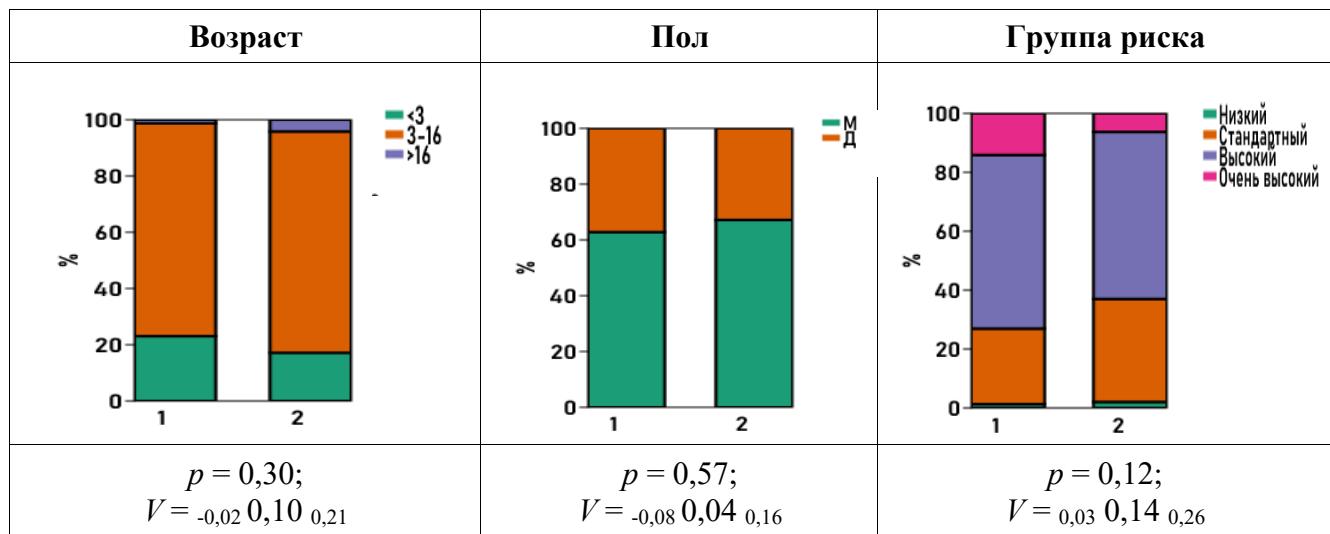


**Рисунок 22** - Ассоциации стадии заболевания с молекулярной группой медуллобластомы

### *Первично-рефрактерные и рецидивирующие медуллобластомы: сравнительный анализ*

Отдельно были проанализированы клинические, демографические, молекулярно-генетические особенности МБ в зависимости от формы течения МБ – первично-рефрактерное течение (группа 1) или рецидив заболевания (группа 2).

На рисунке 23 видно, что распределение пациентов по возрасту и полу вне зависимости от формы МБ было абсолютно однородным и не имело статистически значимых различий. Следует отметить практически полное отсутствие МБ группы низкого риска в обеих группах инициально с преобладанием групп высокого и очень высокого риска.



**Рисунок 23** - Распределение случаев медуллобластомы с первично-рефрактерным течением (группа 1) и рецидивом (группа 2) в зависимости от возраста, пола, инициальной группы риска

Также при сравнении распределения случаев первично- рефрактерных (группа 1) и рецидивирующих (группа 2) форм МБ в зависимости от инициальной стадии заболевания по классификации Chang выявлена статистически высоко значимая неоднородность, о чем свидетельствуют малое значение  $p = 1,5 \cdot 10^{-4}$  и высокое значение коэффициента сопряженности Крамера  $V = 0.29$  с 95%-м ДИ от 0,17 до 0,39. Попарное сравнение частот по категориям показывает, что статистическая неоднородность обусловлена в основном различиями в двух категориях M0 и M3. При этом во второй группе преобладают случаи МБ стадии M0, в то время как в первой – M3 (таблица 35).

**Таблица 35** - Распределение пациентов с первично рефрактерными (группа 1) и рецидивирующими (группа 2) случаями медуллобластомы в зависимости от стадии заболевания

Инициальная стадия МБ	Группа 1, n (% с точными 95% ДИ)	Группа 2, n (% с точными 95% ДИ)	Разность долей (%)	p	V
ВСЕГО	78	192	-	-	-

*Продолжение таблицы 35*

M <sub>0</sub>	<b>19 (13 24 38)</b>	<b>89 (37 46 56)</b>	<b>-37 -22 -4,5</b>	$1,5 \cdot 10^{-4}$ $0,17 \quad 0,29 \quad 0,39$
M <sub>1</sub>	13 (8,0 17 29)	26 (7,9 14 21)	-8,4 3 16	
M <sub>2</sub>	2 (0,2 2,6 11)	17 (4,5 8,9 15)	-13 -6,3 3,2	
M <sub>3</sub>	<b>38 (34 49 63)</b>	<b>44 (16 23 32)</b>	<b>8,5 26 42</b>	
M <sub>4</sub>	0 (0,0 0,0 6,5)	0 (0,0 0,0 2,6)	-3 0 7	
M <sub>x</sub>	6 (2,3 7,7 18)	16 (4,2 8,3 15)	-10 0,6 9,2	
Всего	<b>78</b>	<b>192</b>	-	

При оценке распределения молекулярных групп МБ в зависимости от формы течения заболевания (группы 1 и 2), отмечена неоднородность их распределения с высокой статистической значимостью ( $p=1,5 \cdot 10^{-4}$ ;  $V=0,18 \quad 0,29 \quad 0,40$ ), что в первую очередь было обусловлено более высокой частотой встречаемости случаев МБ<sub>Гр3</sub> от ожидаемой в группе больных с рефрактерным типом течения заболевания (33%), статистически значимо выше ожидаемой ( $p=0,000$ ). Других закономерностей не отмечено (таблица 36).

**Таблица 36** - Распределение пациентов с первично рефрактерными (группа 1) и рецидивирующими (группа 2) случаями медуллобластомы в зависимости от молекулярной группы

Группа МБ	Группа 1	Группа 2	Разность долей	<i>p</i>	<i>V</i>	<i>BF<sub>10</sub></i>
	<i>n</i> (% с 95% ДИ)	<i>n</i> (% с 95% ДИ)	<i>PD<sub>21</sub></i> (%)			
<b>Всего</b>	<b>78</b>	<b>192</b>			-	
<b>МБ<sub>WNT</sub></b>	3 (0,6 3,8 13)	3 (0,2 1,6 5,5)	-2,8 2,2 12	$1,9 \cdot 10^{-4}$ $0,18 \quad 0,29 \quad 0,40$		<b>124</b>
<b>МБ<sub>SHH</sub></b>	11 (6,1 14 27)	51 (19 27 36)	-25 13 2,3			
<b>МБ<sub>Гр3</sub></b>	<b>26 (20 33 48)</b>	<b>23 (6,9 12 19)</b>	<b>6,2 21 37</b>			
<b>МБ<sub>Гр4</sub></b>	27 (22 35 49)	97 (41 51 60)	-32 -16 1,2			
<b>Нет данных</b>	11 (6,1 14 27)	18 (4,8 9,4 16)	-5,7 4,6 18			

В ходе исследования выполнено сопоставление молекулярных групп МБ в дебюте и в случаях рецидива/ прогрессирования заболевания, у пациентов, которым проводилась повторное оперативное вмешательство и молекулярно-

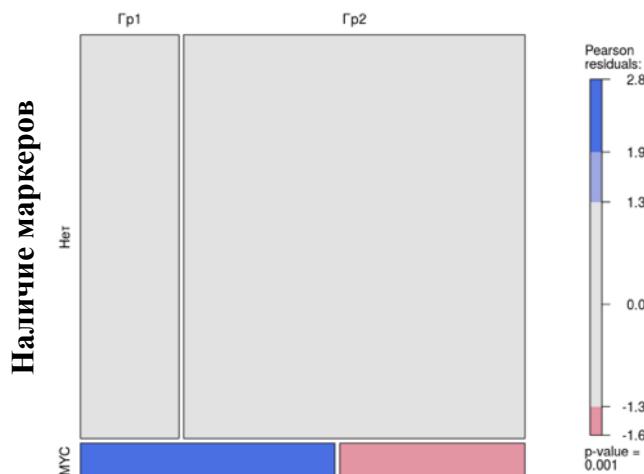
генетическое исследование образца ткани опухоли, с целью выявления случаев описанного в литературе феномена молекулярно-генетической нестабильности МБ [92]. Общее число случаев составило 70, из них у 4х пациентов, не имевших первичного определения таковая была верифицирована в рецидиве, у 8 диагноз остался не уточненным. Из 58 случаев двукратной молекулярно-генетической диагностики образцов в дебюте и рецидиве МБ в 98,3% расхождений не было. 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<sub>Гр4</sub> на анапластическую МБ<sub>Гр3</sub>. Следует отметить, что дополнительной молекулярно-генетической находкой была амплификаций *CDK6*.

Помимо молекулярной группы МБ был проанализирован молекулярно-генетический профиль опухоли у пациентов исследуемых групп в отношении главных сертификационных и прогностических маркеров, результаты отражены в таблице 37. Представленные данные свидетельствуют о наличии статистически значимой неоднородности ( $p=0,0012$ ;  $V = 0,09\ 0,21\ 0,32$ ) в распределении случаев молекулярно-генетических маркеров в зависимости от исследуемой группы МБ. У 39 (14%) пациентов молекулярно-генетическое исследование не выполнялось или информация об изучаемых параметрах не была представлена в медицинской документации. В большей части случаев в обеих группах отмечалось отсутствие альтераций, составляя 163 (60%) случая, при этом статистически значимое преобладание таковых имело место в группе рецидивов МБ (129(75%)/172). Среди выявленных молекулярно-генетических маркеров доминировали амплификации генов *MYCN* (20; 7,4%) и *MYC* (19; 7,0%), реже встречались соматические мутации гена *TP53* (13; 4,8%) и iso17q (5; 1,9%). Сочетание нескольких генетических маркеров имело место в 11 (4,1%) случаях, при этом наиболее частой была комбинация амплификации гена *MYCN* с мутацией гена *TP53* (3,3%).

**Таблица 37** - Распределение пациентов с первично рефрактерными (группа 1) и рецидивирующими (группа 2) случаями медуллобластомы в зависимости от молекулярно- генетического профиля

Маркер	Всего	Тип рецидива				Разность долей		
		Группа 1 (рефрактерное течение)		Группа 2 (рецидивы)				
		n	f(%)	n	f(%)			
<b>Всего</b>	270	100		78	100	192	1,00	-
<b>отсутствие</b>	163	52 60 69		34	29 44 59	129	57 67 76	<b>5,0 23 40</b>
<b>MYC</b>	19	3,5 7,0 12		11	5,8 14 27	8	1,4 4,2 10	-23 -9,8 0,2
<b>MYCN</b>	20	3,8 7,4 13		5	1,4 6,4 17	15	3,6 7,8 15	-10 1,4 10
<b>TP53</b>	13	2,0 4,8 9,4		4	0,9 5,1 16	9	1,7 4,7 10	-12 -0,4 11
<b>iso-17q</b>	5	0,4 1,9 05,3		2	0,1 2,6 12	3	0,2 1,6 5,8	-11 -1,0 3,9
<b>MYC+TP53</b>	1	0,0 0,4 2,9		0	0,0 0,0 7,0	1	0,0 0,5 4,0	-6,5 0,5 4,0
<b>MYCN+TP53</b>	9	1,2 3,3 7,5		2	0,1 2,6 12	7	1,1 3,6 0,09	-8,7 1,0 6,9
<b>MYCN+TP53+iso_17q</b>	1	0,0 0,4 2,9		1	0,0 1,3 10	0	0,0 0,0 2,8	-10 -1,3 18
<b>Нет данных (НД)</b>	39	9,1 14 21		19	13 24 39	20	5,4 10 18	<b>-29 -14 -2,3</b>
<b>p</b>		0,0012					-	
<b>V</b>		0,09 0,21 0,32					-	

По непонятной причине доля пациентов, попавших в категорию НД, оказалась на 14% (95%-ДИ: 2,3; 29%) выше в группе 1, чем в группе 2. Это показывает, насколько методически важно анализировать эту категорию, что соответствует современным международным рекомендациям (Assel et al., 2019). По-видимому, отсутствие данных было не случайным. Могли ли быть среди них носители мутаций, неизвестно. Специальный анализ показывает, что формально доли носителей мутаций *MYC* в группах 1 и 2 статистически различаются, в то время как доли всех остальных категорий в этих группах статистически однородны (рисунок 24).

**Тип течения МБ**

Маркер	Тип течения МБ						Разноспь долей $PD_{21}(\%)$	
	Всего		Гр1		Гр2			
	<i>n</i>	<i>f</i> (%)	<i>n</i>	<i>f</i> (%)	<i>n</i>	<i>f</i> (%)		
Отсутствие и все маркеры кроме <i>MYC</i>	210	8791,5 <sub>95</sub>	47	7080 <sub>90</sub>	163	9195 <sub>98</sub>	5,1 15 26	
<i>MYC</i>	19	5,48,5 <sub>13</sub>	11	1020 <sub>30</sub>	8	2,45,0 <sub>9,0</sub>		
Всего	229	100	58	100	171	100		
<i>p</i>			0,0016					
<i>V</i>			0,08 0,21 0,55				-	

**Рисунок 24** - Соотношение частоты случаев *MYC*-позитивных медуллобластом в зависимости от типа течения медуллобластомы  
Примечания: Гр 1- рефрактерное течение, Гр2 – рецидивы

При выделении пациентов в исследуемых группах в зависимости от наличия амплификации гена *MYC*, ее частота на 15% (95%-ДИ: 5,1; 26%) статистически значимо выше в группе рефрактерных форм по сравнению с группой рецидивов ( $p = 0,0016$ ). Частота остальных вариантов в совокупности: отсутствие мутаций и/или наличие всех остальных мутаций статистически одинаковы в обеих группах. Эти результаты сугубо предварительные, и при выборе выборок большего размера могут выявиться и другие закономерности.

Заслуживает внимания оценка частоты встречаемости каждого из стратифицирующих маркеров в изучаемой популяции пациентов в зависимости от

подгруппы МБ (таблица 38). Из таблицы 36 видно, что при большей части исследуемых подгрупп МБ имело место отсутствие молекулярно-генетических маркеров, но в тоже время для МБ<sub>WNT</sub> практически все случаи р/р форм были ассоциированы с мутациями в гене TP53 (83,4%), при этом частота встречаемости повреждения данного гена при МБ<sub>WNT</sub> статистически значимо выше по сравнению с другими группами ( $5,6 \cdot 10^{-7}$ ). Амплификации генов семейства MYC наиболее часто регистрировались у пациентов МБ групп 3 и 4, являясь самыми характерными молекулярно-генетическими событиями.

**Таблица 38** - Распределение частоты случаев генетических событий в зависимости от молекулярной группы медуллобластомы (n=270)

Маркер	МБ <sub>WNT</sub>		МБ <sub>ши</sub>		МБ <sub>Гр3</sub>		МБ <sub>Гр4</sub>		Нет данных	
	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)
<b>Всего</b>	6	100	62	100	49	100	124	100	29	100
<b>НД</b>	0	0,0 0,0 56	1	0,0 0,0 8,1	6	3,5 12 29	5	1,0 4 11	27	72 93 100
<b>Нет</b>	1	0,12 17 73	33	36 53 70	26	34 53 71	102	72 82 90	1	0,025 3,4 24
<b>MYC</b>	0	0,0 0,0 56	0	0,0 0,0 8,1	15	15 31 50	4	0,6 3,2 10	0	0,0 0,0 16
<b>MYCN</b>	0	0,0 0,0 56	6	3,6 11 26	1	0,015 2,0 15	12	4,2 10 19	1	0,025 3,4 24
<b>TP53</b>	5	27 83 100	6	3,6 11 26	0	0,0 0,0 10	1	0,006 0,81 6,1	0	0,0 0,0 16
<b>Iso-17q</b>	0	0,0 0,0 56	4	1,2 6,5 19	1	0,015 2,0 15	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 16
<b>Сочетанные</b>	0	0,0 0,0 56	11	7,7 18 33	0	0,0 0,0 10	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 16
<b>p</b>	$10^{-39}$									
<b>V</b>	$0,44 0,58 0,73$									

Распределения носителей маркеров по группам статистически высоко значимо неоднородны ( $V = 0,44 0,58 0,73; p = 10^{-39}$ ). Отсутствие статистической значимости имеет место лишь для частоты встречаемости Iso-17q, MYCN и случаев смешанных молекулярно-генетических маркеров.

Согласно литературным данным, белки MYC (MYC(*c*-MYC), MYCN, MYCL1) ассоциированы с различными типами рака, определяя высокую агрессивность опухоли и плохие исходы, при этом МБ не является исключением. Однако, такие

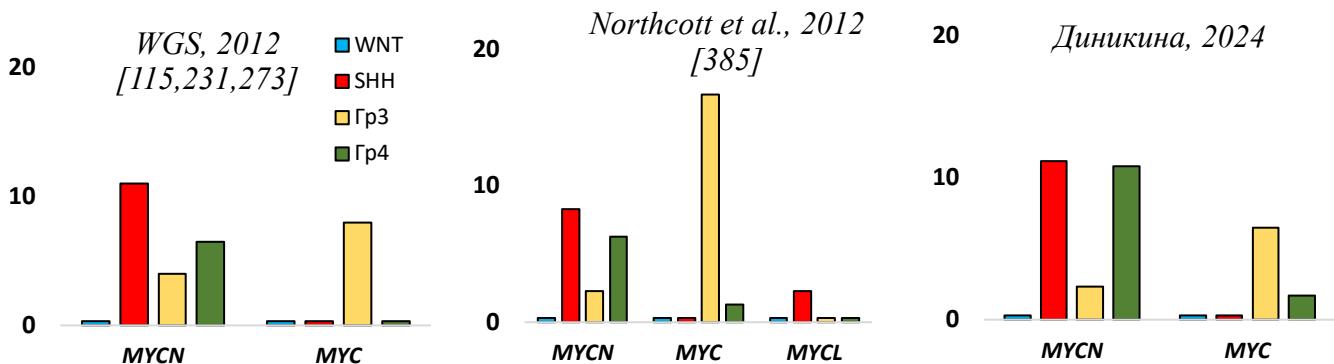
несоответствия как высокая экспрессия *MYC* у пациентов с хорошим ответом на терапию, затрудняют применение этого критерия как единственного стратифицирующего. При этом, понимание различий соответствия *MYC* к каждой из подгрупп МБ, определяет более ясный прогноз [253,360,385].

С целью выявления различий в распределении случаев неблагоприятного сочетания амплификаций генов семейства *MYC* с молекулярными группами МБ (Гр 3 и 4) в зависимости от типа течения МБ (рефрактерная форма или рецидив) был выполнен сравнительный анализ данных, представленных в таблице 39.

**Таблица 39** - Распределение частоты случаев мутаций в генах семейства *MYC* в ассоциации с молекулярной группой медуллобластомы и в зависимости от типа течения заболевания (n=38)

Маркер	Тип течения МБ						PD(%)	
	Всего		Гр1 (рефрактерная МБ)		Гр2 (рецидивы МБ)			
	n	f(%)	n	f(%)	n	f(%)		
<i>MYC</i> +МБ <sub>Гр4</sub>	4	2,2 11 29	2	1,0 13 46	2	0,66 8,7 40	-44 4,3 38	
<i>MYC</i> +МБ <sub>Гр3</sub>	15	21 39 61	9	27 60 87	6	8,4 26 55	-10 34 66	
<i>MYCN</i> +МБ <sub>Гр3</sub>	1	0,03 2,6 17	1	0,07 6,7 37	0	0,0 0,0 17	-12 6,7 37	
<i>MYCN</i> + МБ <sub>Гр4</sub>	12	15 32 53	2	1,0 13 46	10	19 43 70	-60 -30 11	
<i>MYCN</i> + МБ <sub>SHH</sub>	6	4,9 16 36	1	0,07 6,7 37	5	5,9 22 50	-44 -15 19	
<b>Всего</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>0,0</b>	
<b>p</b>	-	-	0,061				-	
<b>V</b>		-	0,21 0,47 0,72				-	

Статистически значимых различий при сравнении выделенных групп выявлено не было ( $p=0,061$ ), однако следует отметить количественное преобладание случаев МБ<sub>Гр3</sub> в сочетании с амплификацией гена *MYC* в случаях рефрактерного течения МБ (n=9/15) (таблица 39). Литературные [115,231,273,350] и полученные в ходе исследования данные по частоте *MYC*- ассоциированных случаев МБ идентичны и не имеют статистически значимых различий (рисунок 25, таблица 40).



**Рисунок 25** - Распределение случаев экспрессии генов *MYC* в зависимости от группы медуллобластомы

На рисунке 25 и в таблице 40 отчетливо видно, что во всех исследованиях экспрессия гена *MYC* в большей степени ассоциирована с МБ<sub>Гр3</sub> и практически никогда не встречается в случаях МБ<sub>SHH</sub> и МБ<sub>WNT</sub> [115,231,273,350]. Относительно амплификации *MYCN* следует отметить, что таковая в большей степени характерна для МБ<sub>SHH</sub> и МБ<sub>Гр4</sub>.

**Таблица 40** - Сравнительные данные по частоте случаев экспрессии генов семейства *MYC* у пациентов с медуллобластомой в зависимости от молекулярной группы

Группа МБ	<i>MYCN</i>			<i>MYC</i>		
	Исследуемая когорта			Группа МБ	Исследуемая когорта	
	WGS	Northcott	Dinikina		WGS	Northcott
МБ <sub>WNT</sub>	0	0	0	МБ <sub>WNT</sub>	0	0
МБ <sub>SHH</sub>	7	22	7	МБ <sub>SHH</sub>	0	0
МБ <sub>Гр3</sub>	3	4	1	МБ <sub>Гр3</sub>	6	28
МБ <sub>Гр4</sub>	7	20	12	МБ <sub>Гр4</sub>	0	4
<i>p</i>	0,57			<i>p</i>	0,53	
<i>V</i>	-0,09 0,14 0,37			<i>V</i>	-0,01 0,18 0,37	

Первым этапом лечения всех случаев МБ исследуемой когорты ( $n=270$ ) являлось хирургическое вмешательство, из них у 18 пациентов (11%)

отсутствовали данные о выполненном объеме в медицинской документации. Результаты представлены в таблице 41.

По объему оперативного вмешательства в сравниваемых группах наблюдается общая статистически значимая неоднородность ( $p=0,0082$ ;  $V=0,08\ 0,20\ 0,31$ ), однако различий между исследуемыми группами в отношении частоты случаев тотального удаления опухоли (R0) и частичного (R+) не выявлено.

**Таблица 41** - Распределение пациентов с первично рефрактерными (группа 1) и рецидивирующими (группа 2) случаями медуллобластомы в зависимости от объема первичной операции

Группа МБ	Группа 1, <i>n</i> (% с точными 95% ДИ)	Группа 2, <i>n</i> (% с точными 95% ДИ)	Разность долей (%)	<i>p</i>	<i>V</i>
R-	28 (26 36 47)	66 (28 35 41)	-11 1,0 14	<b>0,0082</b>	<b>0,08 0,20 0,31</b>
R+	39 (39 50 61)	119 (55 62 69)	-25 -12 1,0		
Rx	11 (8,1 15 24)	7 (1,8 4,1 7,3)	3,3 <b>11</b> 20		

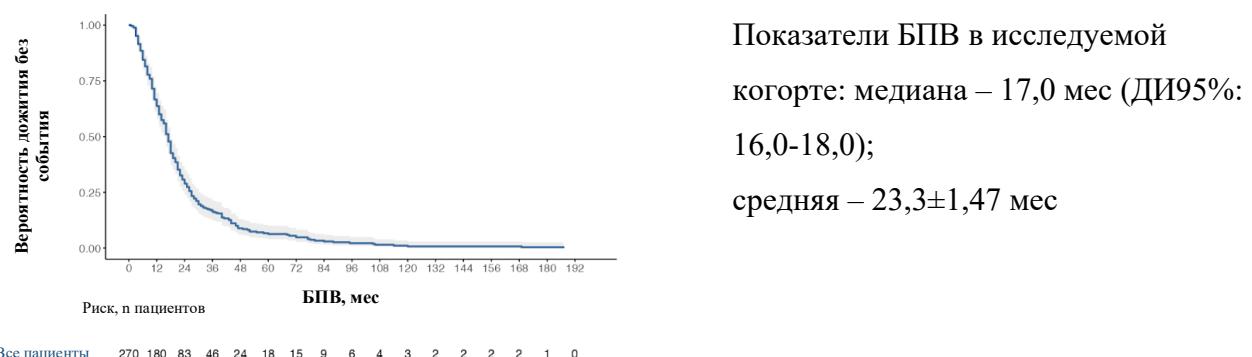
Примечания: тотальное удаление опухоли (R-); частичное удаление (R+); нет данных об объеме операции (Rx)

Оценка сроков развития рецидивов и прогрессирования МБ в исследуемой когорте с анализом факторов риска представлены в главе 4.

### 3.1. Прогностические паттерны рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы

С целью анализа паттернов БПВ для р/р форм 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.

Показатели БПВ для исследуемой когорты (n=270) в целом представлены на рисунке 26.



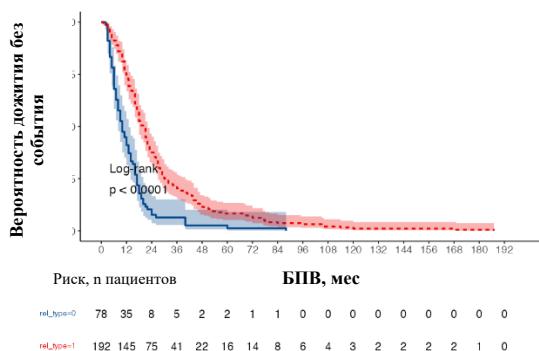
**Рисунок 26 - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ) в исследуемой когорте пациентов (n=270)**

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» 5ти 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 42).

**Таблица 42 - 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)

Закономерно показатели БПВ были выше у пациентов, достигших частичного/ полного ответа на противоопухолевую терапию первой линии по сравнению с рефрактерными случаями заболевания и ограничены во временном интервале. Медианы БПВ (рисунок 27) в сравниваемых когортах составили 20 (18;22) мес и 10 (8;13) мес соответственно и имели высокую статистическую значимость ( $p < 0,0001$ ).

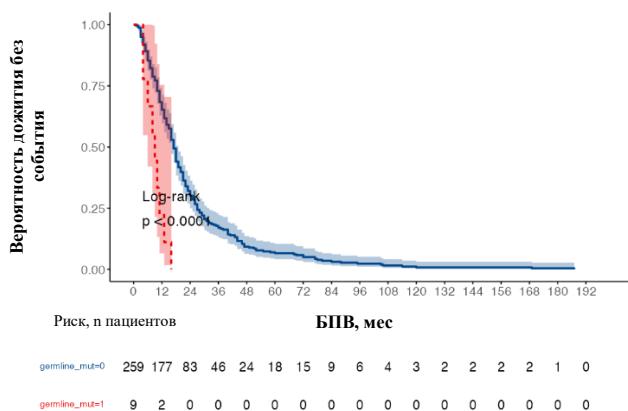


Характер течения МБ	<i>n</i>	Выживаемость, медиана (мес)	95% CI	
0= рефрактерная МБ	78	10	8	13
1=рецидив	192	20	18	22
<i>p</i>		<0,0001		

**Рисунок 27 - Время (мес) до развития рецидива заболевания (БПВ) в зависимости от характера течения медуллобластомы (n=270)**

Крайне важно отметить, что развитие поздних рецидивов МБ всегда должны быть подозрительны в отношении вторых и вторичных опухолей, что определяет высокую необходимость выполнения гистологической верификации диагноза. В исследуемой когорте у всех пациентов в 100% имела место верификация рецидива МБ.

В анализ факторов риска для БПВ были включены следующие параметры: наличие СПОЗ, возраст пациентов на момент терапии первой линии, гистологический и молекулярный вариант опухоли, наличие молекулярно-генетических альтераций, инициальная стадия заболевания и группа риска, а также объем проведенной ХТ и ЛТ. Полученные данные представлены на рисунках 28-37.

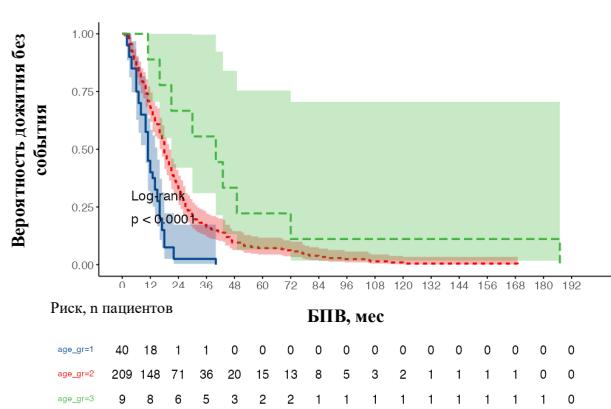


СПОЗ	<i>n</i>	БПВ, медиана (мес)	95% CI	
Да	9	9	6	NA
Нет	218	18	16	19
<i>p</i>				<0.001

Примечания: БПВ – выживаемость без прогрессии; СПОЗ – синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям

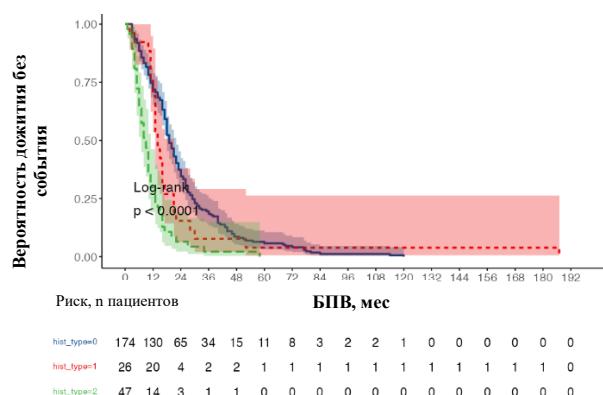
**Рисунок 28** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от наличия синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям (n=227)

На рисунке 28 определяется статистически значимая разница в показателях БПВ в зависимости от наличия любого из СПОЗ у пациентов исследуемой когорты, определяя высокие риски более ранних сроков прогрессирования или рецидивирования МБ. Следует отметить, что помимо вероятности рецидивирования основного заболевания, пациенты данной группы имеют высокие риски развития вторых и вторичных опухолей, что не было зарегистрировано в нашей когорте ввиду ранней летальности от МБ. Тем не менее данный факт следует учитывать при определении программ скрининга и мониторинга после завершения противоопухолевой терапии и придерживаться имеющихся рекомендаций для каждого конкретного СПОЗ. Анализ возрастных особенностей пациентов на момент первичной диагностики МБ и инициации противоопухолевой терапии в отношении БПВ, демонстрирует негативное влияние раннего возраста, преимущественно у пациентов до 3х лет (рисунок 29). Одним из причинных факторов, объясняющих полученные закономерности, может являться отсутствие использования облучения в качестве первой линии терапии у детей данной возрастной категории ввиду рисков ассоциированной токсичности.



**Рисунок 29** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от возраста пациента на момент начала лечения (n=258)

На рисунке 30 представлено влияние гистологического варианта МБ на показатели БПВ, при этом случаи анапластической МБ (AMB) имеют наиболее неблагоприятное течение и самые ранние сроки прогрессирования (медиана – 9 мес).



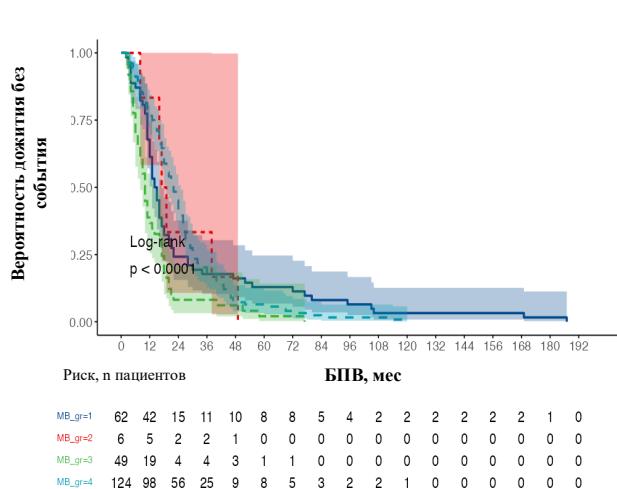
Гистология МБ	n	БПВ, медиана (мес)	95% CI	
0 = CMB	174	19	18	22
1 = DMB	26	14	13	21
2 = AMB	47	9	7	11
<i>p</i>				<0,0001

**Статистически значимые при попарном сравнении:**  
AMB vs CMB, p <0,001; AMB vs DMB, p<0,009

**Рисунок 30** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от гистологического варианта медуллобластомы

При сравнении сроков развития первого рецидива/ прогрессирования МБ в зависимости от молекулярной группы, получены статистически значимые различия для МБ<sub>Гр3</sub>, в которой имел место самый короткий период наблюдения (среднее значение, мес – 14,2), что тем самым подчеркивает наибольшую

агрессивность заболевания. Для МБ<sub>WNT</sub>, МБ<sub>SHH</sub> и МБ<sub>Gr4</sub> средняя продолжительность наблюдения составила 24,5 мес, 28,1 и 25,7 мес соответственно. Медианы представлены на рисунке 31.



#### Статистически значимые при попарном сравнении:

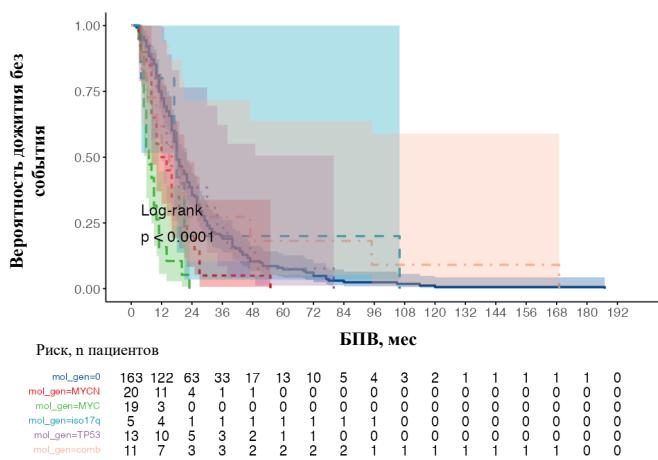
МБ<sub>Gr3</sub> vs МБ<sub>SHH</sub>, *p*=0,017;

МБ<sub>Gr3</sub> vs МБ<sub>Gr4</sub>, *p*<0,001

**Рисунок 31** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от молекулярной группы медуллобластомы (n=241)

Клиническую значимость для определения оптимального по длительности периода мониторинга рецидива имеют возможные сроки его развития от завершения первой линии терапии. В данном исследовании наиболее поздние сроки развития такового отмечены в группах МБ<sub>SHH</sub> и МБ<sub>Gr4</sub> (рисунок 31), что находит подтверждение в немногочисленных опубликованных когортных исследованиях [425]. Известным фактом является значимый вклад соматических молекулярно-генетических альтераций в генах, ассоциированных с развитием МБ и различным влиянием на течение заболевания и прогноз.

В анализируемой когорте для 231 пациента была доступна информация о молекулярно-генетическом профиле опухоли, включая гены *MYCN*, *MYC*, *TP53*, *Iso17q*. Полученные данные свидетельствуют о наиболее неблагоприятном влиянии мутаций в гене *MYC*, медиана БПВ в случаях наличия которой составляет 7 мес (рисунок 32).



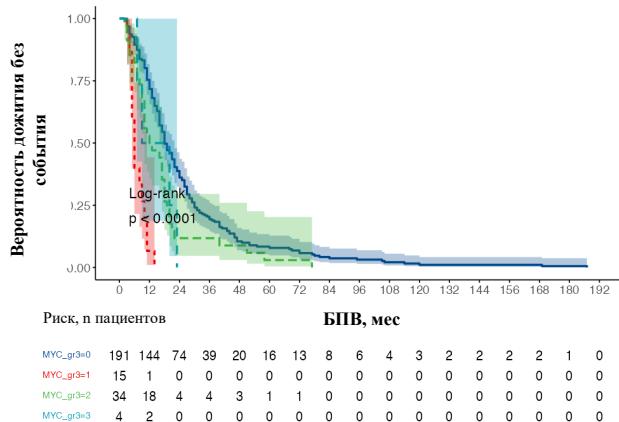
Гены	n	БПВ, медиана (мес)	95% CI	
0	163	18,0	17	22
MYCN	20	13,0	8	22
MYC	19	7	6	11
TP53	13	16,0	12	NA
comb	11	15,0	10	NA
iso17q	5	18,0	17	NA
<i>p</i>		<0,0001		

Статистически значимые при попарном сравнении:

MYC vs 0, *p* <0,001; TP53 vs MYC, *p*=0,018

**Рисунок 32** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от наличия соматических молекулярно-генетических альтераций (n=231)

Еще одним значимым негативным фактором риска раннего прогрессирования/ рецидива МБ является сочетание МБ<sub>Гр3</sub> и MYC амплификации, частота которого в исследуемой когорте составило 6,2% с медианой БПВ 6 мес (рисунок 33).



Группа МБ + MYC	n	БПВ, медиана (мес)	95% CI	
0= не MYC, не МБ <sub>Гр3</sub>	191	18	17	22
1=MYC + gr3	15	6,0	5	11
2= МБ <sub>Гр3</sub>	34	12,5	10	18
3=MYC, не МБ <sub>Гр3</sub>	4	14,5	7	NA
<i>p</i>		<0,0001		

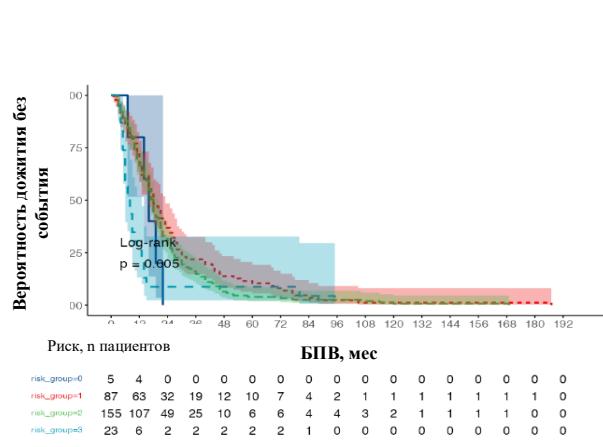
Статистически значимые при попарном сравнении:

1 vs 0, *p* <0,001; 2 vs 0, *p*=0,029; 2 vs 1, *p* <0,001

**Рисунок 33** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от сочетания амплификации гена MYC с МБ группы 3 (n=243)

Инициальная стратификация МБ на группы риска является определяющих фактором для планирования объема терапии и прогнозирования исходов заболевания. В анализируемой когорте пациентов самые низкие показатели БПВ с

медианой 8мес и имеющие статистическую значимость отмечены в группе очень высокого риска (рисунок 34).

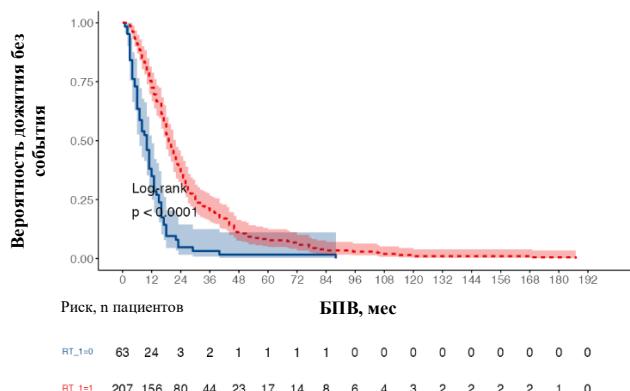


Группа риска	n	БПВ, медиана (мес)	95% CI
0 (низкий)	5	16,0	14 - N/A
1 (стандартный)	87	18,0	16 - 23
2 (высокий)	155	18,0	16 - 20
3 (очень высокий)	23	8,0	6 - 13
<b>p</b>		<b>0.005</b>	

**Статистически значимые при попарном сравнении:** 3 vs 1,  $p < 0,014$ ; 3 vs 2,  $p=0,012$

**Рисунок 34** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от инициальной группы риска ( $n=270$ )

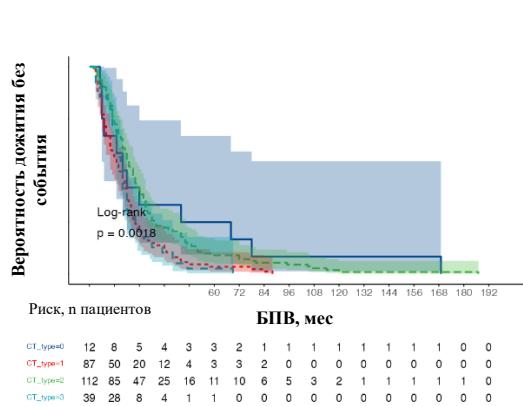
Несмотря на то, что оценка эффективности первой линии противоопухолевой терапии не входила в задачи настоящего исследования, было проанализировано влияние на БПВ таких факторов как интенсивность ХТ и объем ЛТ (рисунки 35,36). Ключевым для увеличения временного интервала до развития прогрессирования болезни или рецидива в исследуемой когорте было применение ЛТ в первой линии с высокой статистической значимостью (рисунок 35).



Лучевая терапия	n	БПВ, медиана (мес)	95% CI
0=не проводилась	63	10,0	7 - 12
1=проводилась	207	19,0	18 - 22
<b>p</b>		<b>&lt;0,001</b>	

**Рисунок 35** - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от применения лучевой терапии в первой линии терапии ( $n=270$ )

Следует отметить, что интенсивность режимов ХТ значимого влияния на показатели БПВ не имели, и как на рисунке 35 очевиден факт наибольшей значимости применения опции ЛТ (рисунок 36) в первой фазе заболевания.



Объем ХТ	<i>n</i>	БПВ, медиана (мес)	95% CI	
0 (только ЛТ)	12	17,00	7	NA
1 (интенсив+поддержка без ЛТ)	87	14,0	11	18
2 (поддержка + ЛТ)	112	21,0	17	25
3 (интенсив + ЛТ)	39	16,0	13	18
<i>p</i>		=0,0018		

**Статистически значимые различия при попарном сравнении:** 2 vs 1, *p*=0,004; 3 vs 2, *p*=0,047

**Рисунок 36 - Время до развития рецидива заболевания (БПВ, мес) в зависимости от объема химиотерапии в первой линии (n=250)**

Различий показателей БПВ в зависимости от других оцениваемых факторов, таких как пол пациента (*p*=0,93), первичная локализация опухоли (*p*=0,38), стадия заболевания (*p*=0,13), объем первичного хирургического вмешательства (*p*=0,76), применение ВДХТ (*p*=0,59), дозы ЛТ (*p*=0,47) на сроки развития рецидива МБ в исследуемой когорте не выявлено.

В таблице 43 отражены показатели 1-,3- и 5-ти летней БПВ в зависимости от всех оцениваемых вышеперечисленных факторов риска с указанием их статистической значимости.

**Таблица 43 - Показатели выживаемости без прогрессирования пациентов с медуллобластомой в зависимости от клинических особенностей пациента, опухоли, объема проведенной противоопухолевой терапии первой линии**

Характеристика группы; значение <i>p</i>	Подгруппа	1-летняя БПВ [95%ДИ]	3-летняя БПВ [95%ДИ]	5ти-летняя БПВ [95%ДИ]
Вся исследуемая группа		63,7 [58,2; 69,7]	16,3 [12,4; 21,4]	6,3 [4,0; 10,0]

## Продолжение таблицы 43

<b>Характер течения МБ (n=270) БПВ, p &lt;0,001</b>	рефрактерная МБ	41,0 [31,4; 53,5]	6,4 [2,7; 15,0]	1,3 [0,2; 9,0]
	рецидив	72,9 [66,9; 79,5]	20,3 [15,3; 26,9]	8,3 [5,2; 13,3]
<b>Клинические характеристики</b>				
<b>СПОЗ (n=227) БПВ, p &lt;0,001</b>	да	22,2 [6,5; 75,4]	-	-
	нет	66,5 [60,5; 73,1]	17,4 [13,1; 23,3]	7,3 [4,6; 11,8]
<b>Возраст (n=258) БПВ, p &lt;0,0001</b>	<3 лет	40,0 [27,4; 58,5]	2,5 [0,4; 17,3]	-
	3-16 лет	67,9 [61,9; 74,6]	16,3 [12,0; 22,1]	7,2 [4,4; 11,7]
	>16 лет	88,9 [70,6; 100,0]	55,6 [31,0; 99,7]	22,2 [6,5; 75,4]
<b>Пол (n=270) БПВ, p=0,93</b>	мальчики	64,6 [58,0; 72,0]	16,9 [12,2; 23,4]	5,1 [2,7; 9,6]
	девочки	62,0 [52,8; 72,7]	15,2 [9,4; 24,6]	8,7 [4,5; 16,9]
<b>Гистологический вариант МБ (n=247) БПВ, p &lt;0,0001</b>	CMB	71,8 [65,5; 78,8]	18,4 [13,4; 25,1]	5,7 [3,1; 10,5]
	DMB/ MBEN	69,2 [53,6; 89,5]	7,7 [2,0; 29,1]	3,8 [0,6; 26,3]
	AMB	29,8 [19,2; 46,2]	2,1 [0,3; 14,8]	-
<b>Молекулярная группа МБ (n=241) БПВ, p &lt;0,0001</b>	WNT	83,3 [58,3; 100,0]	33,3 [10,8; 100,0]	36,7 [25,4; 53,0]
	SHH	61,3 [50,3; 74,7]	17,7 [10,4; 30,3]	12,9 [6,8; 24,6]
	группа3	36,7 [25,4; 53,0]	8,2 [3,2; 20,9]	2,0 [0,3; 14,2]
	группа4	76,6 [69,5; 84,4]	18,5 [12,8; 26,8]	5,6 [2,7; 11,6]
<b>Генетические альтерации (n=231) БПВ, p &lt;0,0001</b>	отсутствие	72,4 [65,8; 79,6]	19,0 [13,9; 26,1]	7,4 [4,3; 12,7]
	MYC	15,8 [5,6; 44,6]	-	-
	MYC+ гр 3	6,7 [1,0; 44,3]	-	-
	MYCN	50,0 [32,3; 77,5]	5,0 [0,7; 33,8]	-
	TP53	62,9 [48,2; 99,5]	23,1 [8,6; 62,3]	7,7 [1,2; 50,6]
	iso17q	80,0 [51,6; 100,0]	20,0 [3,5; 100,0]	20,0 [3,5; 100,0]
	комбинированные	54,5 [31,8; 93,6]	27,3 [10,4; 71,6]	18,2 [5,2; 63,7]
<b>Локализация опухоли (n=270) БПВ, p=0,38</b>	мозжечок	69,4 [57,6; 83,6]	22,4 [13,3; 37,8]	8,2 [3,2; 20,9]
	IV желудочек	61,2 [49,0; 76,5]	12,2 [5,8; 25,9]	4,1 [1,1; 15,9]
	мультифокаль но	62,8 [56,0; 70,4]	15,7 [11,1; 22,2]	6,4 [3,6; 11,3]

*Продолжение таблицы 43*

<b>Стадия МБ (n=248)</b> БПВ, p=0,13	M0	74,1 [66,3; 82,8]	17,6 [11,7; 26,5]	9,3 [5,1; 16,7]
	M+	59,3 [51,7; 68,0]	15,7 [10,7; 23,1]	4,3 [2,0; 9,4]
<b>Группа риска (n=270)</b> БПВ, p=0,005	низкий риск	80,0 [51,6; 100,0]	-	-
	стандартный риск	67,8 [58,7; 78,4]	21,8 [14,7; 32,5]	10,3 [5,6; 19,2]
	высокий риск	66,5 [59,4; 74,3]	14,8 [10,2; 21,6]	3,9 [1,8; 8,5]
	очень высокий риск	26,1 [13,1; 51,9]	8,7 [2,3; 32,7]	8,7 [2,3; 32,7]
<b>Противоопухолевая терапия первой линии</b>				
<b>Хирургическое лечение (n=252)</b> БПВ, p=0,76	тотальное удаление	64,9 [55,9; 75,3]	11,7 [6,7; 20,4]	6,4 [2,9; 13,8]
	субтотальное удаление	63,2 [55,3; 72,2]	17,6 [12,0; 25,7]	4,8 [2,2; 10,5]
	частичное удаление	66,7 [51,8; 85,9]	10,0 [3,4; 29,3]	3,3 [0,5; 22,9]
	биопсия	33,3 [6,7; 100,0]	33,3 [6,7; 100,0]	33,3 [6,7; 100,0]
<b>Режим химиотерапии (n=250)</b> БПВ, p=0,0018	Интенсивная ХТ	69,2 [56,2; 85,3]	10,3 [4,1; 26,0]	2,6 [0,4; 17,7]
	интенсивная ХТ + поддерживающая ХТ	55,2 [45,7; 66,7]	11,5 [6,4; 20,6]	3,4 [1,1; 10,5]
	поддерживающая ХТ	72,3 [64,5; 81,1]	22,3 [15,8; 31,5]	8,9 [4,9; 16,1]
	нет	66,7 [44,7; 99,5]	33,3 [15,0; 74,2]	25,0 [9,4; 66,6]
<b>ВДХТ (n=270)</b> БПВ, p=0,59	да	63,7 [58,0; 70,0]	15,7 [11,8; 21,0]	6,0 [3,7; 9,9]
	нет	63,6 [46,4; 87,3]	22,7 [10,5; 49,1]	9,1 [2,4; 34,1]
<b>Лучевая терапия (n=270)</b> БПВ, p <0,0001	да	72,5 [66,6; 78,8]	20,3 [15,5; 26,6]	7,7 [4,8; 12,4]
	нет	34,9 [24,9; 48,9]	3,2 [0,8; 12,4]	1,6 [0,2; 11,1]
<b>Дозы лучевой терапии (n=200)</b> БПВ, p=0,47	KCO -35,2Гр + буст (локально-55Гр, метастазы – 49,6Гр)	78,6 [71,3; 86,6]	20,5 [14,3; 29,6]	7,1 [3,7; 13,9]
	KCO-23,4Гр+ буст (локально – 55Гр, мтс-49,6Гр)	81,5 [68,1; 97,5]	18,5 [8,4; 40,9]	11,1 [3,8; 32,3]
	другая	59,0 [47,9; 72,7]	23,0 [14,5; 36,3]	9,8 [4,6; 21,0]

Принимая во внимание, что полученные для исследования данные являются ретроспективными и не были рандомизированы, а каждый из анализируемых факторов может быть ассоциирован с изменениями выживаемости лишь по той

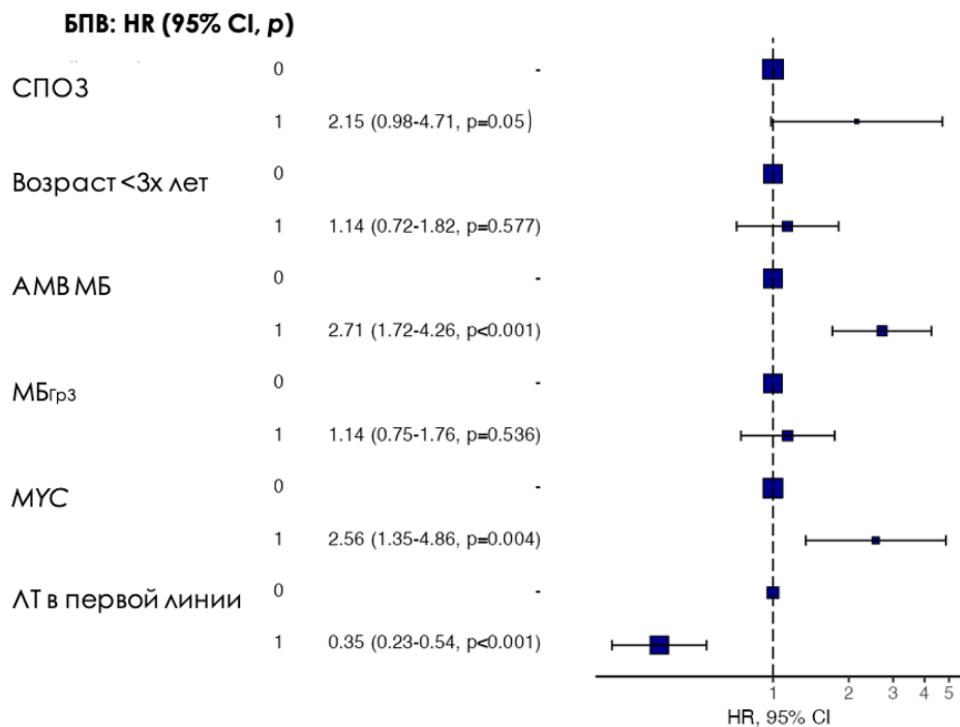
причине, что он может иметь существенную зависимость от другого фактора, являющегося истинной причиной выявленной закономерности, был применен их одно- и многопараметрический анализ (таблица 44, рисунок 37).

**Таблица 44** - Однофакторный и многопараметрический анализ факторов, коррелирующих с периодом времени до возникновения рецидива заболевания

Оцениваемые параметры	N случаев (%)	Однофакторный анализ БПВ		Многопараметрический анализ БПВ	
		HR [95%ДИ]	p	HR [95%ДИ]	p
<b>Клинико-патологические характеристики на момент верификации диагноза</b>					
<b>СПОЗ</b>					
да	9 (3,1)	4,17 [2,1; 8,3]	<b>&lt;0,001</b>	2,15 [0,9-4,7]	<b>0,05</b>
<b>Пол</b>					
мальчики	178 (65,9)	0,99 [0,8; 1,3]	0,93	-	-
<b>Возраст</b>					
<3 лет	40 (15,5)	2,69 [1,9-3,9]	<b>&lt;0,001</b>	-	-
3-16 лет	209 (81,0)	0,70 [0,5-1,0]	0,02	-	-
>16 лет	9 (3,5)	0,41 [0,2-0,8]	0,015	-	-
<b>Локализация опухоли</b>					
мозжечок	49 (18,1)	0,81 [0,6-1,1]	0,19	-	-
IV желудочек	49 (18,1)	1,12 [0,8-1,5]	0,47	-	-
мультифокально	172(63,7)	1,07 [0,8-1,4]	0,59	-	-
<b>Гистология</b>					
AMB	47 (19,0)	2,89 [2,1-4,0]	<b>&lt;0,001</b>	2,71 [1,7-4,3]	<b>&lt;0,001</b>
CMB	174 (70,4)	0,49 [0,4-0,7]	<b>&lt;0,001</b>	-	-
<b>Группа МБ</b>					
WNT	6 (2,5)	0,91 [0,4-2,1]	0,81	-	-
SHH	62 (25,7)	0,91 [0,7-1,2]	0,51	-	-
Группа 3	49 (20,3)	2,13 [1,6-2,9]	<b>&lt;0,001</b>	-	-
Группа 4	124 (51,5)	0,73 [0,6-1,0]	<b>0,018</b>	-	-
<b>Молекулярная генетика</b>					
MYC	19 (8,2)	4,32 [2,6-7,1]	<b>&lt;0,001</b>	2,56 [1,4-4,9]	<b>0,004</b>
MYC+gr3	15 (6,2)	6,33 [3,6-11,2]	<b>&lt;0,001</b>	-	-
MYCN	20 (8,7)	1,62 [1,0-2,6]	<b>0,04</b>	-	-
TP53	13 (5,6)	0,93 [0,5-1,6]	0,80	-	-
Iso_17q	5 (2,2)	0,77 [0,3-1,9]	0,57	-	-
комбинированные альтерации	11 (4,8)	0,76 [0,4-1,4]	0,37	-	-
<b>M+ стадия</b>					
M+	140 (56,5)	1,21 [0,9-1,6]	0,13	-	-
<b>Группа риска</b>					
Низкий	5 (1,9)	1,53 [0,6-3,7]	0,35	-	-
Стандартный	87 (32,3)	0,79 [0,6-1,0]	0,07	-	-
Высокий	155 (57,6)	1,02 [0,8-1,3]	0,85	-	-
Очень высокий	22 (8,2)	2,02 [1,3-3,1]	<b>0,002</b>	-	-

*Продолжение таблицы 44*

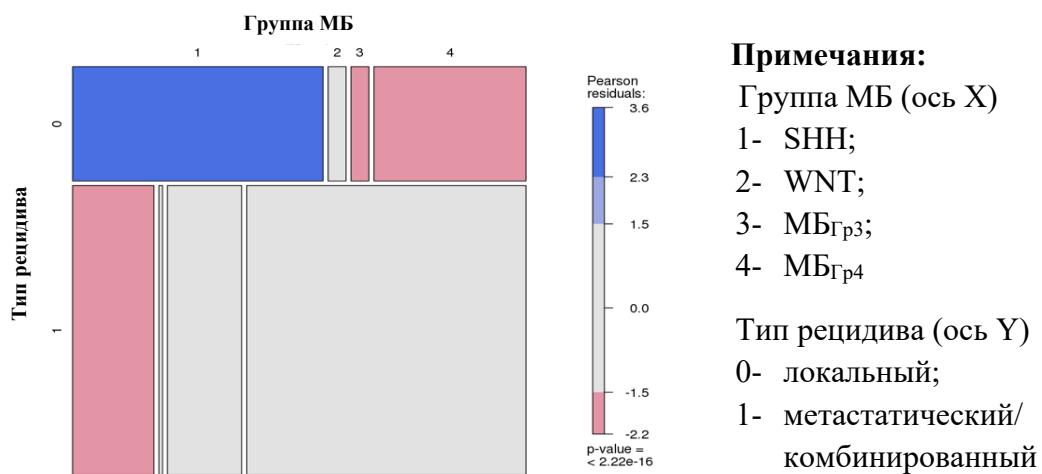
<b>Объем первой линии терапии</b>						
<b>Тотальное/ субтотальное удаление опухоли</b>	219 (86,9)	0,89 [0,6-1,3]	0,53	-	-	-
<b>Лучевая терапия</b>	207 (76,7)	0,35 [0,3-0,5]	<0,001	0,35 [0,2-0,5]	<0,001	
<b>Объем ЛТ</b>						
КСО -35,2Гр + бусты	111 (80,4)	1,15 [0,8-1,8]	0,512	-	-	-
КСО-23,4Гр+ бусты	27 (19,6)	0,87 [0,6-1,3]	0,512	-	-	-
<b>Объем ХТ</b>						
ВДХТ	22 (8,1)	0,89 [0,6-1,4]	0,58	-	-	-
поддерживающая ХТ	112 (47,1)	0,61 [0,5-0,8]	<0,001	-	-	-
<b>Характер течения МБ</b>						
рецидив МБ	192 (71,1)	0,42 [0,3-0,6]	<0,001	-	-	-



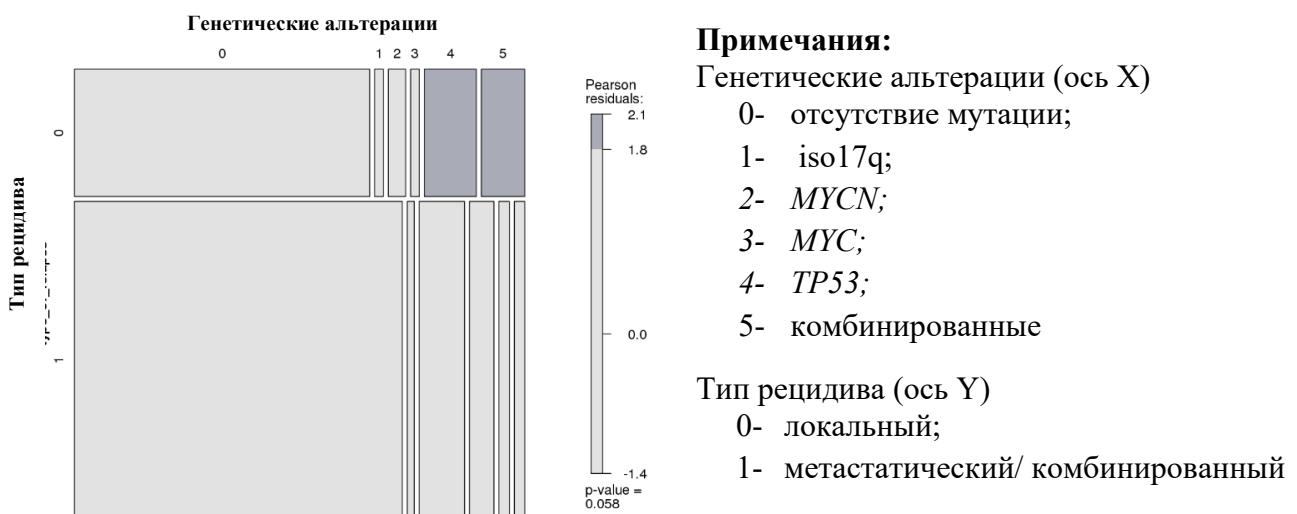
**Рисунок 37** - График распределения рисков (HR) факторов влияния на сроки развития рецидива медуллобластомы

По результатам анализа полученных данных, факторами, статистически значимо способствующими укорочению временного интервала до развития прогрессирования/ рецидива заболевания, были наличие любого из

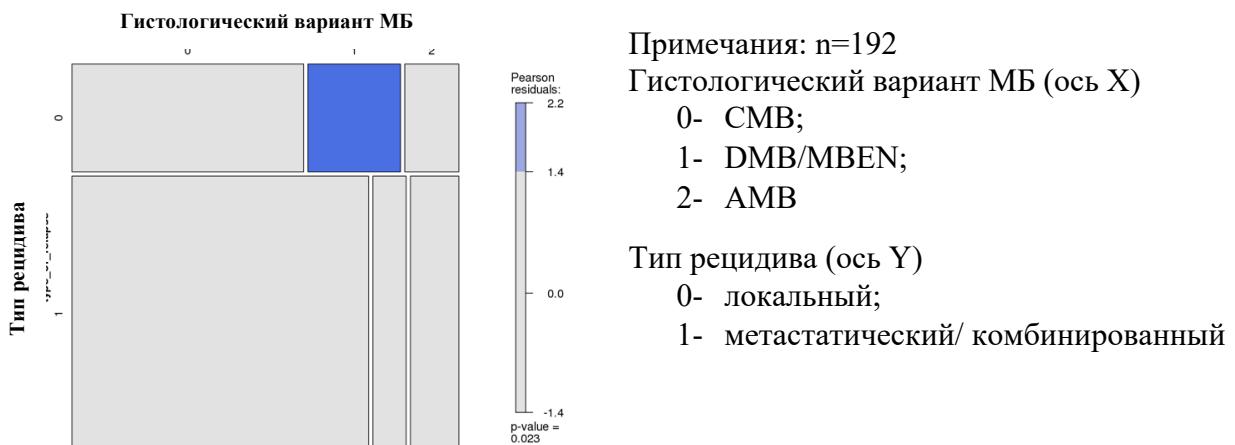
диагностированного спектра СПОЗ ( $HR= 2,15, p=0,05$ ), анапластический вариант МБ ( $HR= 2,71, p <0,001$ ), амплификация гена *MYC* ( $HR= 2,56, p=0,05$ ). Ключевым фактором повышения БПВ являлось проведение ЛТ в первой линии ( $HR= 0,35, p <0,001$ ). Отдельно проанализирована группа пациентов ( $n=192$ ) с рецидивами МБ после завершения первой линии терапии с оценкой факторов риска метастатического рецидива, а также показателей ОВ. Полученные данные представлены на рисунках 38-42 и в таблице 45.



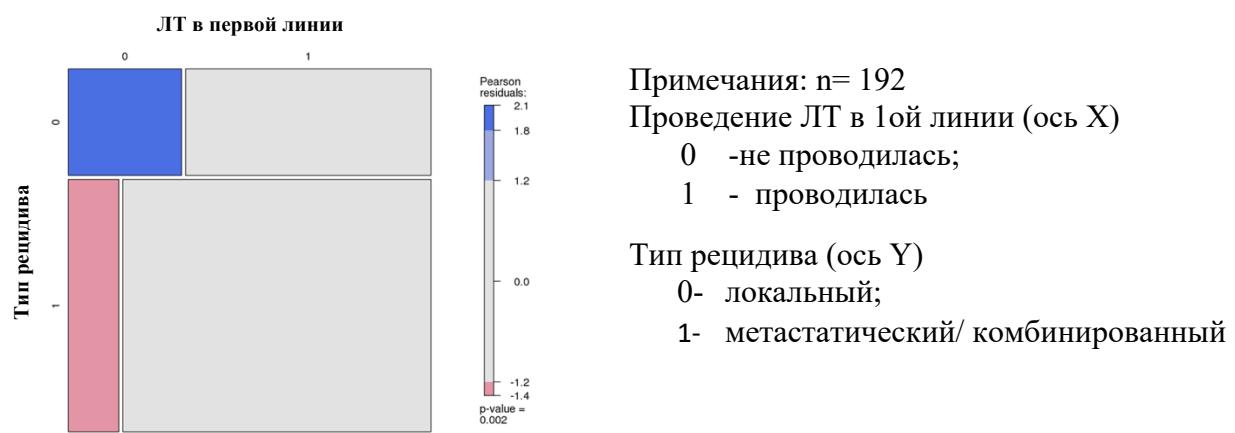
**Рисунок 38** - Соотношение случаев локальных и метастатических рецидивов медуллобластомы в зависимости от молекулярной группы ( $n=173$ )



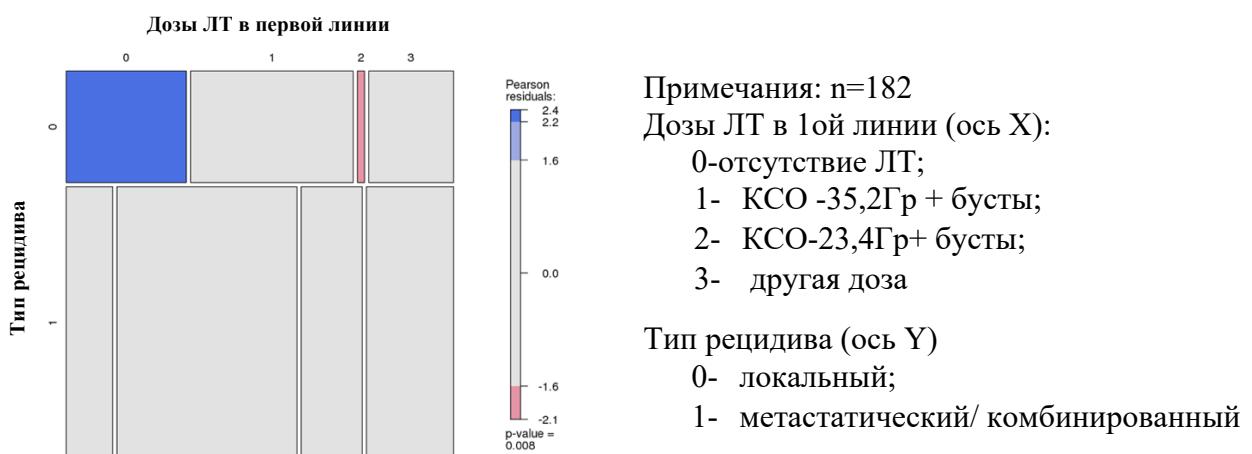
**Рисунок 39** - Соотношение случаев локальных и метастатических рецидивов медуллобластомы в зависимости от наличия соматических мутаций в опухоли ( $n=171$ )



**Рисунок 40 - Соотношение случаев локальных и метастатических рецидивов медуллобластомы в зависимости от гистологического варианта**



**Рисунок 41 - Соотношение случаев локальных и метастатических рецидивов медуллобластомы в зависимости от наличия лучевой терапии в первой линии**



**Рисунок 42 - Соотношение случаев локальных и метастатических рецидивов медуллобластомы в зависимости от объема лучевой терапии в первой линии**

**Таблица 45 - Факторы риска метастатического рецидива медуллобластомы в исследуемой когорте пациентов (n=192)**

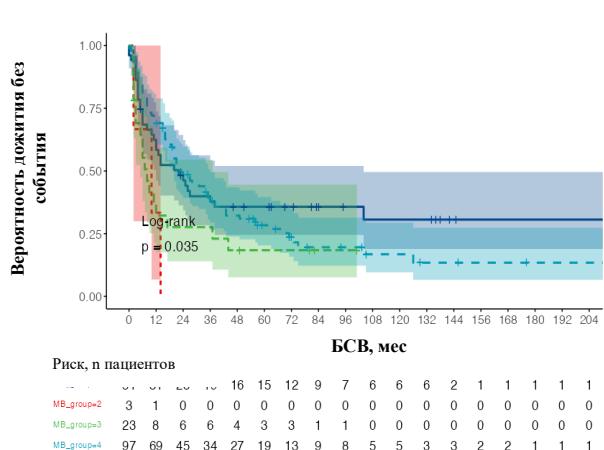
Оцениваемые факторы	Локальный рецидив (n=57)	Метастатический рецидив или смешанный (n=135)	Разность долей	p	V/OR	
<b>Молекулярная группа МБ (рисунок 38)</b>						
МБ <sub>SHH</sub>	28	32 49 67	23	10 17 27	12 32 51	2×10 <sup>-6</sup> 0.27 0,40 0.51
МБ <sub>WNT</sub>	2	0.3 3.5 14	1	0.0 0.7 5.2	-2.7 2.8 13	
МБ <sub>Гр3</sub>	2	0.3 3.5 14	21	8.8 16 25	-2.7 2.8 13	
МБ <sub>Гр4</sub>	17	16 30 47	79	47 59 69	-4.6 -29 -8,0	
НД	8	5.3 14 29	11	3.6 8.1 16	-5.9 5.9 22	
<b>Гистологический вариант МБ (рисунок 39)</b>						
СМВ	30	36 53 69	98	62 73 82	-39 -20 -0,6	0,020 0,09 0,23 0,36
DMB/MBEN	12	10 21 37	11	3.4 8.1 16	-0.6 13 30	
AMB	7	4.4 12 26	16	6.3 12 20	-11 -0.0 15	
НД	8	5.5 14 29	10	3.2 7.4 15	-4.8 6.6 22	
<b>Наличие генетических альтераций (рисунок 40)</b>						
нет	35	43 61 78	94	58 70 80	-30 -9,0 12	0,034 0,14 0,28 0,41
MYC	1	0,01 1,8 12	7	1,6 5,2 12	-10 -3,4 7,4	
MYCN	2	0,21 3,5 15	13	4,0 10 18	-15 6,5 6,5	
TP53	6	2,9 11 26	3	0,3 2,2 8,1	-1,2 8,8 24	
Iso_17q	1	0,01 1,8 12	2	0,1 1,5 7,1	-5,6 0,3 11	
MYC+TP53	1	0,01 1,8 12	0	0,00 0,0 4,0	-2,6 1,8 12	
MYCN+TP53	4	1,3 7,0 21	3	0,3 2,2 8,1	-3,4 4,8 19	
НД	7	3,9 12 28	13	4,0 10 18	-9,4 2,0 19	
<b>Инициальная стадия МБ</b>						
M0	32	39 56 73	57	31 42 54	-6.8 14 34	0,21 0,04 0,21 0,31
M1	5	2.3 8.8 23	21	8.8 16 25	-20 -7.2 8,7	
M2	7	4.2 12 27	10	3.1 7.4 15	-6.3 4.6 20	

## Продолжение таблицы 45

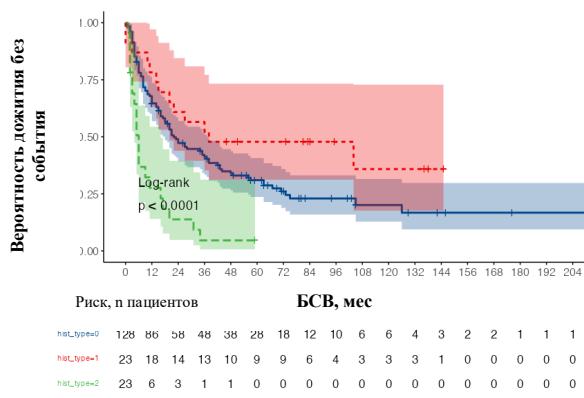
M3	10	7.6 18 33	34	16 25 36	-22 -7.0 10		
Mx	3	0.8 5.3 17	13	4.5 10 18	-14 -4.4 8.3		
<b>Наличие ВПШ</b>							
да	10	9,9 18 29	24	12 18 25	-11 0,0 13	1,0	-0,14 0,003 0,14 0,45 1,0 2,3
нет	47	71 82 90	111	75 82 88			
<b>Объем резекции опухоли</b>							
тотальная	23	24 40 58	43	22 32 43	-11 8.0 29	0,48	-0,02 0,12 0,26
субтотальное	25	27 44 61	75	44 56 67	-11 -12 29		
частичное	5	2.3 8.8 23	12	3.7 8.9 17	-10 -0.1 15		
биопсия	1	0.0 1.8 12	1	0.0 0.7 5.2	-3.7 1.1 11		
НД	3	0.8 5.3 17	4	0.6 3.0 8.8	-5.0 2.3 15		
<b>ЛТ в первой линии терапии (рисунок 41)</b>							
Да	39	5668 79	116	79 86 91	4,818 31	0,0085	0,06 0,20 0,33 0,17 0,35 0,74
Нет	18	2132 44	19	9.214 21			
<b>Дозы ЛТ в первой линии (рисунок 42)</b>							
не проводилась	17	16 30 47	16	6.1 12 21	1.4 18 36	9×10 <sup>-6</sup>	0,35
KCO 35+буст	23	24 40 58	62	35 46 57	-25 -6.0 15		
KCO 23+буст	1	0.0 1.8 12	21	8.8 16 25	-23 -14 -1.7		
другая	12	10 21 37	30	14 22 32	-16 -1.0 17		
НД	4	1.5 7.0 20	6	1.3 4.4 11	-6.0 2.6 16		
<b>ВДХТ</b>							
Да	3	1,96,3 14	11	4,6 8,6 14	-9,3-2,2 6,7	0,76	-0,09 0,05 0,19 0,17 0,63 2,3
Нет	54	8694 98	124	86 91 95			
<b>Ответ на первую линию терапии</b>							
Полный ответ	42	6173 83	97	64 72 79	-13 1,5 15	0,86	-0,12 0,02 0,16 0,55 1,1 2,2
Частичный ответ	15	1727 39	38	21 28 36			
<b>Сроки развития рецидива</b>							
Ранний (до 12 мес)	28	3749 62	51	30 38 46	-3.811 26	0,15	-0,04 0,11 0,24 0,85 1,6 3,0
Поздний (>12 мес)	29	6851 63	84	54 62 70			

Полученные данные указывают на очень высокую частоту метастатических и смешанных рецидивов МБ по сравнению с локальными стадиями, составив 135 (70,3%) и 57 (29,7%) случаев соответственно. Наблюдаемая закономерность всецело соответствует опубликованным данным международных исследований [119]. При этом статистическую значимость среди большого числа анализируемых факторов рецидива МБ с лептоменингеальным распространением продемонстрировали только классический гистологический вариант МБ (СМВ), 4ая молекулярная группа (МБ<sub>Гр4</sub>) и меньшая интенсивность КСО в первой линии терапии (таблица 45).

Помимо предиктивных маркеров в группе пациентов с рецидивами МБ была выполнена оценка различных факторов, влияющих на показатели (медиана) выживаемости от момента верификации рецидива до летального исхода (БСВ) в случае такового (рисунки 43-48).



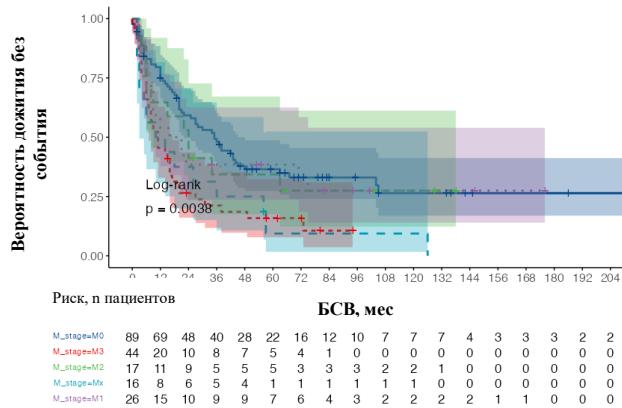
**Рисунок 43** - Время от момента диагностики рецидива до смерти пациента (мес) в зависимости от молекулярной группы медуллобластомы



Гистология МБ	n	БСВ, медиана (мес)	95% CI
0 = CMB	128	22	18 38
1 = DMB	23	38	20 -
2 = AMB	23	6	4 16
<i>p</i>			<0,0001

Статистически значимые различия при попарном сравнении: 2 vs 0, *p* <0,001; 2 vs 1, *p* <0,001

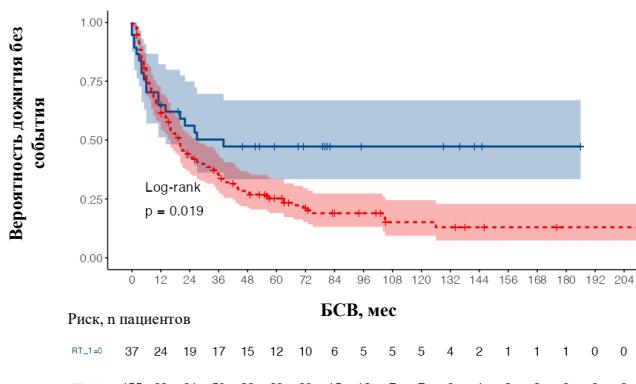
**Рисунок 44** - Время от момента диагностики рецидива до смерти пациента (мес) в зависимости от гистологического варианта медуллобластомы



Стадия МБ	n	БСВ, медиана (мес)	95% CI
M0	89	35	22 45
M1	44	18,5	9 -
M2	17	24	8 -
M3	16	11	7 17
Mx	26	12	3 -
<i>p</i>			<0,0038

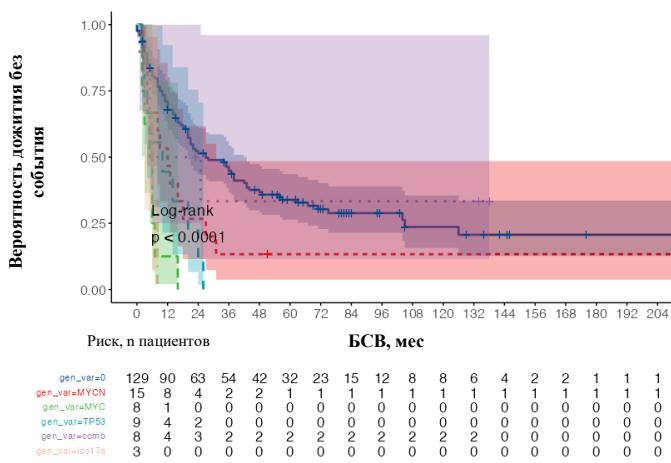
Статистически значимые различия при попарном сравнении: M<sub>3</sub> vs M<sub>0</sub>, *p* <0,003

**Рисунок 45** - Время от момента диагностики рецидива до смерти пациента (мес) в зависимости от стадии медуллобластомы



ЛТ в первой линии	n	БСВ, медиана(мес)	95% CI
0 = не было	37	38	14 38
1 = была	15	20	16 27
<i>p</i>			<0,019

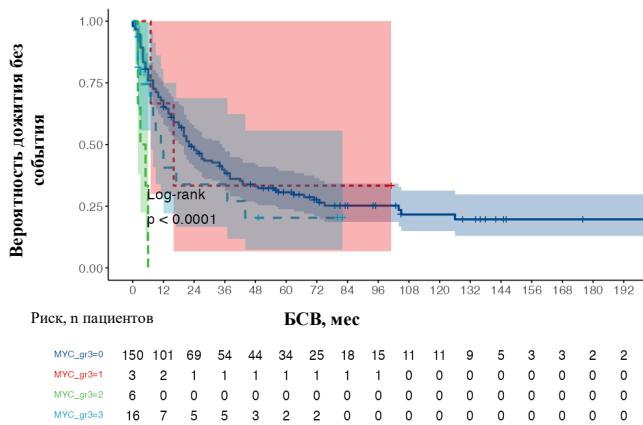
**Рисунок 46** - Время от момента диагностики рецидива до смерти пациента (мес) в зависимости от проведения лучевой терапии в 1ой линии терапии



Гены	<i>n</i>	БСВ, медиана (мес)	95% CI	
0= нет	129	27,0	20	42
<i>MYCN</i>	15	12,0	4	31
<i>MYC</i>	8	5,5	3	-
<i>TP53</i>	9	10	4	-
comb	8	15,5	5	-
iso17q	3	6,0	3	-
<i>p</i>		<0,0001		

Статистически значимые при попарном сравнении: *MYC* vs 0, *p*=0,004

**Рисунок 47** - Время от момента диагностики рецидива до смерти пациента (мес) в зависимости от наличия молекулярно-генетических альтераций в ткани опухоли

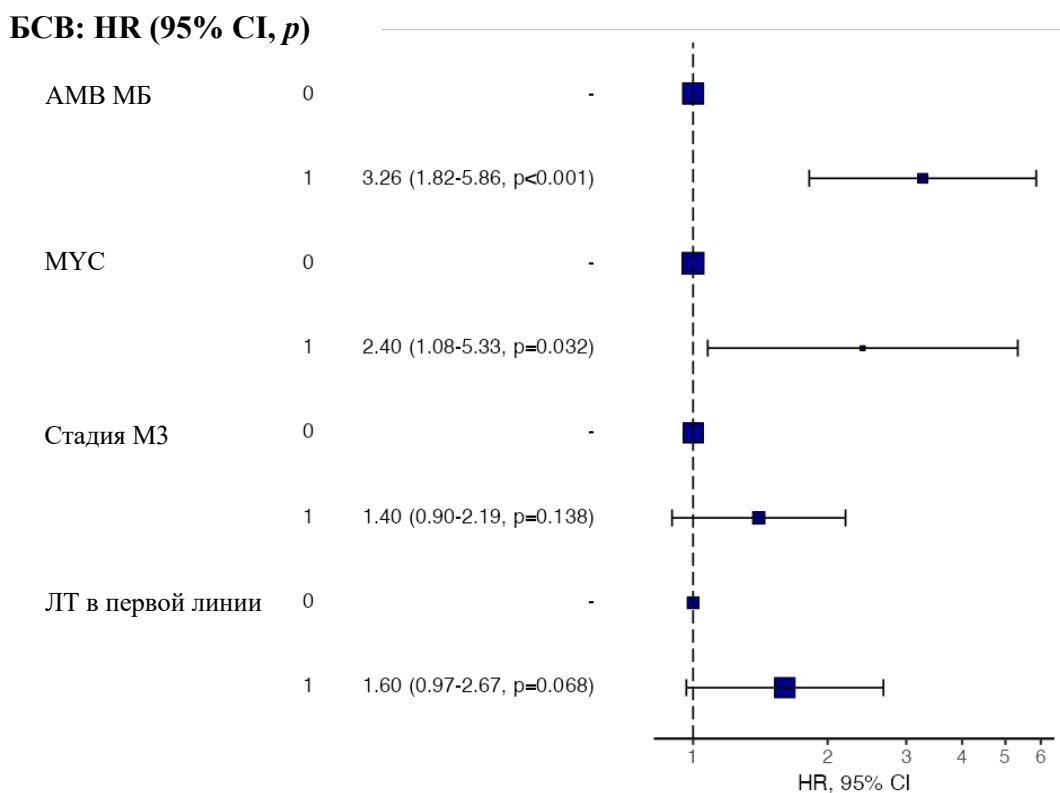


Группа МБ + <i>MYC</i>	<i>n</i>	БСВ, медиана (мес)	95% CI	
0 = нет	150	22,0	19	35
1= <i>MYC</i>	3	16,0	7	NA
2= <i>MYC</i> +МБ <sub>Гр3</sub>	6	4,0	2	NA
3= МБ <sub>Гр3</sub>	16	11,0	7	NA
<i>p</i>		<0,0001		

**Рисунок 48** - Время от момента диагностики рецидива до смерти пациента (мес) в зависимости от сочетания мутации в гене *MYC* и молекулярной группы 3

По результатам, представленным на рисунках 43-48, определены статистически значимые факторы неблагоприятного прогноза и риска ранней летальности у пациентов с рецидивами МБ, при этом таковыми явились анапластический (AMB) гистологический вариант опухоли (рисунок 44), рецидив заболевания с лептоменингеальным распространением (рисунок 45), использование ЛТ в лечении первой активной фазы заболевания (рисунок 46) и наличие амплификации гена *MYC* (рисунок 47), особенно в сочетании с МБ<sub>Гр3</sub> (рисунок 48). Интересно отметить, что молекулярная группа МБ самостоятельного значения для прогноза выживаемости не имеет (рисунок 43).

Как было отмечено ранее, абсолютной необходимостью было выполнение многопараметрического анализа, что представлено на рисунок 49. Полученные данные демонстрируют высокую статистическую значимость в отношении показателя БСВ у исследуемой когорты пациентов только следующих факторов: анатомический 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 49).



**Рисунок 49** - График распределения рисков (HR) для факторов, влияющих на летальность у пациентов с рецидивами медуллобластомы

### ***Основные выводы: клинический фенотип рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы***

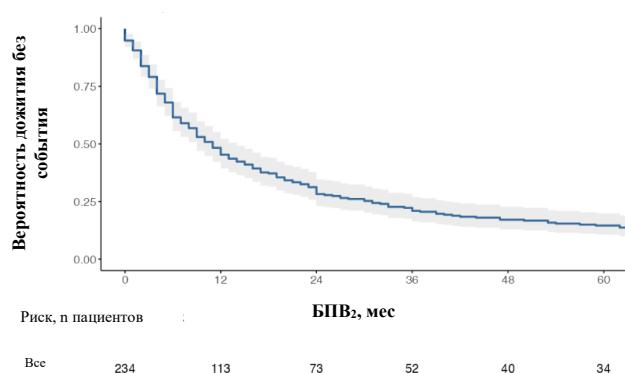
- При анализе данных семейного анамнеза, особенностей роста и развития пациентов, единственным, статистически значимым фактором риска р/р МБ, определяющим агрессивное течение заболевания, было наличие СПОЗ;

2. Встречаемость МБ в исследуемой когорте была статистически значимо выше у мальчиков;
3. Молекулярная группа МБ определяет такие особенности течения заболевания как возраст дебюта, локализация первичной опухоли, вероятность метастазирования. Молекулярно-генетическая нестабильность МБ является крайне редким, но возможным событием, вероятность которого в настоящем исследовании составила 0,002%;
4. Клиническая картина в дебюте МБ и в случаях развития прогрессирования/рецидива заболевания имеет статистически значимые различия по частоте симптоматических форм заболевания, с преобладанием таковых в дебюте заболевания, а также по спектру ассоциированных симптомов;
5. Самым частым осложнением МБ в дебюте являлась обструктивная гидроцефалия, при этом статистически значимым фактором риска был более старший возраст. Несмотря на это, выполнение ВПШ чаще выполнялось у детей младшего возраста, при паравтоловой локализации опухоли и метастатических стадии МБ;
6. Выполнение МРТ в плановом порядке в качестве программ мониторинга после завершения противоопухолевой терапии, статистически значимо снижает временной интервал до верификации диагноза по сравнению с таковым в дебюте заболевания;
7. В рецидиве МБ резко возрастают случаи диссеминированного поражения (М3);
8. Случаи первично-рефрактерного течения МБ ассоциированы с большей частотой М3 стадии, МБ<sub>Г3</sub> и наличием амплификации гена *MYC*, преимущественно в сочетании с МБ<sub>Г3</sub>;
9. Сроки развития рецидивов МБ крайне вариабельны и могут встречаться в отдаленном периоде через 10 и более лет после завершения противоопухолевого лечения, что характерно для МБ<sub>SHH</sub> и МБ<sub>Г4</sub>.

## ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И АССОЦИИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВТОРОЙ ЛИНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ

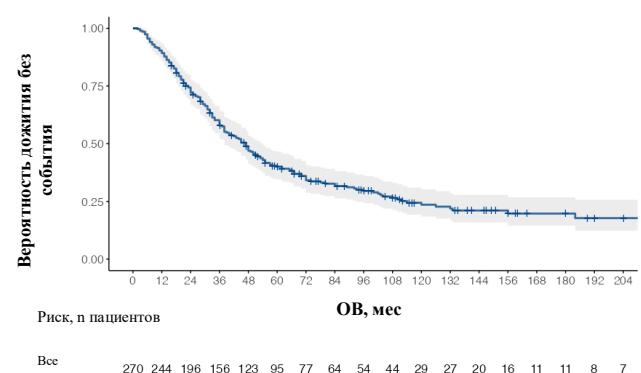
### 4.1 Сравнительная характеристика методов противоопухолевой терапии рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы

Медианы БПВ<sub>2</sub> 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 БПВ<sub>2</sub> и ОВ отражены на рисунках 50а и 50б и в таблице 47.



медиана – 11,0 мес [ДИ95%: 9,0;14,0]

**Рисунок 50а -** Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте



медиана – 47,0 мес [ДИ95%: 38,0;54,0]

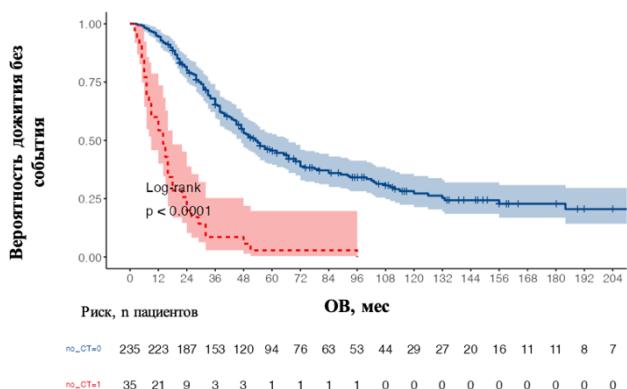
**Рисунок 50б -** Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте

Противорецидивную терапию в случаях прогрессирования МБ получали не все пациенты, 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 МХТ таковая составила 18 мес (12-26 мес).

На рисунке 51 представлено, что в случаях отсутствия противоопухолевого лечения, у пациентов имеет место статистически значимое снижение ОВ.



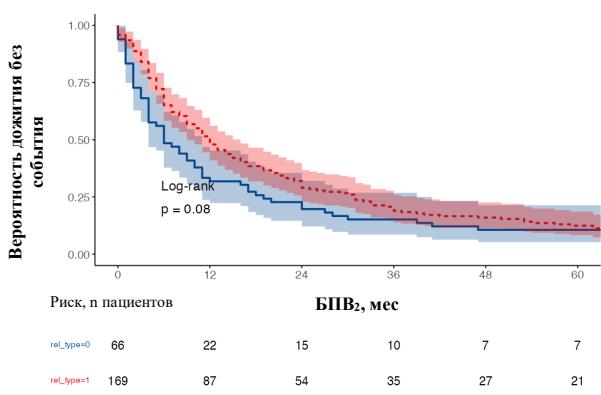
Примечания:

0-терапия проводилась; медиана – 53,0 мес [ДИ95%: 47,0; 67,0];

1- отсутствие терапии; медиана – 14,0 мес [ДИ95%: 9,0; 18,0];  $p<0,001$

**Рисунок 51 - Показатели общей выживаемости в исследуемой когорте**

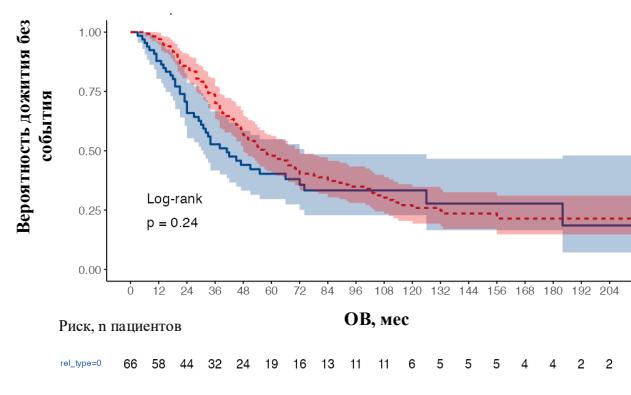
Следует отметить, что статистически значимых отличий в показателях БПВ<sub>2</sub> и ОВ у пациентов с рефрактерным течением и истинно рецидивами МБ выявлено не было (рисунки 52а, 52б), в связи с чем дальнейшая оценка прогностических факторов выполнялась для всей исследуемой группы в целом.



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 52а – Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте**



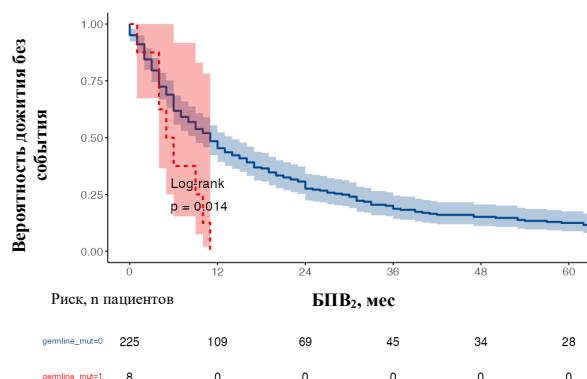
0-рефрактерное течение; медиана – 41,0 мес [ДИ95%: 31,0; 74,0];

1- рецидив; медиана – 57,0 мес [ДИ95%: 48,0; 72,0];  $p=0,24$

**Рисунок 52б – Показатели общей выживаемости (OB) в исследуемой когорте**

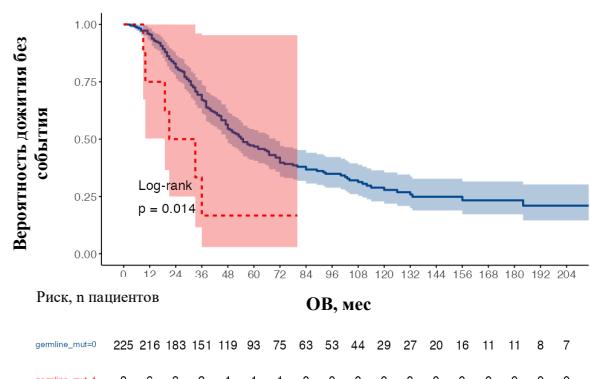
В ходе исследования детально выполнен анализ факторов, влияющих на исходы заболевания у пациентов, получавших противоопухолевую терапию второй и последующих линий. При этом таковые были разделены на ассоциированные с клиническими особенностями ребенка (возраст, пол, наличие герминальных мутаций, определяющих конкретный вариант 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.

Одним из высоко значимых факторов в отношении сроков прогрессирования или рецидива заболевания после завершения первой линии противоопухолевой терапии являлось наличие любого из вариантов СПОЗ, который был проанализирован для когорты, получавших вторую и последующие линии терапии как в отношении БПВ<sub>2</sub>, так и ОВ (рисунки 53а, 53б). Полученные результаты указывают на сохранение их неблагоприятного влияния ( $p=0,014$ ).



1-есть: медиана – 5,5 мес [ДИ95%: 4,0; НА]  
2- нет: медиана – 11,0 мес [ДИ95%: 9,0; 14,0]  
 $p=0,014$

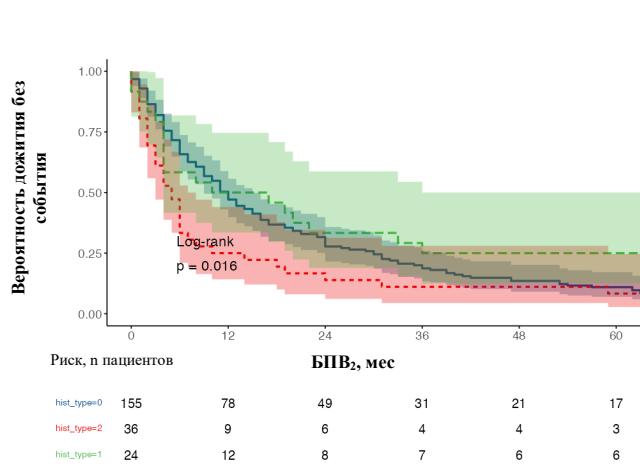
**Рисунок 53а – Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в зависимости от наличия синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПОЗ)**



1-есть: медиана – 27,0мес [ДИ95%: 19,0; НА];  
2-нет: медиана – 48,0 мес [ДИ95%: 40,0; 55,0];  
 $p=0,014$

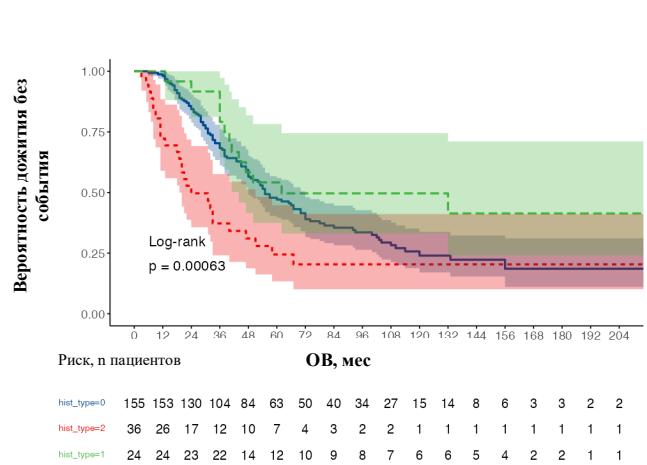
**Рисунок 53б – Сравнение показателей общей выживаемости (ОВ) в зависимости от наличия синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПОЗ)**

Демографические характеристики пациентов на момент диагностики прогрессирования или рецидива МБ не оказывали влияния на результаты лечения, что подтверждалось отсутствием статистически значимых различий в показателях выживаемости в зависимости от пола и возрастной категории пациента (таблица 47). На рисунках 54-57 и в таблице 47 представлены показатели БПВ<sub>2</sub> и ОВ в зависимости от особенностей МБ, включая такие факторы как гистологический вариант, молекулярная группа, наличие соматических мутаций.



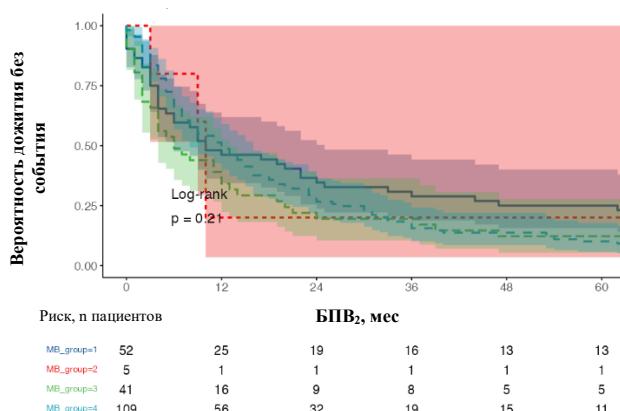
0-СМВ (классическая МБ); медиана – 12,0мес [ДИ95%: 10,0; 16,0];  
 1-DMB/MBEN (МБ десмопластическая/ с экстенсивной нодулярностью); медиана – 13,5мес [ДИ95%: 4,0; 36,0];  
 2- анапластическая МБ; медиана – 5,0мес [ДИ95%: 3,0; 7,0]; **p=0,016**

**Рисунок 54а** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте в зависимости от гистологического варианта опухоли



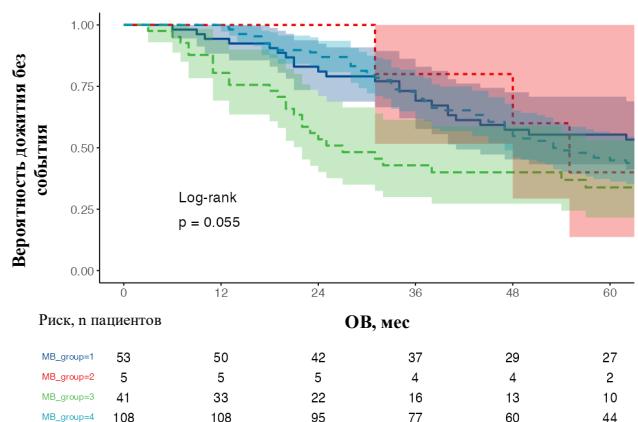
0-СМВ (классическая МБ); медиана – 55,0мес (ДИ95%: 48,0-72,0);  
 1-DMB/MBEN (МБ десмопластическая/ с экстенсивной нодулярностью); медиана – 62,0мес (ДИ95%: 44,0-NA);  
 2-анапластическая МБ; медиана – 24,0мес (ДИ95%: 19,0-51,0); **p =0,00063**

**Рисунок 54б** - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от гистологического варианта опухоли



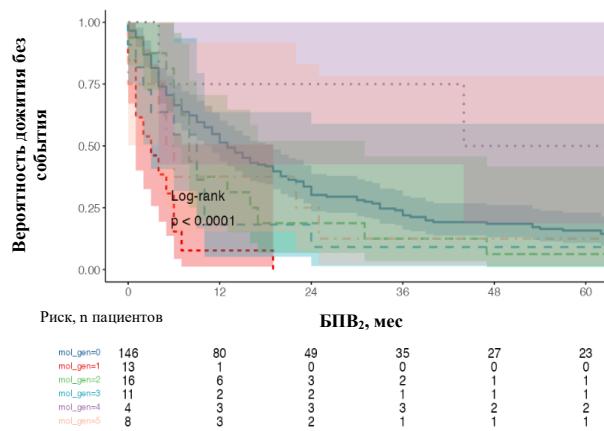
**1-МБ<sub>SHH</sub>:** медиана – 10,0мес [ДИ95%: 6,0; 22,0]; **2- МБ<sub>WNT</sub>:** медиана – 10,0мес [ДИ95%: 9,0; NA]; **3- МБГр3:** медиана – 6,0мес [ДИ95%: 4,0; 13,0]; **4 – МБГр4:** медиана – 11,0мес [ДИ95%: 8,0; 15,0]; *p=0,21*

**Рисунок 55а - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте в зависимости от молекулярной группы медуллобластомы**



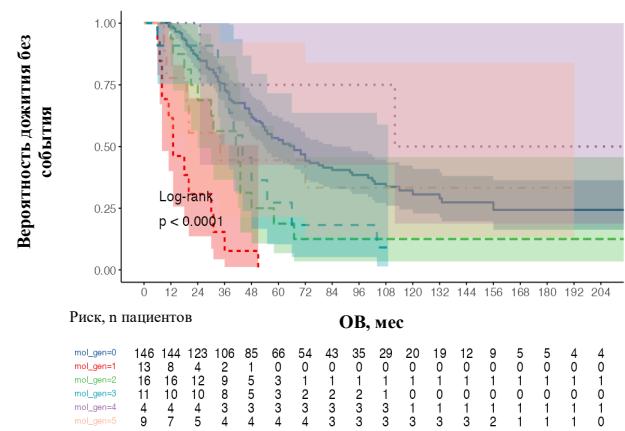
**1- МБ<sub>SHH</sub>:** медиана – 72,0мес [ДИ95%: 41,0; NA]; **2- МБ<sub>WNT</sub>:** медиана – 55,0мес [ДИ95%: 48,0; NA]; **3- МБГр3:** медиана – 27,0мес [ДИ95%: 22,0; 67,0]; **4 – МБГр4:** медиана – 53,0мес [ДИ95%: 47,0; 72,0]; *p=0,055*

**Рисунок 55б - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от в зависимости от молекулярной группы медуллобластомы**



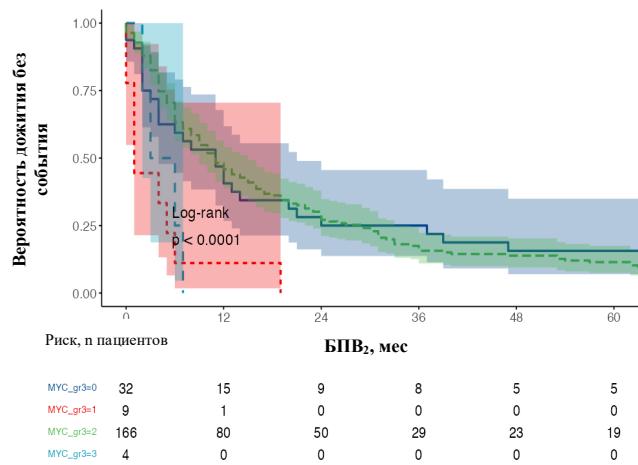
**0-отсутствие:** медиана – 13,0мес (ДИ95%: 11,0-19,0); **1- MYC:** медиана – 3,0мес [ДИ95%: 1,0; NA]; **2-MYCN:** медиана – 8,0мес [ДИ95%: 6,0; 31,0]; **2-TP53:** медиана – 9,0мес [ДИ95%: 3,0; NA]; **4-iso17q:** медиана – 77,5мес [ДИ95%: 4,0; NA]; **5-комбинированные альтерации:** медиана – 5,5мес [ДИ95%: 4,0]; NA; *p <0,0001*

**Рисунок 56а - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте в зависимости от наличия молекулярно-генетических альтераций**



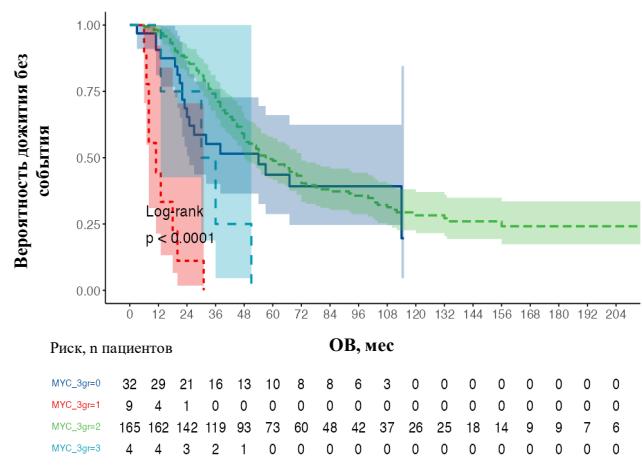
**0-отсутствие:** медиана – 67,0мес [ДИ95%: 54,0; 84,0]; **1- MYC:** медиана – 13,0мес [ДИ95%: 8,0; NA]; **2- MYCN:** медиана – 41,5мес [ДИ95%: 24,0; 67,0]; **3 – TP53:** медиана – 44,0мес [ДИ95%: 38,0; NA]; **4-iso17q:** медиана – 112,0мес [ДИ95%: 25,0; NA]; **5-комбинированные альтерации:** медиана – 34,0мес [ДИ95%: 19,0; NA]; *p<0,0001*

**Рисунок 56б - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от наличия молекулярно-генетических альтераций**



**0-МБГр3:** медиана – 11,0мес [ДИ95%: 4,0;21,0]; **1- MYC+ МБГр3:** медиана – 1,0мес [ДИ95%: 1,0; NA]; **2- отсутствие MYC, не МБГр3:** медиана – 11,0мес [ДИ95%: 9,0; 15,0]; **3 – MYC, не МБГр3:** медиана – 4,5мес [ДИ95%: 2,0; NA]; **p<0,0001**

**Рисунок 57а** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ₂) в исследуемой когорте в зависимости от сочетания *MYC* и группы 3

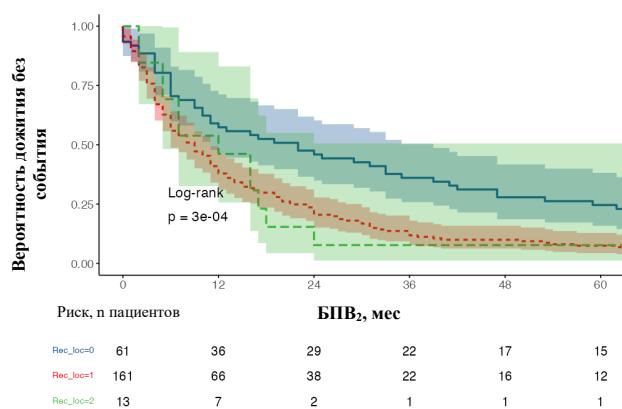


**0-МБГр3:** медиана – 54,0мес [ДИ95%: 25,0; NA]; **1- MYC+ МБГр3:** медиана – 11,0мес [ДИ95%: 8,0; NA]; **2- отсутствие MYC, не МБГр3:** медиана – 58,0мес [ДИ95%: 48,0; 72,0]; **3 – MYC, не МБГр3:** медиана – 33,0мес [ДИ95%: 13,0; NA]; **p<0,0001**

**Рисунок 57б** - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от сочетания *MYC* и группы 3

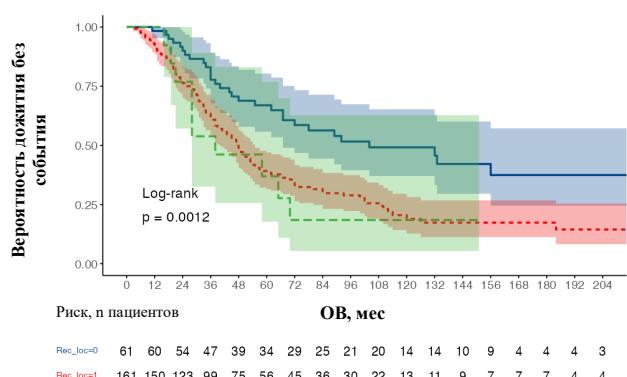
Статистически значимыми факторами, ассоциированными с особенностями опухоли и оказавшими влияние на показатели БПВ<sub>2</sub> и ОВ в исследуемой когорте были гистологический вариант (наиболее неблагоприятный – анапластический,  $p=0,016$ ) и наличие амплификации гена *MYC*, при этом случаи сочетания таковой с МБГр3 имели наиболее неблагоприятный исход (рисунки 57а и 57б).

Помимо вышеперечисленных факторов, исходы лечения р/р МБ зависели от распространения заболевания, при этом закономерно наиболее неблагоприятное течение имело место в случаях диссеминированного поражения или комбинации локального и метастатического прогрессирования/ рецидива. На рисунках 58а и 58б представлены кривые БПВ<sub>2</sub> и ОВ.



**0-локальный:** медиана – 22,0мес [ДИ95%: 11,0; 39,0];  
**диссеминированный:** медиана – 9,0мес [ДИ95%: 6,0; 11,0)];  
**2- комбинированный:** медиана – 12,0 мес [ДИ95%: 5,0; NA];  $p=3 \cdot 10^{-4}$

**Рисунок 58а** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте в зависимости от локализации рецидива



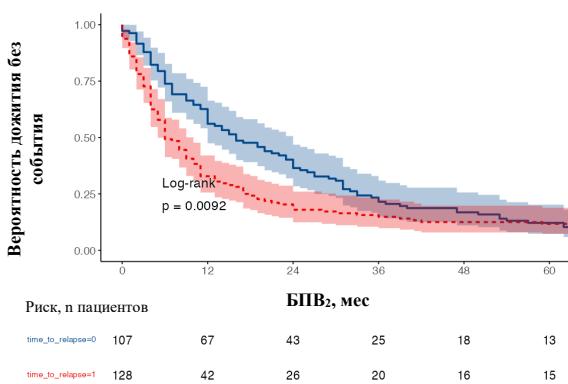
**0-локальный:** медиана – 104,0мес [ДИ95%: 67,0; NA];  
**1-диссеминированный:** медиана – 47,0мес [ДИ95%: 40,0; 55,0)];  
**2- комбинированный:** медиана – 38,0 мес [ДИ95%: 28,0; NA];  $p=0,0012$

**Рисунок 58б** - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от локализации рецидива

Следует подчеркнуть, что несмотря на инициально высокие риски неблагоприятного исхода в случаях диссеминированного опухолевого поражения, около 7 % пациентов достигли 5-ти летней БПВ<sub>2</sub> и порядка 40% ОВ (таблица 47).

Результаты лечения в исследуемой когорте ( $n=235$ ) в зависимости от сроков развития прогрессирования/ рецидива МБ после завершения первой линии терапии представлены на рисунках 59а и 59б. Поздний рецидив/ прогрессирование (>18 мес) МБ статистически значимо ассоциированы с увеличением показателей БПВ<sub>2</sub> и ОВ.

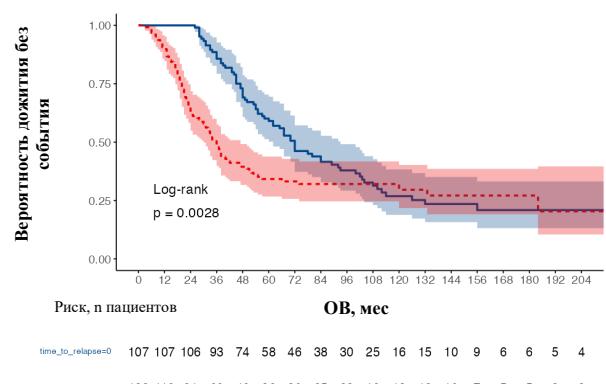
Ниже представлены и результаты статистического анализа эффективности противоопухолевой терапии второй и последующих линий при р/р МБ, включая хирургическое лечение (рисунки 60-61а,б), различные режимы ХТ, в том числе локальную, метрономную и интенсивную (с применением ВДХТ) ПХТ (рисунки 62а,б; 62а,б) и ЛТ (рисунки 63а,б; 63а,б). Показатели БПВ2 и ОВ в отношении всех перечисленных факторов отражены в таблице 47.



**0- > 18 мес:** медиана – 16,0мес [ДИ95%: 12,0; 24,0);

**1- <18 мес:** медиана – 6,0мес [ДИ95%: 5,0; 10,0]; *p=0,0092*

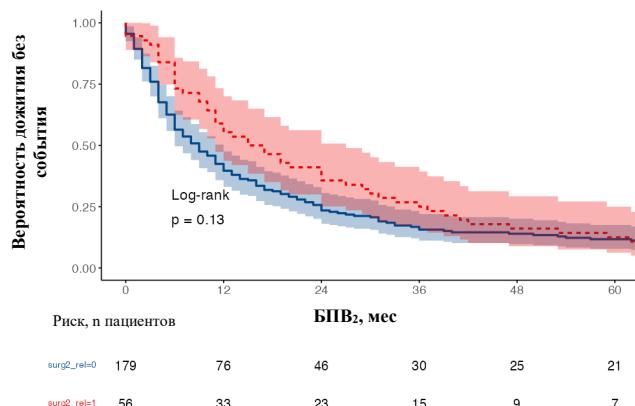
**Рисунок 59а** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте в зависимости от сроков развития прогрессирования/ рецидива после первой линии терапии



**0- > 18 мес:** медиана – 72,0мес [ДИ95%: 62,0; 93,0);

**1- <18 мес:** медиана – 36,0мес [ДИ95%: 30,0; 47,0]; *p=0,0028*

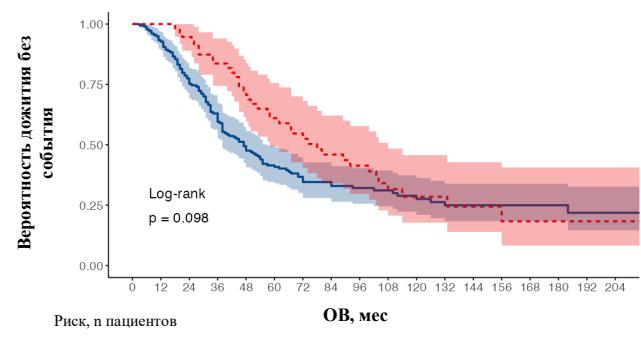
**Рисунок 59б** - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от сроков развития прогрессирования/ рецидива после первой линии терапии



**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 60а** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте в зависимости от проведения повторного хирургического лечения

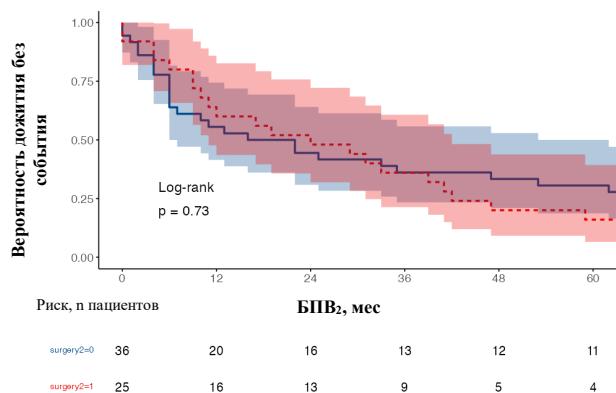


**0-не выполнялось:** медиана – 47,0 мес [ДИ95%: 38,0; 57,0];

**1- выполнялось:** медиана – 78,0мес [ДИ95%: 58,0; 108,0]; *p=0,098*

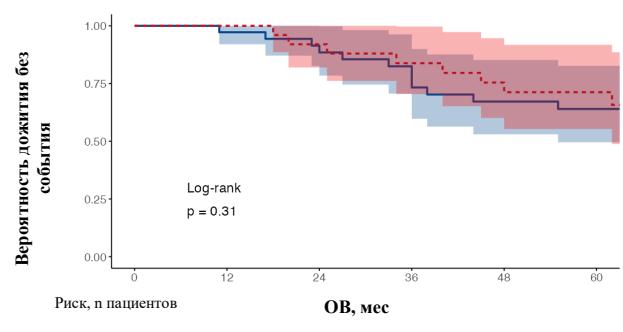
**Рисунок 60б** - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от проведения повторного хирургического лечения

В первую очередь выполнен анализ влияния повторного хирургического вмешательства на результаты выживаемости всей исследуемой когорты, однако статистически значимой разницы в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ выявлено не было (рисунки 60 а,б). Таковая отсутствовала и в зависимости от объема операции (таблица 47). Была предположена возможная значимость оперативного вмешательства только для локальных форм прогрессирования и рецидивов МБ (n=61), тем не менее полученные результаты продемонстрировали ее отсутствие и для этой когорты пациентов (рисунки 61а, 61б). Медиана БПВ<sub>2</sub> для случаев с применением повторной операции и без таковой составили 19 мес [6,0; 53,0] и 24 мес [11,0; 42,0] соответственно ( $p=0,73$ ). Также и объем операции не имел влияния на исходы болезни. Медианы БПВ<sub>2</sub> для случаев тотального и частичного удаления опухоли составили 21,5 мес [10,0; 47,0] и 39,0 мес [11,0; NA] соответственно ( $p=0,92$ ).



**0-не выполнялось:** медиана – 19,0 мес [ДИ95%: 6,0; 53,0]; **1- выполнялось:** медиана – 24,0 мес [ДИ95%: 11,0; 42,0];  $p=0,73$

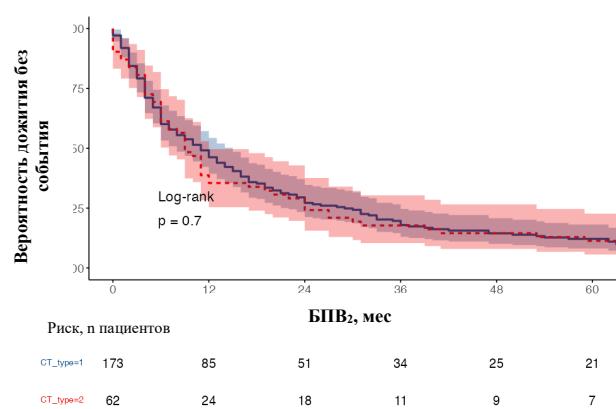
**Рисунок 61а - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте в зависимости от проведения повторного хирургического лечения у пациентов с локальным рецидивом медуллобластомы**



**0-не выполнялось:** медиана – NA мес [ДИ95%: 55,0; NA]; **1- выполнялось:** медиана – 89,0 мес [ДИ95%: 62,0; NA];  $p=0,32$

**Рисунок 61б - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от проведения повторного хирургического лечения у пациентов с локальным рецидивом медуллобластомы**

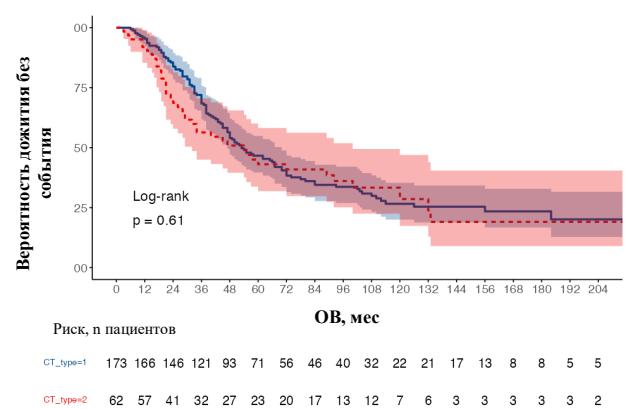
Для оценки эффективности ХТ второй линии, используемые режимы инициально были разделены на 2 группы – интенсивные, включающие стандартную ХТ и ВДХТ с последующей аутоТГСК, а также метрономные режимы (в частности «МЕММАТ»), определяемые как комбинированную низкодозную ХТ в комбинации с блокаторами неоангиогенеза. Полученные результаты (рисунки 62а,б) демонстрируют отсутствие статистически значимых различий применяемых схем ПХТ в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ, что в первую очередь определяет нецелесообразность интенсификации объема терапии у пациентов с р/р МБ.



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

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

**Рисунок 62а** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в исследуемой когорте в зависимости от объема химиотерапии второй линии

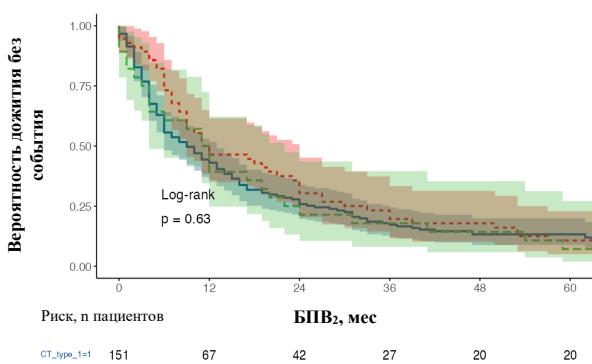


**1-интенсивные режимы:** медиана – 53,0мес [ДИ95%: 47,0; 70,0];

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

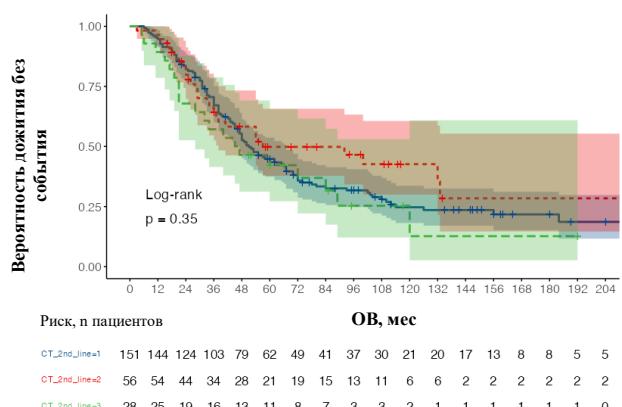
**Рисунок 62б** - Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследуемой когорте в зависимости от объема химиотерапии второй линии

Наиболее часто используемыми режимами противорецидивной ХТ были комбинация карбоплатина и этопозида (стандартная по интенсивности ХТ) и схема МЕММАТ, относящаяся к метрономному режиму сочетанного назначения противоопухолевых агентов в комбинациях. На рисунках 63 а,б представлен сравнительный анализ их эффективности без статистически значимых отличий.



**1-карбо/этопозид:** медиана – 9,0мес [ДИ95%: 6,0; 13,0];  
**2- МЕММАТ:** медиана – 17,5мес [ДИ95%: 9,0; 24,0];  
**3- другие:** медиана – 11,5 мес [ДИ95%: 4,0-22,0];  $p=0,63$

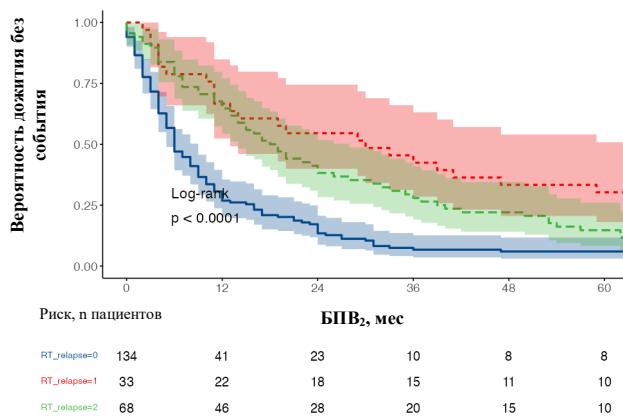
**Рисунок 63а - Сравнение эффективности наиболее часто используемых режимов химиотерапии в исследуемой когорте в качестве второй линии в отношении выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>)**



**1-карбо/этопозид:** медиана – 51,0мес [ДИ95%: 47,0; 67,0];  
**2- МЕММАТ:** медиана – 57,0мес [ДИ95%: 38,0; NA];  
**3- другие:** медиана – 46,0 мес [ДИ95%: 28,0; NA];  $p=0,35$

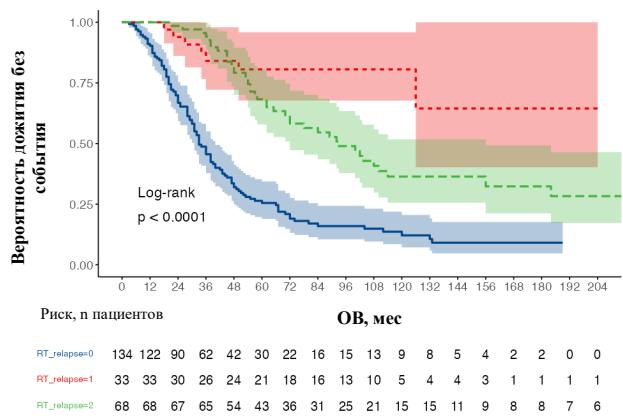
**Рисунок 63б - Сравнение эффективности наиболее часто используемых режимов химиотерапии в исследуемой когорте в качестве второй линии в отношении общей выживаемости (OB)**

Определяющую роль в лечении МБ играет ЛТ, что было продемонстрировано в отношении рисков и сроков развития прогрессирования и рецидивов. В данном разделе проанализирована значимость ЛТ для второй линии противоопухолевого лечения и ее эффективность в зависимости от объема облучения у пациентов с р/р МБ (рисунки 64 а,б; 65а,б).



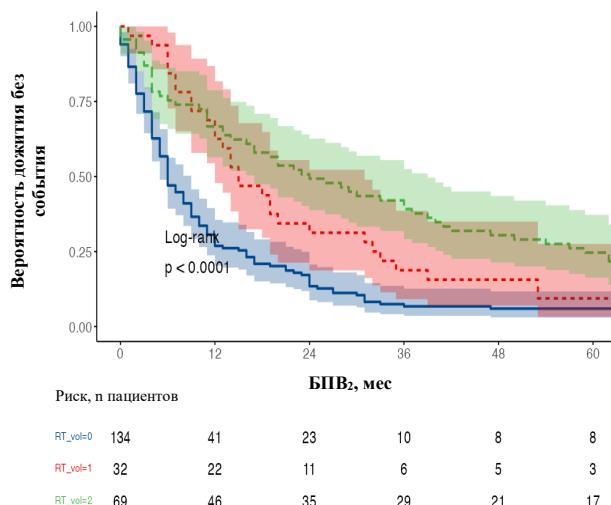
**0-не проводилась:** медиана – 6,0мес [ДИ95%: 5,0; 9,0]; **2- первичная для пациента:** медиана – 30,0 мес [ДИ95%: 14,0; 28,0]; **3 - повторная для пациента:** медиана – 18,5мес [ДИ95%: 14,0; 28,0];  $p <0,0001$

**Рисунок 64а** – Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в зависимости от типа лучевой терапии во второй линии



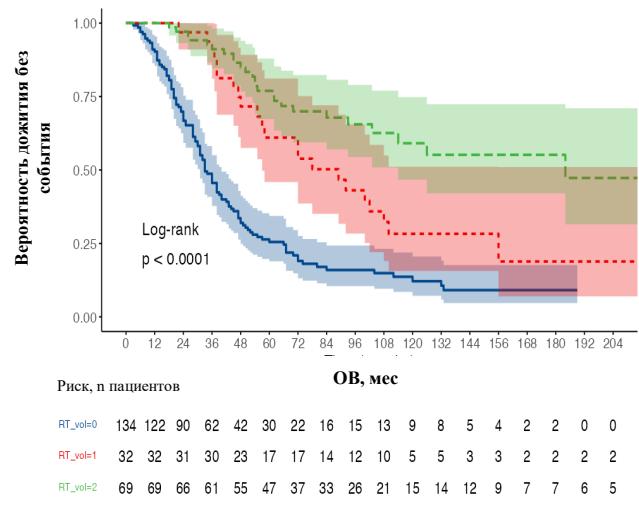
**0-не проводилась:** медиана – 33,0мес [ДИ95%: 31,0; 40,0]; **2- первичная для пациента:** медиана – NA мес [ДИ95%: 126,0; NA]; **3 - повторная для пациента:** медиана – 93,0 мес [ДИ95%: 72,0; 156,0]; ;  $p <0,0001$

**Рисунок 64б-** Сравнение показателей общей выживаемости в зависимости от типа лучевой терапии во второй линии



**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];  $p <0,0001$

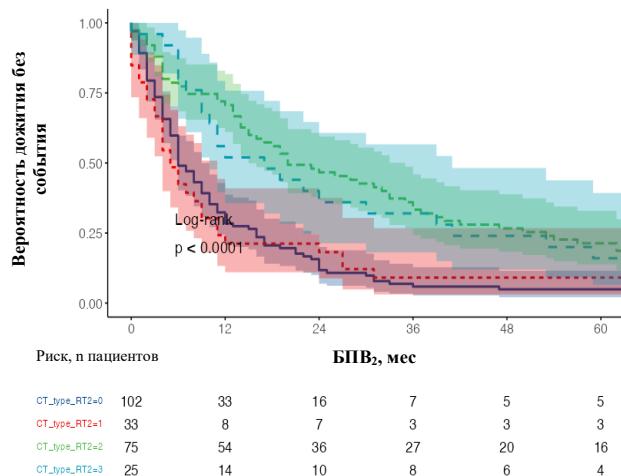
**Рисунок 65а** - Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в зависимости от объема лучевой терапии во второй линии терапии



**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 65б-** Сравнение показателей общей выживаемости (OB) в зависимости от объема лучевой терапии во второй линии терапии

Учитывая полученные данные о крайне высокой значимости метода ЛТ в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ у пациентов с р/р МБ во 2ой линии терапии, дополнительно была выполнена оценка его эффективности путем сопряжения с объемом ХТ (интенсивная или МХТ), полученные данные представлены на рисунках 66а,б.

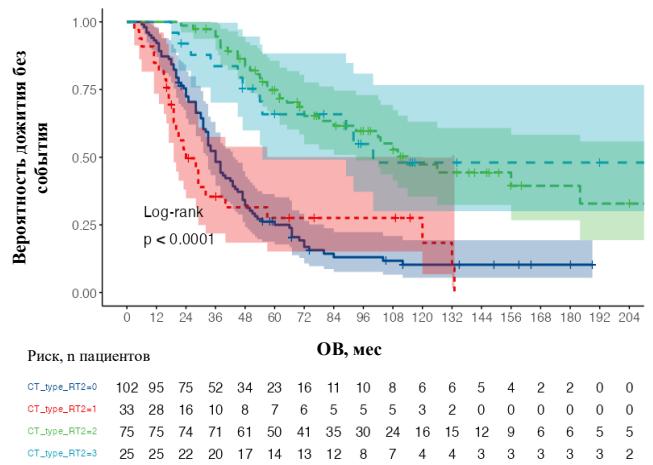


**0- интенсив ХТ, без ЛТ:** медиана – 6,0мес [ДИ95%: 6,0; 9,0]; **1- МХТ, без ЛТ:** медиана – 5,0мес [ДИ95%: 4,0;11,0]; **2- интенсив ХТ +ЛТ:** медиана – 20,0 мес [ДИ95%: 15,0; 35,0]; **3- МХТ+ЛТ:** медиана – 17,0мес [ДИ95%: 10,0;41,0]

#### Попарное сравнение:

Сравниваемые группы		p
МХТ, ЛТ-	интенсив, ЛТ-	0,984
интенсив, ЛТ+	интенсив, ЛТ-	<0,001
интенсив, ЛТ+	MХТ, ЛТ-	0,005
MХТ, ЛТ+	интенсив, ЛТ-	0,023
MХТ, ЛТ+	MХТ, ЛТ-	0,100
MХТ, ЛТ+	интенсив, ЛТ+	0,984

**Рисунок 66а-**Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в зависимости от сочетанного применения лучевой терапии с различными по интенсивности режимами химиотерапии



**0- интенсив ХТ, без ЛТ:** медиана – 36,0мес [ДИ95%: 33,0;44,0]; **1- МХТ, без ЛТ:** медиана – 24,0мес [ДИ95%: 19,0; 120,0]; **2- интенсив ХТ +ЛТ:** медиана – 114,0 мес [ДИ95%: 93,0; NA]; **3- МХТ+ЛТ:** медиана – 100,0мес [ДИ95%: 55,0; NA]

#### Попарное сравнение:

Сравниваемые группы		p
MХТ, ЛТ-	интенсив, ЛТ-	1,000
интенсив, ЛТ+	интенсив, ЛТ-	<0,001
интенсив, ЛТ+	MХТ, ЛТ-	<0,001
MХТ, ЛТ+	интенсив, ЛТ-	<0,01
MХТ, ЛТ+	MХТ, ЛТ-	0,002
MХТ, ЛТ+	интенсив, ЛТ+	1,000

**Рисунок 66б-** Сравнение показателей общей выживаемости (ОВ) в зависимости от сочетанного применения лучевой терапии с различными по интенсивности режимами химиотерапии

На рисунках 66а и 66б видно, что статистическая значимость как в отношении БПВ<sub>2</sub>, так и ОВ определяется только включением ЛТ в схему лечения МБ и не зависит от выбранного режима ХТ. Тем самым становится очевидно, что выбор схемы ХТ должен прежде всего определяться ее переносимостью, риском ассоциированных осложнений и возможностью своевременного применения ЛТ.

Также были выполнена сравнительная оценка рисков для конкретных режимов ХТ (таблица 46), применяемых у пациентов с р/р формами МБ. Комбинированная ХТ включала применение различных схем (карбоплатин/этопозид, МЕММАТ, метрономных режимов ХТ, ТОТЕМ/TEMIRI, ТВ) в альтернирующем режиме. Количество курсов варьировало от 4 до 24 (медиана - 8).

**Таблица 46-** Сравнительная оценка рисков для выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) и общей выживаемости (ОВ) различных режимов противорецидивной химиотерапии, используемых в качестве второй линии в исследуемой когорте больных (n=235)

Режим ХТ	N пациентов	Медиана выживаемости (мес), [95%-ДИ]	Однофакторный анализ (регрессия Кокса) HR [95% ДИ]; p	Многофакторный анализ (регрессия Кокса) HR [95% ДИ]; p
ХТ не проводилась	35	- ОВ: 14,0 [9,0; 18,0]	-	-
Карбо/ВП	151	БПВ <sub>2</sub> : 11,0 [7,0;12,0] ОВ: 53,0 [47,0;70,0]	0,95 [0,71;1,27]; 0,75 0,92 [0,65;1,32]; 0,67	-
TOTEM/TEMIRI	8	БПВ <sub>2</sub> : 16,0 [12,0; NA] ОВ: 72,0 [60,0; NA]	0,93 [0,46; 1,88]; 0,83 0,69 [0,26; 1,88]; 0,47	-
MXT	35	БПВ <sub>2</sub> : 9,0 [7,0; 24,0] ОВ: 67,0 [34,0; NA]	0,95 [0,66;1,37]; 0,79 0,89 [0,57;1,39]; 0,70	-
MEMMAT	56	БПВ <sub>2</sub> : 20,5 [12,0; 36,0] ОВ: 132,0 [38,0; NA]	0,77 [0,52; 1,14]; 0,19 0,68 [0,39; 1,20]; 0,18	-
ВДХТ	34	БПВ <sub>2</sub> : 12,0 [8,0; 13,0] ОВ: 70,0 [55,0; NA]	0,84 [0,59; 1,22]; 0,36 0,69 [0,44; 1,08]; 0,10	-

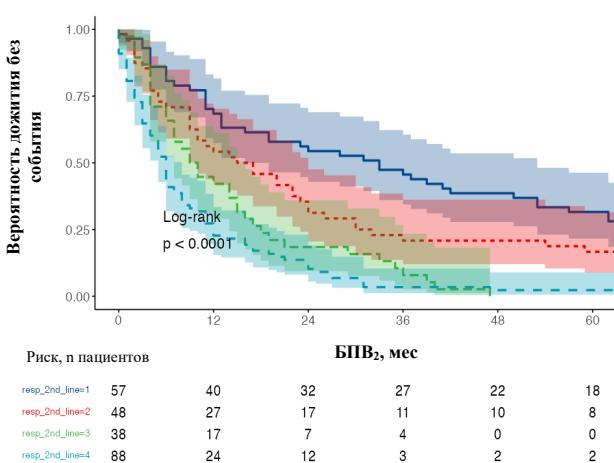
*Продолжение таблицы 46*

Локальная ХТ	77	БПВ <sub>2</sub> : 11,0 [7,0; 18,0] ОВ: 62,0 [47,0; 93,0]	1,11 [0,84; 1,46]; 0,46 0,86 [0,61; 1,21]; 0,39	-
Комбина ция режимов	54	БПВ <sub>2</sub> : 19,5 [15,0: 31,0] ОВ: 78,0 [65,0; NA]	<b>0,74 [0,55-1,01]; 0,05</b> <b>0,60 [0,40; 0,90];</b> <b>0,014</b>	0,95 (0,69-1,32); 0,77 0,90 (0,59-1,38); p=0,63
Лучевая терапия	101	БПВ <sub>2</sub> : 20,0 [15,0; 31,0] ОВ: 110,0 [92,0; NA]	<b>0,48 [0,37; 0,63];</b> <b>&lt;0,001</b> <b>0,27 [0,19; 0,39];</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>0,49 (0,37-0,65);</b> <b>p&lt;0,001</b> <b>0,28 (0,20-0,40);</b> <b>p&lt;0,001</b>

По результатам однопараметрического анализа данных, статистически значимыми прогностически благоприятными факторами для БПВ<sub>2</sub> и ОВ в исследуемой когорте выступили использование комбинации режимов ХТ, без включения ВДХТ, и ЛТ. Единственным фактором, продемонстрировавшим статистическую значимость для БПВ<sub>2</sub> и ОВ в многопараметрическом анализе была ЛТ (таблица 46).

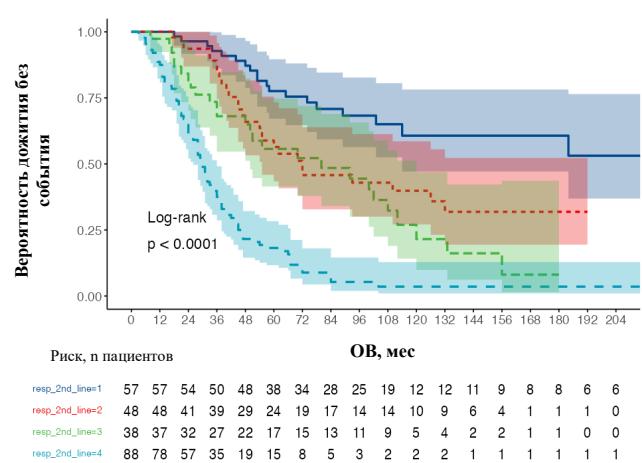
Для исследуемой когорты пациентов также был выполнен анализ исходов в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ в зависимости от достигнутого ответа вторую линию терапии (рисунки 67а, б).

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом влиянии достигнутой глубины ответа на показатели БПВ<sub>2</sub> и ОВ, при этом ожидаемо ПО и ЧО являются предикторами благоприятного прогноза у пациентов с р/р МБ. Детальные данные по показателям выживаемости в зависимости представлены в таблице 47.



**1-ПО:** медиана – 33,0мес [ДИ95%: 16,0; 63,0];  
**2- ЧО:** медиана – 16,0мес [ДИ95%: 10,0; 24,0];  
**3- СБ:** медиана – 9,50 мес [ДИ95%: 7,0; 16,0];  
**4- ПБ:** медиана – 6,0мес [ДИ95%: 5,0-8,0];  
**p <0,0001**

**Рисунок 67а-** Сравнение показателей выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) в зависимости от достигнутого ответа на вторую линию терапии

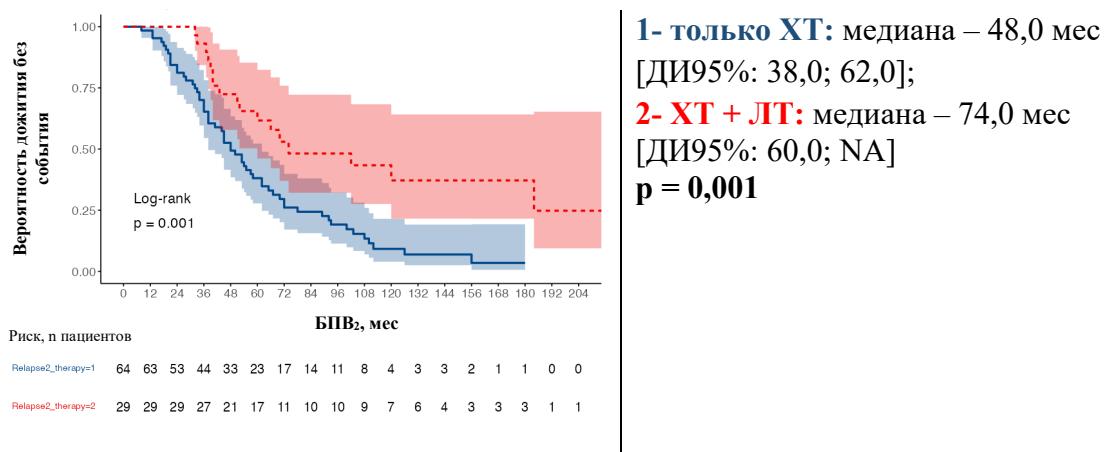


**1-ПО:** медиана – НА [ДИ95%: 114,0; НА];  
**2- ЧО:** медиана – 72,0мес [ДИ95%: 55,0; НА];  
**3- СБ:** медиана – 80,0 мес [ДИ95%: 50,0; 120,0];  
**4- ПБ:** медиана – 30,0мес [ДИ95%: 26,0-36,0];  
**p <0,0001**

**Рисунок 67б-** Сравнение показателей общей выживаемости (ОВ) в зависимости от достигнутого ответа на вторую линию терапии

Для пациентов (n=95), не достигших ответа на фоне второй линии противоопухолевого лечения или развивших третий и последующие рецидивы МБ, в случаях отсутствия противопоказаний, проводилась терапия третьей и последующих линий с включением ХТ и/или ЛТ. Ввиду разнородности используемых режимов лечения, малочисленности групп для сравнительного анализа, оценка эффективности была выполнена для всей исследуемой когорты в целом отношении ОВ (рисунок 68).

В соответствии с представленными данными продолжение противоопухолевой терапии с использование комбинированной химиолучевой терапии статистически значимо влияет на продолжительность жизни пациентов (*p* <0,001). Помимо вышеуказанных методов проанализирована эффективность применения оперативного вмешательства и опции таргетной терапии, не продемонстрировавшие эффективности (таблица 47).



**Рисунок 68** - Сравнение показателей общей выживаемости (OB) в зависимости от применения третьей/ последующих линий терапии

Результаты одно- и многопараметрического анализа факторов, коррелирующих с показателями выживаемости при использовании противорецидивной терапии у пациентов с р/р формами МБ отражены в таблице 48. Статистически значимые риски неблагоприятного исхода (БПВ<sub>2</sub> и ОВ) МБ у пациентов, получавших противорецидивную терапию, были ассоциированы с ранними сроками развития прогрессирования/ рецидива, наличием СПОЗ, анапластическим вариантом МБ и наличием амплификации *MYC*. ЛТ, проводимая в первой линии, также имела статистически значимый негативный эффект. Основным фактором благоприятного влияния на исходы МБ в исследуемой когорте являлось использование ЛТ в объеме КСО, в том числе и повторной. Глубина ответа на противорецидивную терапию второй линии улучшала БПВ<sub>2</sub> и ОВ. Применение третьей и последующих линий ХТ при отсутствии соматических противопоказаний существенно улучшало прогноз, при этом оперативное лечение и применение таргетной терапии не повлияло на исходы (рисунок 65, таблица 47).

**Таблица 47** - Показатели выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) и общей выживаемости (ОВ) всей исследуемой когорты пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой в зависимости от клинических характеристик пациента, опухоли, объема проведенной терапии второй и последующих линий

Характеристика группы; значение <i>p</i>	Подгруппа	1-летняя БПВ <sub>2</sub>	3-летняя БПВ <sub>2</sub>	5ти-летняя БПВ <sub>2</sub>	1-летняя ОВ	3х-летняя ОВ	5ти-летняя ОВ
<b>Вся исследуемая группа</b> (БПВ <sub>2</sub> , n=235; ОВ, n=235)		43,4 [37,5; 50,2]	17,9 [13,6; 23,5]	11,9 [8,4; 16,9]	94,5 [91,6; 97,4]	65,3 [59,4; 71,7]	45,6 [39,5; 52,7]
<b>Клинические характеристики</b>							
<b>Возраст (n=227)</b> БПВ <sub>2</sub> , p=0,15 ОВ, p=0,2	<4 лет	55,2 [39,7; 76,6]	31,0 [18,0; 53,4]	24,1 [12,7; 46,0]	86,2 [74,5; 99,7]	61,6 [46,0; 82,3]	54,1 [38,4; 76,1]
	4-16 лет	39,4 [32,8; 47,4]	14,3 [9,9; 20,5]	9,1 [5,7; 14,6]	94,9 [91,6; 98,2]	64,3 [57,5; 71,9]	42,6 [35,7; 50,9]
	>16 лет	56,5 [39,5; 80,9]	21,7 [10,0; 47,2]	8,7 [2,3; 32,7]	100 [100,0; 100,0]	78,3 [63,1; 97,1]	56,5 [39,5; 80,9]
<b>Пол (n=235)</b> БПВ <sub>2</sub> , p=0,84 ОВ, p=0,38	мальчики	44,4 [37,2; 53,1]	19,6 [14,2; 27,0]	11,1 [7,1; 17,4]	96,7 [94,0; 99,6]	70,7 [63,7; 78,4]	48,4 [40,9; 57,2]
	девочки	41,5 [32,1; 53,6]	14,6 [8,7; 24,7]	13,4 [7,7; 23,2]	90,2 [84,0; 96,9]	55,2 [45,3; 67,3]	40,7 [31,1; 53,2]
<b>Герминальные мутации (n=233)</b> ОВ, p=0,014	да	-	-	-	75,0 [50,3; 100,0]	16,7 [2,9; 95,3]	16,7 [2,9; 95,3]
	нет	-	-	-	95,6 [92,9; 98,3]	67,0 [61,1; 73,5]	46,7 [40,5; 53,9]
<b>Тип течения МБ (n=235)</b> БПВ <sub>2</sub> , p=0,0092 ОВ, p=0,13	рефрактерная МБ	32,8 [25,6; 42,0]	14,8 [9,8; 22,5]	11,7 [7,3; 18,9]	89,8 [84,8; 95,2]	47,9 [39,8; 57,5]	34,2 [26,7; 43,8]
	рецидив	56,1 [47,4; 66,3]	21,5 [15,0; 30,9]	11,7 [7,3; 18,9]	100,0 [100,0; 100,0]	85,7 [79,3; 92,7]	59,1 [50,2; 69,4]

Продолжение таблицы 47

<b>Гистологический вариант МБ (n=215)</b> <b>БПВ<sub>2</sub>, p=0,016</b> <b>ОВ, p&lt;0,0001</b>	CMB	47,1 [39,9; 55,6]	18,7 [13,5; 26,0]	11,0 [7,0; 17,2]	98,1 [95,9; 100,0]	68,3 [61,3; 76,1]	47,1 [39,6; 56,0]
	DMB/ MBEN	50,0 [33,5; 74,6]	25,0 [12,5; 50,0]	25,0 [12,5; 50,0]	100,0 [100,0; 100,0]	79,2 [64,5; 97,2]	54,2 [37,5; 78,3]
	AMB	25,0 [14,2; 44,0]	11,1 [4,4; 28,0]	8,3 [2,8; 24,6]	72,2 [59,0; 88,4]	37,3 [24,1; 57,6]	24,4 [13,4; 44,7]
<b>Молекулярная группа МБ</b> БПВ <sub>2</sub> , n=207; p=0,21 ОВ, n=241; <b>p=0,028</b>	WNT	20,0 [3,5; 100,0]	20,0 [3,5; 100,0]	20,0 [3,5; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	80,0 [51,6; 100,0]	40,0 [13,7; 100,0]
	SHH	41,5 [30,2; 57,1]	20,8 [12,3; 35,1]	18,9 [10,8; 33,0]	94,3 [88,3; 100,0]	69,2 [57,7; 83,0]	55,3 [43,3; 70,8]
	группа3	34,1 [22,3; 52,2]	19,5 [10,5; 36,3]	12,2 [5,4; 27,7]	80,5 [69,2; 93,6]	42,9 [29,9; 61,4]	33,9 [21,6; 53,0]
	группа4	47,2 [38,7; 57,6]	13,0 [8,0; 21,1]	7,4 [3,8; 14,4]	99,1 [97,3; 100,0]	70,0 [61,8; 79,2]	44,9 [36,3; 55,5]
<b>Генетические альтерации</b> БПВ <sub>2</sub> , n=199; <b>p&lt;0,00044</b> ОВ, n=219; <b>p&lt;0,0001</b>	нет	48,6 [41,2; 57,5]	18,5 [13,2; 26,0]	12,3 [8,0; 19,0]	98,6 [96,8; 100,0]	72,7 [65,7; 80,4]	52,7 [44,9; 61,7]
	MYC	7,7 [1,2-50,6]	-	-	61,5 [40,0; 94,6]	7,7 [1,2-50,6]	-
	MYC + Гр3	-	-	-	8,00 (7,00-18,00)	-	-
	MYCN	37,5 [19,9; 70,6]	12,5 [3,4; 45,7]	6,3 [0,9; 41,7]	93,8 [82,6; 100,0]	56,3 [36,5; 86,7]	18,8 [6,8; 52,0]
	TP53	27,3 [10,4; 72,6]	9,1 [1,4; 58,9]	9,1 [1,4; 58,9]	90,9 [75,4; 100,0]	72,7 [50,6; 100,0]	27,3 [10,4; 71,6]
	iso17q	50,0 [18,8; 100]	25,0 [4,6; 100]	25,0 [4,6; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	75,0 [42,6; 100,0]	75,0 [42,6; 100,0]
	комбинированные	33,3 [13,2; 84,0]	11,1 [1,8; 70,5]	11,1 [1,8; 70,5]	77,8 [54,9; 100,0]	44,4 [21,4; 92,3]	44,4 [21,4; 92,3]

Продолжение таблицы 47

<b>Локализация Рецидива (n=235) БПВ<sub>2</sub>, p=3•10<sup>-4</sup> ОВ, p=0,0012</b>	локальный	57,4 [46,2; 71,2]	36,1 [25,8; 50,4]	24,6 [15,8; 38,2]	98,4 [95,2; 100,0]	77,7 [67,7; 89,2]	66,9 [55,8; 80,3]
	метастатический	37,9 [31,1; 46,2]	11,8 [7,7; 18,0]	7,5 [4,3; 12,8]	92,5 [88,6; 96,7]	61,5 [54,4; 69,6]	38,5 [31,5; 47,0]
	комбинирован- ный	46,2 [25,7; 83,0]	7,7 [1,2; 50,6]	7,7 [1,2; 50,6]	100,0 [100,0; 100,0]	53,8 [32,6; 89,1]	36,9 [17,7; 76,8]
<b>Время до развития рецидива (n=235) БПВ<sub>2</sub>, p=0,0092 ОВ, p=0,0028</b>	<18 мес	32,8 [25,6; 42,0]	14,8 [9,8; 22,5]	11,7 [7,3; 18,9]	89,8 [84,8; 95,2]	47,9 [39,8; 57,5]	34,2 [26,7; 43,8]
	>18 мес	56,1 [47,4; 66,3]	21,5 [15,0; 30,9]	12,1 [7,3; 20,2]	100,0 [100,0; 100,0]	85,7 [79,3; 92,7]	59,1 [50,2; 69,4]
<b>Противоопухолевая терапия второй линии</b>							
<b>Проведение терапии (n=270) ОВ, p&lt;0,0001</b>	да	-	-	-	94,5 (91,6-97,4)	65,3 (59,4-71,7)	45,6 (39,5-52,7)
	нет	-	-	-	54,3 (40,1-73,6)	8,6 (2,9-25,3)	2,9 (0,4-19,7)
<b>Хирургическое лечение (n=235) БПВ<sub>2</sub>, p=0,13 ОВ, p=0,09</b>	да	55,4 [43,8; 70,0]	25,0 [15,9; 39,4]	12,5 [6,3; 25,0]	100,0 [100,0; 100,0]	83,6 [74,4; 94,0]	61,0 [49,2; 75,6]
	нет	39,7 [33,1; 47,5]	15,6 [11,1; 22,0]	11,7 [7,8; 17,5]	92,7 [89,0; 96,6]	59,5 [52,6; 67,2]	40,8 [34,0; 48,9]
<b>Объем операции (n=235) БПВ<sub>2</sub>, p=0,46 ОВ, p=0,52</b>	R0	57,9 [44,1; 75,9]	23,7 [13,4; 41,9]	13,2 [5,8; 29,8]	100,0 [100,0; 100,0]	83,7 [72,6; 96,6]	61,1 [47,0; 79,4]
	R+	43,8 [25,1; 76,3]	31,3 [15,1; 64,6]	12,5 [3,4; 45,7]	100,0 [100,0; 100,0]	81,3 [64,2; 100,0]	62,5 [42,8; 91,4]
	биопсия	100,0 [100,0; 100,0]	-	-	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	50,0 [12,5; 100,0]

Продолжение таблицы 47

<b>Объем химиотерапии</b> (n=235) БПВ <sub>2</sub> , p=0,7 ОВ, p=0,61	интенсив	46,2 [39,4; 54,3]	17,9 [13,0; 24,7]	12,1 [8,1; 18,1]	95,4 [92,3; 98,6]	68,4 [61,8; 75,8]	46,4 [39,7; 54,9]
	метроном	35,5 [25,4; 49,6]	17,7 [10,4; 30,3]	11,3 [5,6; 22,7]	91,9 [85,4; 99,0]	56,3 [45,0; 70,6]	43,1 [31,9; 58,2]
<b>Режим химиотерапии</b> (n=235) ПВ <sub>2</sub> , p=0,63 ОВ, p=0,35	Кабо/ВП	43,0 [35,8; 51,7]	17,2 [12,1; 24,4]	13,2 [8,8; 19,9]	94,7 [91,2; 98,3]	67,1 [60,0; 75,1]	44,8 [37,4; 53,7]
	МЕММАТ	46,4 [35,0; 61,5]	19,6 [11,6; 33,4]	10,7 [5,0; 22,8]	96,4 [91,7; 100,0]	64,3 [52,5; 78,6]	49,8 [37,8; 65,7]
	другой	39,3 [24,8; 62,3]	17,9 [8,1; 39,5]	7,1 [1,9; 27,2]	89,3 [78,5; 100,0]	57,1 [41,5; 78,8]	42,2 [27,2; 65,5]
<b>Сочетанные режимы химиотерапии</b> (n=235) БПВ <sub>2</sub> , p=0,06 ОВ, p=0,01	да	68,5 [57,2; 82,1]	25,9 [16,5; 40,7]	9,3 [4,0; 21,3]	98,1 [94,6; 100,0]	83,0 [73,5; 93,8]	63,0 [51,0; 77,8]
	нет	35,9 [29,6; 43,6]	15,5 [11,0; 21,7]	12,7 [8,7; 18,6]	93,4 [89,8; 97,1]	60,0 [53,2; 67,7]	40,5 [33,8; 48,6]
<b>ВДХТ</b> (n=235) (БПВ <sub>2</sub> , p=0,69 ОВ, p=0,74)	да	38,7 [24,9; 60,3]	12,9 [5,2; 32,2]	9,7 [3,3; 28,4]	93,5 [85,3; 100,0]	67,0 [52,2; 86,1]	46,9 [32,0; 68,6]
	нет	44,1 [37,8; 51,5]	18,6 [14,0; 24,8]	12,3 [8,5; 17,7]	94,6 [91,6; 97,8]	65,0 [58,7; 72,0]	45,4 [38,9; 53,0]
<b>Локальная ХТ</b> (n=235) БПВ <sub>2</sub> , p =0,45 ОВ, p =0,45	да	45,5 [35,6; 58,1]	16,9 [10,3; 27,7]	6,5 [2,8; 15,2]	98,7 [96,2; 100,0]	71,9 [62,3; 82,9]	51,2 [40,7; 64,4]
	нет	42,2 [35,4; 50,9]	18,4 [13,2; 25,5]	14,6 [10,0; 21,2]	92,4 [88,4; 96,6]	62,0 [54,8; 70,2]	42,9 [35,8; 51,6]
<b>Лучевая терапия, тип</b> (n=235) БПВ <sub>2</sub> , p<0,0001 ОВ, p<0,0001	первичная	66,7 [52,4; 84,8]	42,4 [28,5; 63,1]	30,3 [18,1; 50,8]	100,0 [100,0; 100,0]	84,1 [72,2; 97,9]	80,6 [67,7; 95,9]
	повторная	64,7 [54,3; 77,1]	37,9 [19,1; 40,9]	14,7 [8,3; 26,1]	100,0 [100,0; 100,0]	94,1 [88,7; 99,9]	68,2 [57,9; 80,5]
	нет	26,9 [20,3; 35,3]	6,7 [3,6; 12,6]	6,0 [3,0; 11,7]	90,3 [85,4; 95,5]	45,6 [37,8; 55,0]	25,5 [18,9; 34,4]

Продолжение таблицы 47

<b>Лучевая терапия, объем (n=235)</b> <b>БПВ<sub>2</sub>, p&lt;0,0001</b> <b>ОВ, p&lt;0,0001</b>	локально	62,5 [47,8; 81,7]	18,8 [9,1; 38,6]	9,4 [3,2; 27,5]	100,0 [100,0; 100,0]	90,6 [81,1; 100,0]	61,0 [45,9; 81,1]
	КСО	66,7 [56,4; 78,8]	39,1 [29,2; 52,5]	24,6 [16,3; 37,2]	100,0 [100,0; 100,0]	91,1 [84,6; 98,2]	77,0 [67,3; 87,9]
<b>Тип ответа на 2ую линию терапии (n=235)</b> <b>БПВ<sub>2</sub>, p&lt;0,0001</b> <b>ОВ, p&lt;0,0001</b>	ПО	68,4 [57,4; 81,6]	45,6 [34,4; 60,6]	31,6 [21,5; 46,3]	100,0 [100,0; 100,0]	92,8 [86,2; 99,9]	77,6 [67,1; 89,6]
	ЧО	54,2 [41,8; 70,3]	20,8 [12,0; 36,2]	16,7 [8,9; 31,4]	100,0 [100,0; 100,0]	84,5 [74,5; 95,8]	56,4 [43,4; 73,3]
	СБ	42,1 [29,0; 61,1]	7,9 [2,7; 23,4]	-	97,4 [92,4; 100,0]	68,1 [54,6; 84,8]	55,7 [41,5; 74,8]
	ПБ	22,7 [15,5; 33,4]	3,4 [1,1; 10,4]	2,3 [0,6; 8,9]	87,5 [80,9; 94,7]	37,5 [28,6; 49,1]	18,2 [11,7; 28,3]
	без лечения	-	-	-	54,3 [40,1; 73,6]	8,6 [2,9; 25,3]	2,9 [0,4; 19,7]
<b>Третья и последующие линии противоопухолевой терапии</b>							
<b>Химиотерапия (n=64)</b>	<i>p=0,001</i>	-	-	-	98,4 [95,4; 100,0]	65,3 [54,5; 78,1]	38,1 [27,8; 52,2]
<b>Химиолучевая терапия (n=29)</b>		-	-	-	100,0 [100,0; 100,0]	93,1 [84,3; 100,0]	61,7 [46,2; 82,4]
<b>Таргетная терапия (n=93)</b> <b>ОВ, p=0,55</b>	да	-	-	-	100,0 [100,0; 100,0]	63,6 [40,7; 99,5]	54,5 [31,8; 93,6]
	нет	-	-	-	98,8 [96,5; 100,0]	76,0 [67,4; 85,8]	45,6 [36,0; 57,8]
<b>Хирургическое лечение (n=93)</b> <b>ОВ, p=0,63</b>	да	-	-	-	100,0 [100,0; 100,0]	75,5 [54,9; 100,0]	50,3 [28,7; 88,3]
	нет	-	-	-	98,8 [96,3-100,0]	73,8 [64,7-84,1]	44,8 [35,0-57,2]

**Таблица 48** - Одно- и многопараметрический анализ факторов, коррелирующих с показателями выживаемости при использовании противорецидивной терапии у пациентов рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

Фактор	Показатель выживаемости	Однофакторный анализ (регрессия Кокса)			Многопараметрический анализ (регрессия Кокса)			
		HR	[95%-ДИ]	p	HR	[95%-ДИ]	p	
<b>Клинические и молекулярно-генетические особенности опухоли</b>								
<b>Герминальные мутации (синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям)</b>								
<b>Наличие</b>	БПВ <sub>2</sub> (7/234)	2,44	[1,19; 5,02]	<b>0,01</b>	2,00	[0,86; 4,68]	0,11	
	ОВ (7/187)	2,71	[1,19; 6,16]	<b>0,02</b>	2,56	[1,01; 6,51]	<b>0,05</b>	
<b>Гистологический тип медуллобластомы</b>								
<b>AMB</b>	БПВ <sub>2</sub> (31/197)	2,38	[1,58; 3,58]	<b>&lt;0,001</b>	1,74	[1,07; 2,85]	<b>0,03</b>	
	ОВ (36/187)	2,12	[1,39; 3,22]	<b>&lt;0,001</b>	1,65	[0,94; 2,90]	0,08	
<b>DMB/MBEN</b>	БПВ <sub>2</sub> (22/187)	0,62	[0,39; 0,98]	0,04	-	-	-	
	ОВ (24/215)	0,59	[0,33; 1,04]	0,07	-	-	-	
<b>CMB</b>	БПВ <sub>2</sub> (137/187)	0,88	[0,63; 1,22]	0,43	-	-	-	
	ОВ (60/215)	0,84	[0,58; 1,20]	0,34	-	-	-	
<b>Молекулярная группа медуллобластомы</b>								
<b>WNT</b>	БПВ <sub>2</sub> (5/187)	0,92	[0,38; 2,24]	0,85	-	-	-	
	ОВ (5/208)	1,08	[0,40; 2,92]	0,88	-	-	-	
<b>SHH</b>	БПВ <sub>2</sub> (43/187)	0,81	[0,57; 1,14]	0,22	-	-	-	
	ОВ (53/208)	0,69	[0,46; 1,03]	0,07	-	-	-	
<b>Группа 3</b>	БПВ <sub>2</sub> (34/187)	1,25	[0,86; 1,82]	0,24	-	-	-	
	ОВ (41/208)	1,67	[1,10; 2,54]	<b>0,01</b>	1,45	[0,89; 2,35]	0,14	
<b>Группа 4</b>	БПВ <sub>2</sub> (82/187)	1,04	[0,78; 1,40]	0,78	-	-	-	
	ОВ (109/208)	0,99	[0,71; 1,38]	0,96	-	-	-	
<b>Генетические альтерации (соматические)</b>								
<b>MYC</b>	БПВ <sub>2</sub> (12/187)	3,51	[1,92; 6,41]	<b>&lt;0,001</b>	2,59	[1,29; 5,17]	<b>0,007</b>	
	ОВ (13/199)	7,05	[3,87; 12,83]	<b>&lt;0,001</b>	4,74	[2,29; 9,82]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>MYCN</b>	БПВ <sub>2</sub> (15/187)	0,91	[0,53; 1,58]	0,74	-	-	-	
	ОВ (17/199)	1,75	[1,00; 3,05]	<b>0,05</b>	1,81	[0,98; 3,35]	0,06	
<b>TP53</b>	БПВ <sub>2</sub> (10/187)	1,11	[0,58; 2,09]	0,76	-	-	-	
	ОВ (11/199)	1,51	[0,79; 2,88]	0,21	-	-	-	
<b>Iso17q</b>	БПВ <sub>2</sub> (2/187)	0,38	[0,09; 1,56]	0,18	-	-	-	
	ОВ (4/199)	0,46	[0,11; 1,85]	0,27	-	-	-	
<b>Комбинирован</b> <b>ные</b>	БПВ <sub>2</sub> (6/187)	1,09	[0,47-2,52]	0,84	-	-	-	
	ОВ (9/199)	0,98	[0,43; 2,23]	0,96	-	-	-	

Продолжение таблицы 48

Клинические особенности р/р форм МБ								
<b>Локализация рецидива</b>								
<b>локальный</b>	БПВ <sub>2</sub> (61/235)	0,54	[0,40; 0,73]	<b>&lt;0,001</b>	0,58	[0,43; 0,79]	<b>0,001</b>	
	ОВ (61/235)	0,48	[0,32; 0,72]	<b>&lt;0,001</b>	0,53	[0,35; 0,79]	<b>0,002</b>	
<b>Время до развития рецидива/ прогрессирования</b>								
<b>ранний (&lt;18 мес)</b>	БПВ <sub>2</sub> (128/235)	1,42	[1,10; 1,84]	<b>0,009</b>	1,61	[1,19; 2,18]	0,42	
	ОВ (128/235)	1,61	[1,17; 2,20]	<b>0,003</b>	2,14	[1,49; 3,06]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Характер течения МБ</b>								
<b>рефрактерное течение</b>	БПВ <sub>2</sub> (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	
<b>Лучевая терапия в 1ой линии</b>								
<b>да</b>	БПВ <sub>2</sub> (186/235)	1,31	[0,95; 1,80]	0,10	1,59	[1,12; 2,26]	<b>0,01</b>	
	ОВ (186/235)	1,89	[1,18; 3,02]	<b>0,008</b>	2,47	[1,51; 4,06]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Противоопухолевая терапия 2ой линии</b>								
<b>Хирургическое лечение во 2ой линии терапии</b>								
<b>Тотальное/ частичное</b>	БПВ <sub>2</sub> (54/235)	0,79	[0,59; 1,08]	0,14	-	-	-	
	ОВ (54/235)	0,72	[0,49; 1,05]	0,08	-	-	-	
<b>Системная химиотерапия второй линии</b>								
<b>ХТ любая</b>	БПВ <sub>2</sub> (235/270)	0,82	[0,20; 3,30]	0,78	-	-	-	
	ОВ (235/270)	0,17	[0,11; 0,24]	<b>&lt;0,001</b>	0,26	[0,17; 0,38]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Лучевая терапия во 2ой линии</b>								
<b>ЛТ любая</b>	БПВ <sub>2</sub> (101/235)	0,48	[0,37; 0,63]	<b>&lt;0,001</b>	0,49	[0,37; 0,64]	<b>&lt;0,001</b>	
	ОВ (101/235)	0,27	[0,19; 0,39]	<b>&lt;0,001</b>	0,27	[0,19; 0,39]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>первичная</b>	#							
	БПВ <sub>2</sub> (33/219)	0,56	[0,38; 0,81]	<b>0,002</b>	0,43	[0,22; 0,82]	<b>0,010</b>	
	ОВ (33/219)	0,21	[0,10; 0,46]	<b>&lt;0,001</b>	0,13	[0,06; 0,28]	<b>&lt;0,001</b>	
	<b>повторная</b>	БПВ <sub>2</sub> (68/219)	0,73	[0,54; 0,98]	<b>0,034</b>	0,56	[0,37; 0,84]	<b>0,005</b>
<b>локальная</b>		ОВ (68/219)	0,50	[0,35; 0,72]	<b>&lt;0,001</b>	0,24	[0,14; 0,39]	<b>&lt;0,001</b>
#								
БПВ <sub>2</sub> (32/235)	0,80	[0,55; 1,16]	0,24	-	-	-		
ОВ (32/235)	0,72	[0,46; 1,14]	0,16	-	-	-		
<b>КСО</b>	БПВ <sub>2</sub> (69/235)	0,52	[0,39; 0,70]	<b>&lt;0,001</b>	0,42	[0,31; 0,58]	<b>0,001</b>	
	ОВ (69/235)	0,26	[0,17; 0,40]	<b>&lt;0,001</b>	0,19	[0,13; 0,30]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Тип ответа на 2ую линию терапии</b>								
<b>полный ответ</b>	БПВ <sub>2</sub> (57/231)	0,44	[0,32; 0,61]	<b>&lt;0,001</b>	0,27	[0,19; 0,39]	<b>&lt;0,001</b>	
	ОВ (57/231)	0,25	[0,15; 0,40]	<b>&lt;0,001</b>	0,13	[0,08; 0,21]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>частичный ответ</b>	БПВ <sub>2</sub> (48/231)	0,77	[0,56; 1,06]	0,10	0,39	[0,27; 0,56]	<b>&lt;0,001</b>	
	ОВ (48/231)	0,65	[0,43; 0,98]	<b>0,04</b>	0,27	[0,17; 0,41]	<b>&lt;0,001</b>	

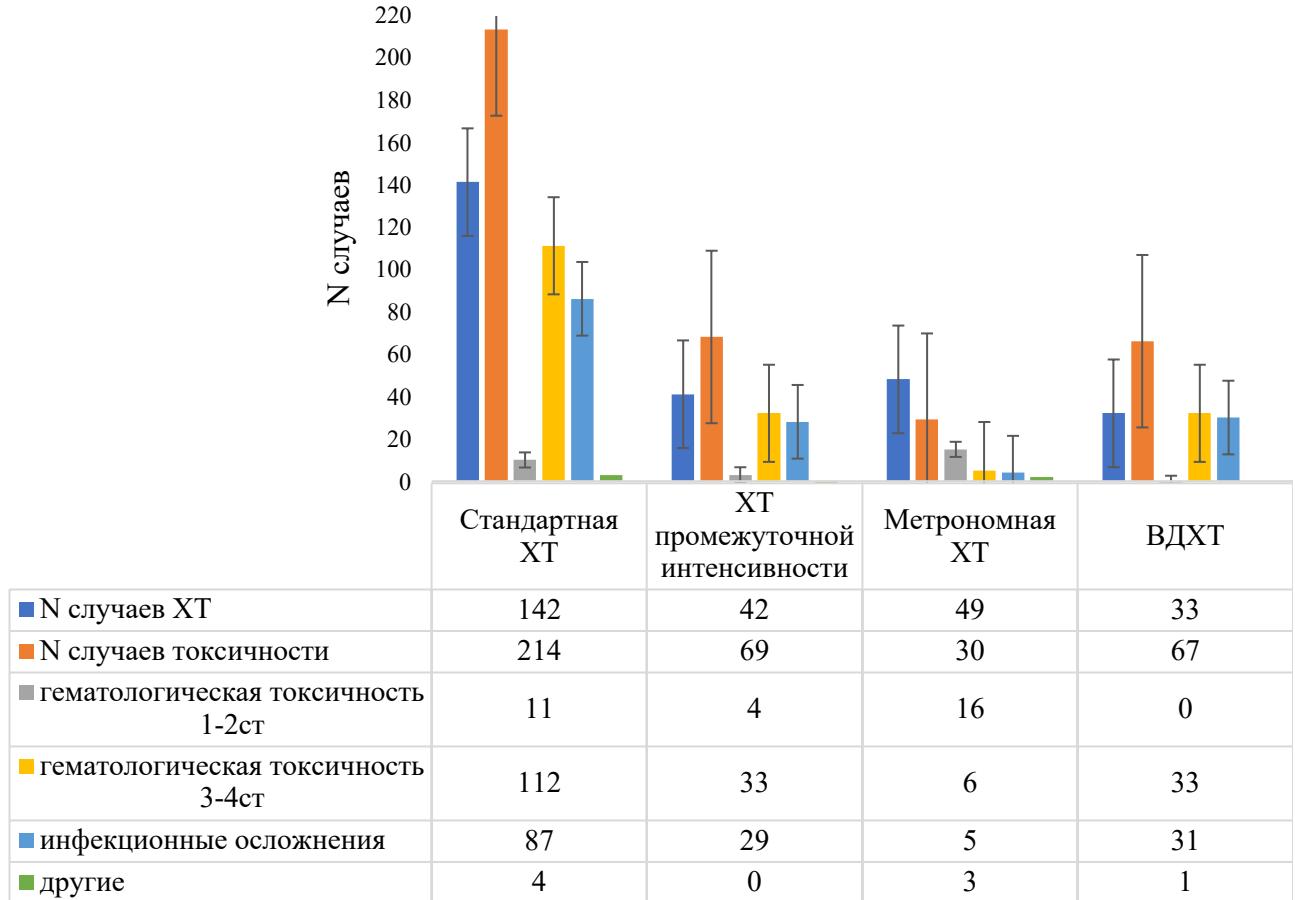
Продолжение таблицы 48

<b>стабилизация</b>	БПВ <sub>2</sub> (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]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Противорецидивная терапия Зей и последующих линий</b>							
<b>операция</b>	OB (13/128)	0,62	[0,32; 1,20]	0,156	-	-	-
<b>химиотерапия</b>	OB (93/128)	0,15	[0,10; 0,24]	<b>&lt;0,001</b>	0,20	[0,12; 0,32]	<b>&lt;0,001</b>
<b>таргетная терапия (группа SHH)</b>	OB (11/130)	0,65	[0,30; 1,40]	0,274	-	-	-
<b>лучевая терапия</b>	OB (29/130)	0,32	[0,18; 0,54]	<b>&lt;0,001</b>	0,41	[0,24; 0,73]	<b>0,002</b>

#### **4.2. Ранняя ассоциированная токсичность второй линии терапии рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомы у детей**

Оцениваемыми вариантами непосредственной токсичности, ассоциированных с проведением противорецидивной противоопухолевой терапии в исследуемой группе пациентов (n=235) были гематологическая токсичность 1-2 и 3-4 степеней согласно критериям CTCAE 5.0, частота случаев инфекционных осложнений, а также других видов нежелательных явлений (геморрагические осложнения, мукозиты, периферическая полинейропатия), препятствующих продолжению ХТ (рисунок 69).

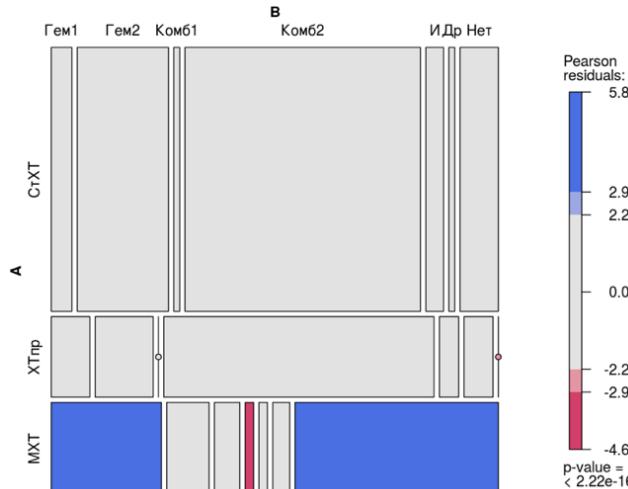
На рисунках 69 и 70 видно, что гематологическая токсичность и их тяжелая степень (3-4ст.), а также инфекционные осложнения регистрировалась с большей частотой у пациентов, получавших режимы ХТ высокой и промежуточной интенсивности. Следует отметить, что тяжелая гематологическая токсичность и развитие инфекционных осложнений регистрировались у всех пациентов после курсов ВДХТ.



**Рисунок 69** - Частота токсичности, ассоциированной с различными режимами химиотерапии, применяемыми в качестве второй линии противоопухолевой терапии медуллобластомы

Примечания: стандартная ХТ – карбоплатин/этопозид; ХТ промежуточной интенсивности – темозоломид/иринотекан ± бевацизумаб; топотекан/темозоломид; ломустин/цисплатин/винクリстин; ВДХТ – карбоплатин/вепезид/тиотепа; темозоломид/тиотепа + аутоТГСК; метрономная ХТ – МЕММАТ; циклофосфамид/ этопозид/ сиролимус; темозоломид монотерапия

В то же время, несмотря на сопоставимую частоту гематологических нежелательных явлений при МХТ, таковые соответствовали легкой степени тяжести (1-2ст) с меньшим числом инфекционных осложнений. Данные сравнительного анализа продемонстрировали статистическую значимость ( $p = 4,5 \cdot 10^{-16}$ ).



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:**

*ХТпр* – ХТ промежуточной интенсивности;

*СтХТ* – стандартная ХТ;

*МХТ* – метрономная ХТ

$$p = 4,5 \cdot 10^{-16}; V = 0,26 \quad 0,37 \quad 0,48$$

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 70** - Сравнение частоты и вариантов ассоциированной токсичности, при применении противорецидивной химиотерапии различной интенсивности

Несмотря на отсутствие зарегистрированных случаев летальности, ассоциированных с проводимой терапией, гематологическая токсичности 3-4 ст. и инфекционные осложнения пациентов являлись причиной несвоевременного продолжения противорецидивной ХТ/ удлинения сроков до инициации ЛТ.

## ГЛАВА 5. СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ В ИСХОДЕ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ

### 5.1. Анализ коморбидных состояний в отдаленном периоде у пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомой

С целью оценки вариантов ассоциированной отдаленной токсичности противоопухолевой терапии была проанализирована их частота в когорте пациентов, находящихся в статусе «жив» с различным уровнем ответа (ПО, ЧО, СБ, ПБ) на момент закрытия базы данных. Всего в анализ было включено 77 пациентов. В исследуемой когорте проанализированы демографические данные (таблица 49), показатели периода наблюдения и медиана наблюдения на момент оценки результатов исследования (рисунок 40).

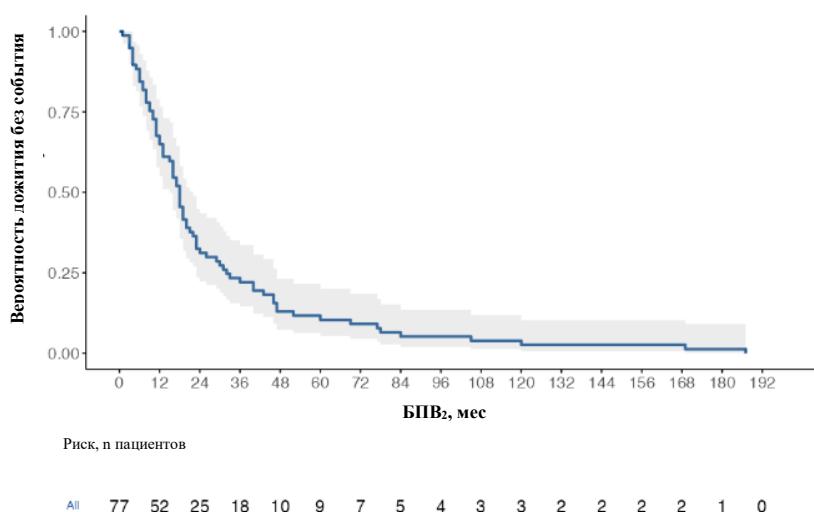
**Таблица 49** - Описательные характеристики исследуемой когорты больных (n=77)

	Возраст на момент дебюта МБ	Возраст на момент рецидива МБ	Возраст на момент даты последнего контакта
<b>N пациентов</b>		77	
мальчики/девочки		52/ 25	
<b>Средний возраст с 95% ДИ</b>	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
<b>Медиана возраста (мес; разброс)</b>	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)

Медиана возраста пациентов на момент оценки отдаленной токсичности противоопухолевой терапии составила 164 мес (13,7 лет). На рисунке 40 представлен график БПВ<sub>2</sub> исследуемой когорты, где медиана соответствует 18 мес [15,0; 22,0]. Медиана ОВ составила 96,0 мес (16,0-339,0). 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.

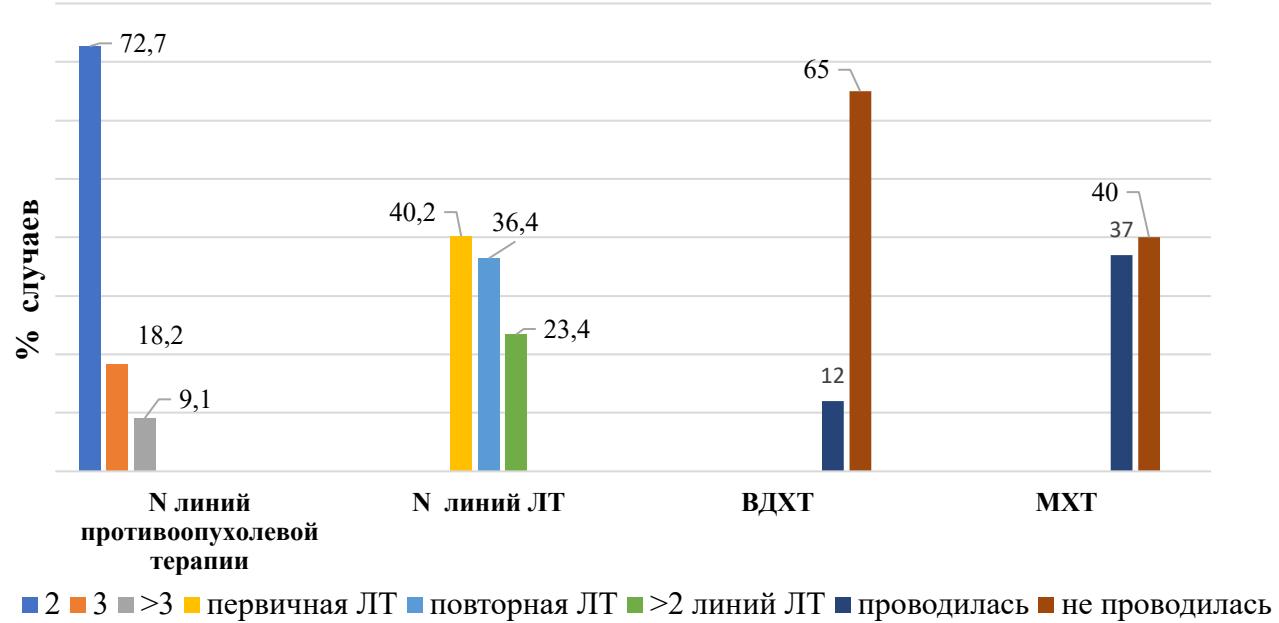
Объем проводимой противорецидивной терапии в исследуемой когорте представлен на рисунке 71, где продемонстрировано общее количество линий противоопухолевого лечения, включая системную ХТ и ЛТ. У 72,7% пациентов общее число линий терапии составило 2, у 18,2% и 9,1% - 3 и более 3х соответственно.



**Рисунок 71** - График выживаемости без прогрессии (БПВ<sub>2</sub>) для пациентов исследуемой когорты (n=77)

Соотношение случаев первичной и повторной ЛТ в исследуемой когорте было практически равнозначным и составило 40,2% и 36,4%, а у 23,4% больных имело место более двух линий ЛТ.

Использование ВДХТ с аутоТГСК в качестве опции 2ой линии терапии в исследуемой когорте применялось у меньшинства пациентов (12%), в то время как включение МХТ имело место 37% случаев. Медиана длительности лечения рецидива МБ составила 12 (3-28) мес.



**Рисунок 72 -** Объем проведенной противоопухолевой терапии в исследуемой когорте пациентов

В таблице 50 отражены подробные демографические данные, характеристики основного заболевания, объема и длительности проведенной терапии, а также спектр верифицированных осложнений для каждого пациента исследуемой когорты.

**Таблица 50 - Характеристики пациентов исследуемой когорты (n=77), объема проведенной терапии, статуса основного заболевания и ассоциированных осложнений**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>Названия граф:</b> 1 – порядковый номер пациента (n); 2 – возраст на момент постановки диагноза (мес)/ пол; 3- морфологический вариант МБ; 4-молекулярная группа МБ; 5- наличие/отсутствие СПОЗ; 6- инициальная стадия МБ; 7- первая линия терапии (ХТ/ВДХТ/ЛТ); 8 – БПВ; 9 - возраст на момент рецидива (мес); 10 – число линий противорецидивной терапии; 11 - терапия рецидива (ОП/ЛТ/ ХТ/ВДХТ); 12 – тип метрономной химиотерапии; 13 - длительность терапии рецидива; 14 – ОВ; 15 - статус заболевания на момент оценки результатов; 16 - осложнения															
1	105/м	CMB	Гр4	0	3	+/-/+	26	131	2	-/+/-	MXT+ сиролимус	11	41	СБ, продолжает лечение	атаксия, нарушения речи
2	37/м	AMB	-	0	3	+/+/+	17	53	2	-/+/-	MXT+ сиролимус/ целеококсиб	24	84	ПО	косоглазие, задержка роста
3	27/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/-	16	43	1	+/-/	-	9	28	ПО	парез левой руки
4	65/м	AMB	-	0	3	+/-/-	6	71	1	-/+/+	-	9	70	ПО	нарушения координации, мелкой моторики
5	40/м	CMB	-	0	0	+/-/-	13	53	1	+/-/	-	8	32	ПО	гипервозбудимость
6	46/д	DMB	SHH	0	3	+/-/+	13	59	2	-/-/	этопозид + и/т терапия		180	ПО	нарушение функции тазовых органов, гипотиреоз, остеопения, рецидивирующие ИМП
7	86/д	CMB	-	0	3	+/-/+	23	108	1	+/-/+	-	12	117	ПО	-
8	31/м	-	-	0	0	+/-/-	18	49	1	+/-/+	-	11	204	ПО	-
9	34/м	CMB	-	0	0	+/-/-	3	37	1	+/-/	-	16	51	ПО	левосторонний гемипарез
10	115/м	AMB	-	0	0	+/-/-	1	116	1	+/-/	-	14	60	ЧО	-

Продолжение таблицы 50															
11	44/м	CMB	-	0	0	+/-/-	18	63	1	+//+/-	-	22	60	ПО	гипотиреоз
12	58/м	CMB	Гр3	0	3	+/-/+	22	80	1	-/-+/-	МЕММАТ	4	25	СБ	эписиндром
13	6/м	DMB	SHH	0	0	+/-/-	17	23	1	+//+/+	-	12	112	ПО	нарушения координации
14	21/д	CMB	Гр3	0	3	+//+/-	7	28	1	-/+//-	МЕММАТ	24	47	СБ	нарушения походки
15	108/м	CMB	Гр3	0	0	+/-/+	19	127	1	-/-+/-	МЕММАТ	10	36	ПБ	полинейропатия, лейкоэнцефалопатия
16	176/м	CMB	Гр4	0	3	+/-/-	7	183	1	-/+//-	МЕММАТ	9	18	СБ, продолжа ет лечение	нарушения координации, речи, бульбарные расстройства, нарушение функции тазовых органов
17	53/м	CMB	Гр3	0	1	+/-/+	4	57	1	-/?/+/?	-	14	105	ПО	атаксия, гипотиреоз, птоз слева, парез лицевого нерва, двусторонняя сенсоневральная тугоухость, гипоплазия щитовидной железы
18	129/м	CMB	Гр3	0	0	+/-/+	9	138	2	-/+//-	темодал + авастин		59	ПБ	нарушения координации, речи, бульбарные расстройства, нарушение функции тазовых органов
19	41/м	CMB	Гр3	0	1	+/-/-	16	57	1	-/+//?	-	9	98	ПО	задержка психо-речевого развития, симптоматическая эпилепсия
20	22/м	AMB	Гр3	0	3	+/-/-	3	25	1	-/+//-	-	15	112	ПО	СТГ-дефицит, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе

## Продолжение таблицы 50

<b>21</b>	21/м	CMB	Гр3	0	1	+/-/-	40	61	1	-/+/-	-	16	88	ПО	СТГ-дефицит, гипотиреоз, дислипидемия, вторичная кардиомиопатия
<b>22</b>	78/д	CMB	Гр3	0	0	+/-/+	20	98	4	-/+/-	МЕММАТ	10	69	ПБ	сходящееся паралитическое косоглазие справа, лагофтальм; СТГ-дефицит, ожирение 1ст.; эпизиндром
<b>23</b>	26/м	AMB	Гр3	0	3	+/-/-	10	35	1	-/+/-	темодал	22	95	ПО	-
<b>24</b>	43/д	CMB	Гр3	0	3	+/-/-	4	47	1	-/+/-	темодал	24	115	ПО	гипопитуитаризм, СТГ-дефицит, гипотиреоз, гипогонадизм, дислипидемия, избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, сколиоз 1 степени
<b>25</b>	59/д	CMB	Гр3	0	3	+/-/-	18	76	3	-/+/-/+	-	7	98	ПО	гипотиреоз, СТГ-дефицит, дислипидемия, хронический цистит
<b>26</b>	183/д	-	SHH	0	3	+/-/+	169	352	1	+/-/+/-	-	12	192	ЧО	-
<b>27</b>	23/д	DMB	SHH	0	0	+/-/-	15	38	1	-/+/-/+	-	13	96	ПО	гипотиреоз
<b>28</b>	192/д	-	SHH	0	0	+/-/+	105	297	1	-/+/-	-	11	339	ПО	-
<b>29</b>	204/м	DMB	SHH	0	0	+/-/+	187	391	1	-/+/-	-	9	271	ПО	-
<b>30</b>	29/м	DMB	SHH	0	0	+/-/-	13	42	1	-/+/-/+	-	11	59	ПО	полинейропатия нижних конечностей

## Продолжение таблицы 50

<b>31</b>	12/м	CMB	SHH	0	0	+/-/-	18	30	1	-/+/-	-	10	160	ПО	нейросенсорная туюухость, фокальная эпилепсия, ишемический инсульт
<b>32</b>	130/м	-	SHH	0	-	+/-/+	18	148	1	+/-/+/-	темодал	22	234	ПО	-
<b>33</b>	-/д	DMB	SHH	0	0	+/-/+	4	-	1	+/-/+/-	-	12	77	ПО	-
<b>34</b>	101/м	DMB	SHH	0	2	+/-/+	21	122	1	+/-/+/+	-	16	159	ЧО	двигательные нарушения
<b>35</b>	38/м	DMB	SHH	0	0	+/-/-	16	54	5	-/+/-	МЕММАТ	24	67	СБ	атаксия
<b>36</b>	53/м	CMB	SHH	0	3	+/-/-	8	62	4	-/+/-	МЕММАТ	22	62	ПБ, продолжа ет	нарушения координации, речи, бульбарные расстройства
<b>37</b>	192/м	-	SHH	0	0	+/-/+	12	202	1	-/+/-	-	3	146	ЧО	-
<b>38</b>	24/м	DMB	SHH	0	0	+/-/+	12	36	1	-/+/-	-	9	95	ЧО	тоническая плано- пронационная деформация стоп
<b>39</b>	50/м	CMB	SHH	0	3	+/-/+	77	127	1	+/-/+/-	-	11	139	ПО	хронический гепатит С
<b>40</b>	153/д	CMB	SHH	0	0	+/-/+	11	164	1	-/-/+/-	-	7	74	ПБ	нарушения координации, речи, бульбарные расстройства
<b>41</b>	23/м	CMB	SHH	1	0	+/-/-	11	34	1	+/-/-	темодал	22	80	ПО, продолжа ет	мозжечковая атаксия, ОМЛ
<b>42</b>	23/д	DMB	SHH	0	0	+/-/-	11	34	2	-/+/-/+	-	12	147	СБ	глазодвигательные нарушения, мозжечковая атаксия
<b>43</b>	22/м	DMB	SHH	0	0	+/-/-	11	33	1	-/+/-	-	18	156	ЧО	-

## Продолжение таблицы 50

<b>44</b>	210/м	CMB	Гр4	0	2	+/-/+	40	249	2	+/-/+-	МЕММАТ	17	66	СБ	дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника; левосторонняя пирамидная недостаточность; нарушение функции тазовых органов; острое повреждение почек
<b>45</b>	101/м	CMB	Гр4	0	1	+/-/+	5	106	1	-/+/-	-	9	151	ПО	нижний парапарез
<b>46</b>	54/д	CMB	Гр4	0	1	+/-/+	4	58	1	-/-/+-	этопозид	24	115	ЧО	атаксия
<b>47</b>	55/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/-	29	84	1	+/-/-	-	11	108	ЧО	ЧАЗН, офтальмоплегия слева, нарушения походки
<b>48</b>	63/м	CMB	Гр4	0	1	+/-/+	120	183	1	-/+/-	этопозид	18	296	ПО	СТГ-недостаточность; гипотиреоз; ППР; симптоматическая структурная эпилепсия
<b>49</b>	40/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/-	23	62	1	-/+/-	МЕММАТ	12	76	СБ	косоглазие; нарушение речи
<b>50</b>	-/д	CMB	Гр4	0	1	+/-/+	60	-	1	-/-/+-	-	20	164	ЧО	нарушения координации, гипотиреоз
<b>51</b>	70/м	CMB	Гр4	0	2	+/-/+	46	117	2	+/-/+/-	МЕММАТ	17	149	ЧО	вторичный гипотиреоз, СТГ-дефицит; первичный гипогонадизм; нарушение толерантности к углеводам; инсулиновая резистентность; дислипидемия; саркопеническое ожирение; симптоматическая фокальная структурная эпилепсия

## Продолжение таблицы 50

<b>52</b>	168/м	CMB	Гр4	0	2	+/-/-	6	174	1	-/+/-	-	21	135	ЧО	вторичный гипотиреоз, СТГ-дефицит; первичный гипогонадизм; нарушение толерантности к углеводам; инсулинерезистентность; дислипидемия; саркопеническое ожирение; симптоматическая фокальная структурная эпилепсия; хроническая синусовая тахикардия
<b>53</b>	71/м	CMB	Гр4	0	3	+/-/+	36	107	4	-/+/-/+	МЕММАТ	28	108	ЧО	симптоматическая эпилепсия
<b>54</b>	93/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/+	52	145	2	+/-/+/-	МЕММАТ	22	111	ПО	СТГ-недостаточность
<b>55</b>	124/д	CMB	Гр4	0	0	+/-/+	43	167	2	+/-/+/-	-	10	55	ЧО	СТГ-дефицит; дислипидемия
<b>56</b>	116/м	CMB	Гр4	0	3	+/-/+	19	135	1	-/+/-	МЕММАТ	11	76	ПО	установочный нистагм
<b>57</b>	110/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/?	69	179	2	+/-/+/-	МЕММАТ	23	134	СБ	атаксия
<b>58</b>	96/м	AMB	Гр4	0	1	+/-/+	10	108	4	-/+/-	этопозид	23	222	ПБ	гипоплазия ЩЖ, гипотиреоз в стадии субкомпенсации; контрактуры суставов нижних конечностей; нарушение функции тазовых органов
<b>59</b>	95/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/+	32	127	1	+/-/+/-	МЕММАТ	15	69	ПО	гипопитуитаризм: гипотиреоз, СТГ дефицит; дислипидемия; гонадотропинзависимое половое развитие

*Продолжение таблицы 50*

<b>60</b>	48/д	CMB	Гр4	0	1	+/-/+	24	72	1	-/-/+-	МЕММАТ	10	58	ПО	правосторонний гемипарез, атаксия; эмоциональное лабильное расстройство; синусовая тахикардия;
<b>61</b>	95/д	CMB	Гр4	0	0	+/-/+	84	179	2	-/-/+-	МЕММАТ	13	189	ПО	СТГ-недостаточность; вторичный гипотиреоз; вторичный гипокортицизм; вторичный гипогонадизм; укорочение левой нижней конечности; сколиотическая осанка; плосковальгусная деформация обеих стоп; вторичная менингиома теменной доли
<b>62</b>	55/м	CMB	Гр4	0	0	+/-/-	23	78	1	+/-/+-	этопозид	12	94	ПО	полинейропатия; атаксия; вторичный гиперпаратиреоз
<b>63</b>	51/д	CMB	SHH	0	0	+/-/-	16	68	2	-/-/+-	МЕММАТ	4	21	ЧО, продолжает	левосторонний гемипарез
<b>64</b>	151/м	-	-	0	1	+/-/+	46	198	1	-/-/+-	МЕММАТ	8	99	ПО	гипопитуитаризм; вторичная надпочечниковая недостаточность; соматотропная недостаточность; СТГ-недостаточность; вторичный гипогонадизм; ситуационная эпилепсия

Продолжение таблицы 50															
65	84/д	CMB	Гр4	0	0	+/-/+	19	103	1	-/+/-	-	10	300	ПО	-
<b>66</b>	85/д	CMB	Гр4	0	3	+/-/+	31	116	1	-/+/-	-	9	46	СБ	косоглазие; синусовая тахикардия; атаксия; резидуальные проявления левостороннего гемипареза; гипоплазия щитовидной железы
<b>67</b>	92/м	CMB	Гр4	0	1	+/+/+	30	122	1	-/+/-	-	12	85	ЧО	-
<b>68</b>	99/м	CMB	Гр4	0	1	+/+/+	47	145	4	+/+/+/-	МЕММАТ	22	141	СБ	гипопитуитаризм; вторичный гипогонадизм; СТГ-дефицит; гипотиреоз; гипокортicotизм
<b>69</b>	39/м	CMB	Гр4	0	1	+/-/-	3	42	2	+/+/+/-	-	16	116	СБ	симптоматическая структурная эпилепсия; вторичная надпочечниковая недостаточность; гипотиреоз; нарушение толерантности к углеводам; соматотропная недостаточность; паретическое косоглазие; дизартрия; атаксия; вторая опухоль ЦНС
<b>70</b>	-/м	CMB	Гр4	0	2	+/-/+	47	-	1	-/+/-	-	17	112	ПБ	нарушения координации, речи, бульбарные расстройства

## Продолжение таблицы 50

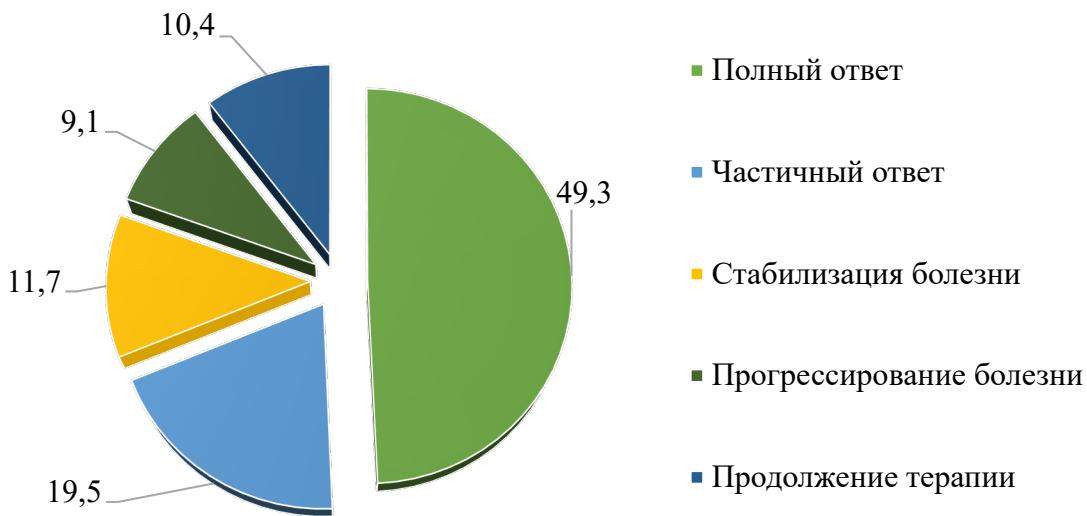
71	58/д	CMB	Гр4	0	0	+ /-/+	33	91	1	+/-+/-	-	13	52	ПО	СТГ дефицит; вторичный гипотиреоз; саркопеническое ожирение; дефицит витамина Д; левосторонний сколиоз; ЧАЗН ОУ; птоз; лагофтальм слева
72	98/д	CMB	Гр4	0	-	+ /-/+	78	176	1	+/-+/-	МЕММАТ	14	134	ЧО	СТГ-недостаточность; первичный гипотиреоз; первичный гипогонадизм; гипокортицизм; остеопороз; дефицит витамина Д; двусторонняя нейросенсорная тугоухость 1 степени; симптоматическая структурная эпилепсия
73	159/м	AMB	Гр4	0	0	+ /-/+	8	167	4	-/-+/-	МЕММАТ	24	55	ПБ	правосторонний гемипарез; синдром глазодвигательных нарушений; атаксия; экзогенно-конституционное ожирение; субклинический гипотиреоз; гиперпролактинемия
74	86/д	CMB	WNT	0	1	+ /-/+	8	94	1	-/-+/-	МЕММАТ	22	109	ПО	-

## Продолжение таблицы 50

75	74/д	AMB	SHH	1	0	+/-/-	9	84	1	+#+/-	этопозид		22	ПБ, продолжа ет	ангиопатия сетчатки; сопутствующий: анемия Фанкони
76	109/м	AMB	Гр3	0	0	+/-/+	20	129	1	-/-/+/-	МЕММАТ	6	22	ЧО, продолжа ет	синдром Иценко- Кушинга; параплегия; генерализованная эпилепсия
77	106/м	CMB	Гр4	0	3	+/-/+	6	112	1	-/-/+/-	MXT+ сиrolимус	4	16	ЧО, продолжа ет	атаксия; нарушения речи; косоглазие; белково- энергетическая недостаточность

Примечания: AMB-крупноклеточная анапластическая МБ; CMB- классическая МБ; DMB- десмопластическая МБ; MBEN – МБ с экстенсивной нодулярностью; OU – оба глаза; БВВ – беспрогрессивная выживаемость; ВДХТ- высокодозная химиотерапия; и/в ХТ – интравентрикулярная химиотерапия; ИМП- инфекция мочевыводящих путей; ЛТ – лучевая терапия; MXT – метрономная химиотерапия; ОВ – общая выживаемость; ОМЛ- острый миелоидный лейкоз; ППР – преждевременное половое развитие; СПОЗ – синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям; СТГ -соматотропный гормон; ХТ- химиотерапия; ЧАЗН – частичная атрофия зрительных нервов; ЩЖ- щитовидная железа

Выполнена оценка статуса основного заболевания на момент изучения ассоциированной соматической токсичности у всех пациентов, включенных в исследование (n=77) на рисунке 73.



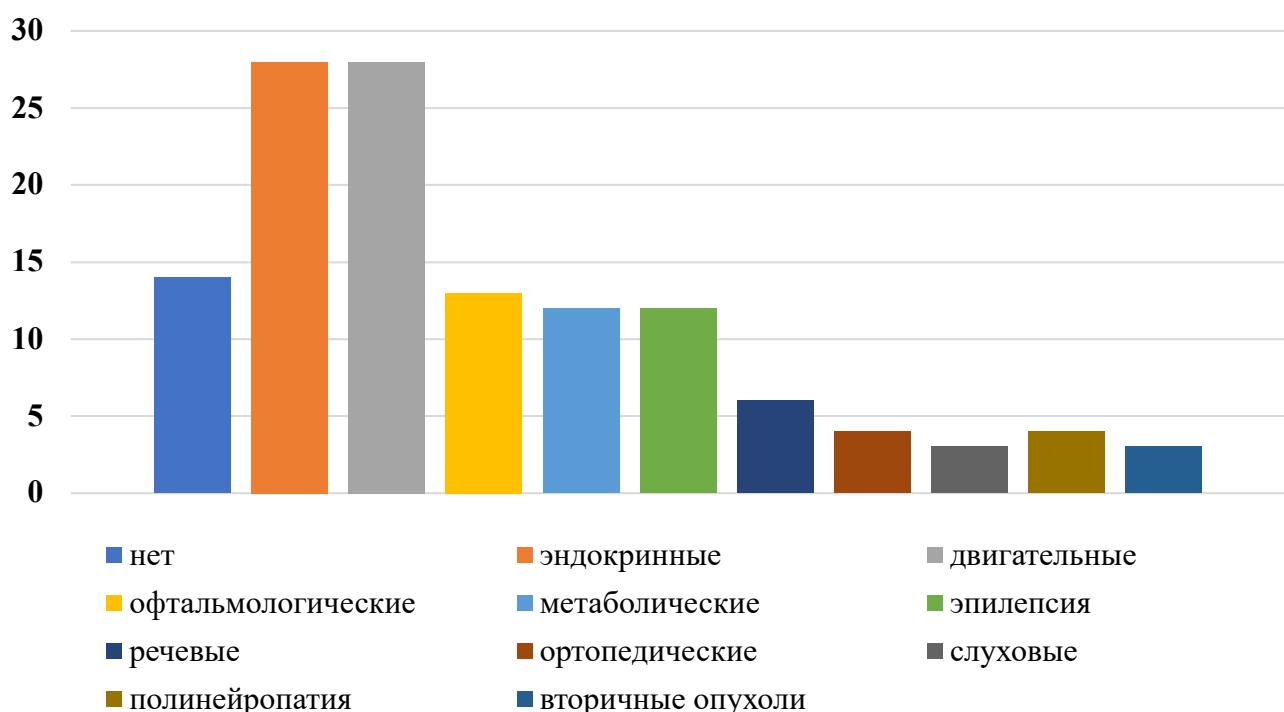
**Рисунок 73** - Статус заболевания на момент оценки результатов лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой

У большей части пациентов исследуемой когорты статус заболевания на момент оценки отдаленных вариантов токсичности соответствовал полному или частичному ответу, составляя 49,3% и 19,5% соответственно. У 11,7% и 9,1% имела место стабилизация и прогрессирование заболевания. В 10,4% случаях пациенты продолжали противорецидивную терапию, при этом всем из них таковая проводилась в метрономном режиме, включая МЕММАТ (50%), этопозид в комбинациях ± сиролимус (37,5%) и темозоломид (12,5%).

Спектр и частота диагностированных осложнений у пациентов, получавших противоопухолевой терапию 2х и более линий в отношении р/р форм МБ, продемонстрированы на рисунке 74. У 18,2% (n=14) пациентов отсутствовали клинически значимые осложнения на момент выполнения исследования, что является на удивление высоким показателем для изучаемой популяции пациентов.

Распределение частоты достижения полного и частичного ответа по основному заболеванию у этих пациентов соответствовало 64,3% и 35,7%.

У 81,8 % имели место различные варианты отдаленной токсичности, и наиболее частыми из них были 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. Число диагностированных случаев вторичных опухолей составило 2,6%, из них - менингиома теменной доли (n=1) и острый миелобластный лейкоз (n=1).



**Рисунок 74** - Спектр и частота диагностированных осложнений у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой (n=77)

Принимая во внимание, что одной из наиболее частых проблем являлись функциональные нарушения эндокринной системы, дополнительно представлены данные по их распространенности и конкретным типам отдаленных последствий в исследуемой когорте (рисунок 75).

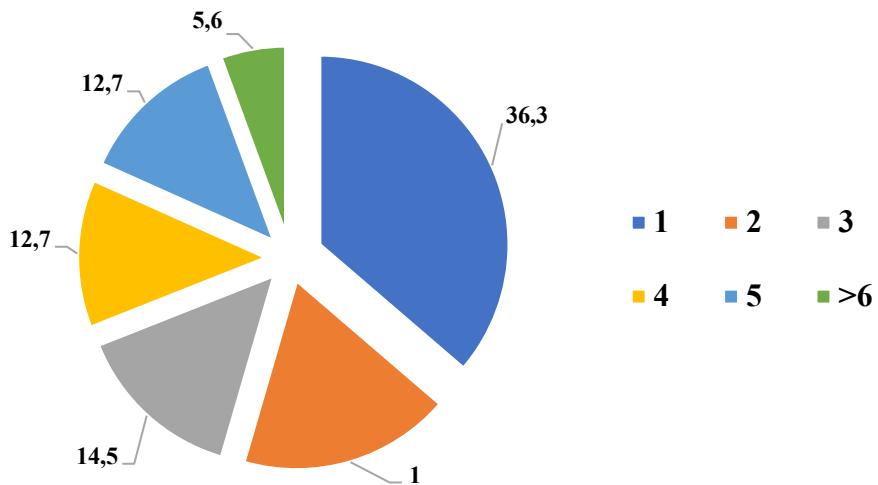


**Рисунок 75 - Распространенность и виды функциональных нарушений эндокринной системы у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой (n=28)**

На рисунке 75 видно, что наиболее частыми нарушениями с равнозначным распределением были СТГ-дефицит (70%) и гипотиреоз (67%), тогда как случаи гипокортицизма (32%) и гипогонадизма (26%) диагностировались значительно реже. 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. Так, например, в исследовании Голоуиной О.О. и соавторов продемонстрировано статистически значимое различие частоты диагностированных случаев гипогонадизма и остеопенических состояний в зависимости от возраста пациентов [31].

Ввиду высокой распространенности эндокринных нарушений после перенесенного лечения МБ очевидно обязательное участие эндокринолога в пожизненном наблюдении данной группы пациентов. При этом, учитывая ряд характерных метаболических расстройств и дефицитных состояний, включая остеопению, целесообразно регулярное исследование костной плотности, а также очевидна необходимость своевременного назначения заместительной терапии половым гормонами и гормоном роста с целью снижения рисков инвалидизации и сохранения качества жизни пациентов.

На рисунке 76 представлена частота сочетанных вариантов токсичности у пациентов с р/р МБ, при этом доминируют случаи развития 2x и более осложнений со стороны различных органов и систем.



**Рисунок 76** - Распределение числа осложнений, регистрируемых у одного пациента с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой ( $n=55$ )

У большей части пациентов (60%) имели место более 3 клинически значимых осложнений, что в очередной раз подчеркивает необходимость деликатного и длительного междисциплинарного мониторинга, а также своевременной терапии, направленной на их коррекцию.

Ввиду отсутствия литературных данных о соматических исходах у детей с р/р течением МБ сопоставление с другими исследовательскими группами полученных нами данных не представляется возможным, что еще раз подчеркивает их уникальность, тем не менее закономерности по частоте эндокринных, двигательных и других вариантов осложнений у пациентов, получавших хирургическое лечение, ХТ и ЛТ, сохраняются [31,102,133]. Учитывая репаративные возможности ЦНС у пациентов детского возраста и как правило высокий реабилитационный потенциал, можно ожидать улучшения по ряду диагностированных осложнений по мере взросления ребенка, но в то же время другие, ранее не диагностированные варианты токсичности могут проявиться в более взрослом возрасте, что подчеркивает необходимость их пожизненного мониторинга [31,133].

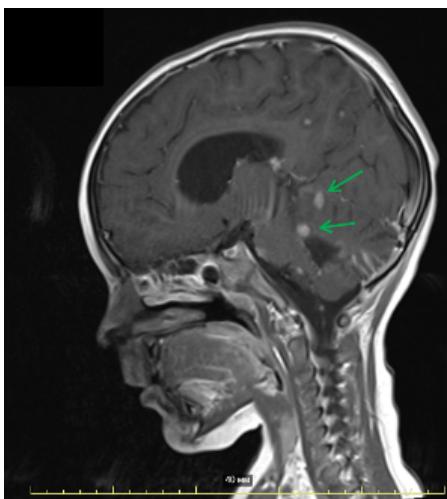
**Основные выводы: эффективность и сопряженная токсичность  
противоопухолевой терапии при рефрактерной/рецидивирующей  
медуллобластоме**

1. Противоопухолевая терапия в случаях р/р МБ статистически значимо улучшает исходы заболевания, при этом различий в показателях БПВ<sub>2</sub> и ОВ в зависимости от формы течения - рефрактерная МБ или рецидив не выявлено;
2. Повторное хирургическое вмешательство и применение локальной (интрапекальной, интравентрикулярной ХТ) не улучшали исходы р/р МБ в исследуемой когорте пациентов;
3. Использование интенсивных и метрономных режимов ХТ при р/р МБ продемонстрировало сопоставимую эффективность и не имело статистически значимых различий в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ;
4. Метрономные режимы ХТ имели статистически значимо меньшую степень тяжести гематологической токсичности и частоту инфекционных осложнений;
5. Лучевая терапия у пациентов с р/р МБ, как первичная, так и повторная, существенно улучшает исходы заболевания, что определяет ее ключевое значение в лечении указанной категории пациентов; использование краиноспинального облучения продемонстрировало наилучшие исходы с высокой статистической значимостью;
6. Глубина ответа на проводимую противоопухолевую терапию (ПО, ЧО, СБ) коррелировала с показателями БПВ<sub>2</sub> и ОВ в исследуемой когорте пациентов;
7. Факторами, снижающими показатели выживаемости (БПВ<sub>2</sub> и ОВ) на фоне второй линии ПХТ, были: наличие СПОЗ, анапластический вариант МБ, амплификация гена *MYC*, диссеминированное опухолевое поражение и раннее прогрессирование/ рецидив МБ;
8. Отдаленная токсичности противоопухолевой терапии при р/р МБ продемонстрировала высокую ассоциированную частоту развития и вариативность, при этом наиболее распространенными были эндокринные, двигательные и офтальмологические нарушения.

## **5.2. Клинический случай успешного лечения и исхода у ребенка с рефрактерной медуллобластомой**

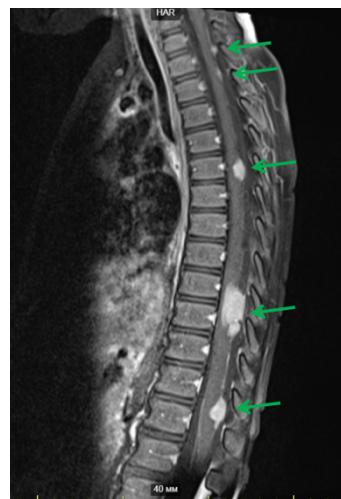
Мальчик, 3х лет, заболел остро. Анамнез жизни, включая семейный, особенностей не имеет. Родители здоровы, случаев онкологических заболеваний в семье не было. Заболевание манифестировало с жалоб на головную боль и в области шеи, тошноту, рвоту, вялость. Ребенок в неотложном порядке госпитализирован в неврологическое отделение стационара по месту жительства, где по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга диагностировано объемное образование в проекции червя мозжечка с распространением в IV желудочек размерами 42,6 мм x 43,7 мм x 47,5 мм. С целью оперативного лечения ребенок переведен в отделение нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», где выполнено микрохирургическое удаление опухоли мозжечка и IV желудочка. По результатам обследования в послеоперационном периоде по данным МРТ головного и спинного мозга выявлена остаточная опухоль с локализацией в задней черепной ямке, множественные метастазы по оболочкам головного и спинного мозга на уровне Th9-Th10 с признаками компрессии (рисунки 77а,б).

На основании результатов гистологического исследования и данных МРТ установлен диагноз медуллобластомы, анапластический вариант, WHO grade IV ЗЧЯ, R+M3. Молекулярная группа МБ не была определена в связи с отсутствием технической возможности. В послеоперационном периоде у ребенка имели место неврологические нарушения в виде мозжечкового мутизма, атаксии, когнитивных расстройств. На 18-е сутки после операции пациент переведен в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей с целью проведения противоопухолевой терапии.



**Рисунок 77а - Магнитно-резонансная томография головного мозга (Sag T1-(SE) + C)**

Примечания: диффузная инфильтрация оболочек гемисфер ГМ, области межножковой цистерны с интенсивным накоплением КВ (зеленые стрелки)



**Рисунок 77б - Магнитно-резонансная томография спинного мозга (Sag T1 TSE + C)**

Примечания: множественные метастатические очаги по оболочкам спинного мозга (Th5, Th9-Th10, Th12-L1) с признаками компрессии на уровне Th9-Th10 с интенсивным накоплением КВ (зеленые стрелки)

В соответствии с рекомендациями протокола НИТ-MED 2017 с учетом возраста ребенка, гистологического варианта опухоли и стадии заболевания пациенту было проведено 3 курса интенсифицированной индукционной химиотерапии с включением циклоfosфамида, цисплатина, этопозида, высокодозного метотрексата и интракраниальной терапии метотрексатом. Основными постцитостатическими осложнениями были трехростковая аплазия кроветворения, фебрильная нейтропения, токсический гепатит, катетер-ассоциированная инфекция кровотока, токсико-аллергический дерматит.

По результатам контрольной МРТ с КУ после 3-х курсов химиотерапии диагностировано уменьшение объема опухоли на 50% от исходного. С учетом достигнутого частичного ответа принято решение о наличии показаний к интенсификации лечения с использованием tandemной ВДХТ с аутоТГСК. Последовательно проведено 2 курса ВДХТ с использованием в качестве режимов кондиционирования «карбоплатин/этопозид» и «тиотепа/циклоfosфамид». В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использовали

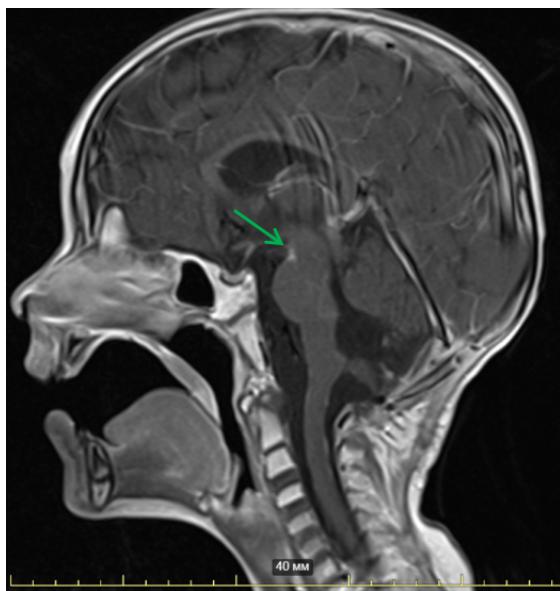
периферические стволовые клетки. Осложнениями терапии были трехростковая аплазия кроветворения, мукозит Зст., нейтропенический энтероколит, ассоциированный с *Klebsiella pneumoniae*, токсико-аллергический дерматит. Медиана восстановления гемопоэза составила 11 и 13 дней по гранулоцитарному и мегакариоцитарному росткам соответственно.

По результатам МРТ с КУ после этапа ВДХТ диагностирована положительная динамика в виде уменьшения размеров патологических образований на уровне Th10-Th11, L1-L2, L5 накапливающих контрастное вещество на 1-1,5 мм с сохранением их количества. В спинном мозге, уменьшение количества и размеров участков накопления контрастного препарата. Последующей этапом терапии с учетом недостижения ПО на фоне интенсивного химиотерапевтического лечения, проведен курс лучевой терапии в объеме краниоспинального облучения в СОД 35,2 Гр с бустами на заднюю черепную ямку и спинной мозг в СОД 55 Гр и 44,2 Гр соответственно.

Через 6,5 недель после завершения лучевой терапии по данным МРТ отмечались послеоперационные изменения в задне-базальных отделах мозжечка и IV желудочка без достоверных признаков остаточной опухоли. Оболочечный метастаз в области межножковой базальной ликворной цистерны не имел динамики по сравнению с данными предыдущего исследования. В спинном мозге сохранялись множественные очаги вторичного поражения по оболочкам с некоторым уменьшением степени контрастирования по сравнению с данными предыдущего исследования. Клинических симптомов прогрессирования болезни выявлено не было, ребенок оставался активным без нарастающей неврологической симптоматики. С учетом полученных данных констатирована стабилизация опухолевого процесса, ремиссия не достигнута.

Через 3 месяца после завершения программы комплексной терапии по данным визуализации МР-картина прежняя (рисунки 78 а,б), тем не менее у ребенка отмечено прогрессирование неврологической симптоматики в виде усиления шаткости походки, косоглазия. С учетом высокого риска прогрессирования болезни принято решение о проведении поддерживающей

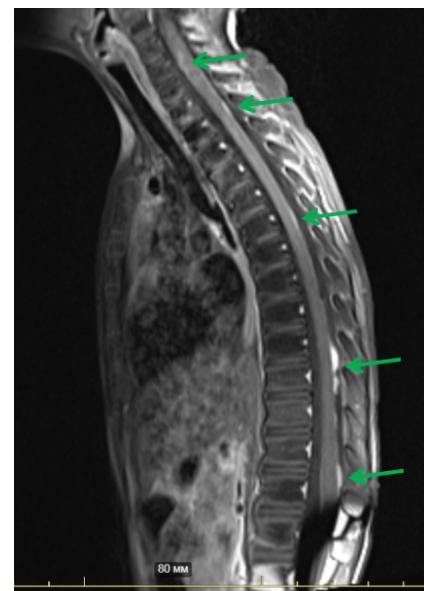
терапии темозоламидом в монорежиме. Переносимость лечения была удовлетворительной, проводилась в декретируемые сроки.



**Рисунок 78а - Магнитно-резонансная томография головного мозга (Sag T1 SE + C)**

Примечания: диффузная инфильтрация оболочек гемисфер, зоны межножковой цистерны с интенсивным накоплением КВ.

Уменьшение размеров и интенсивности накопления очага (зеленая стрелка)



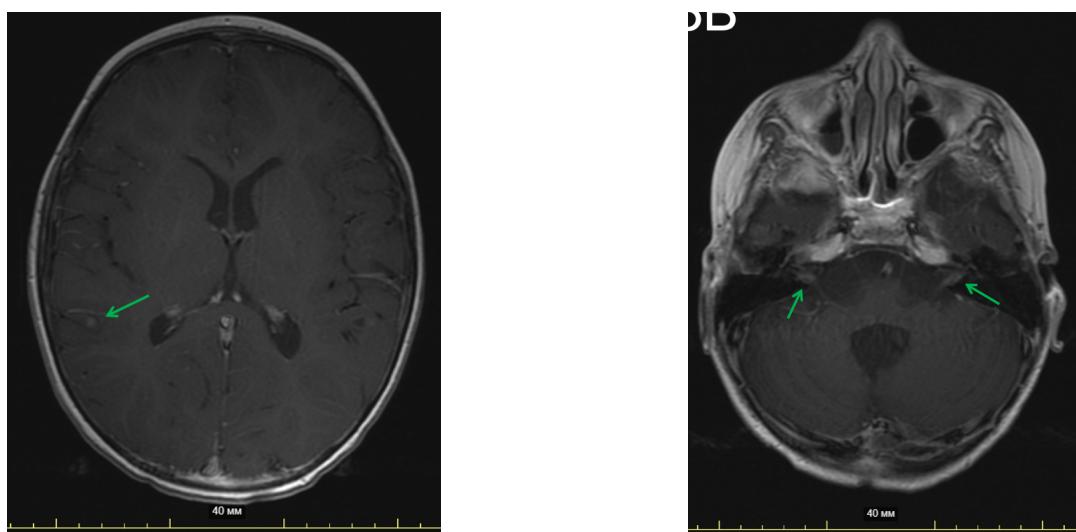
**Рисунок 78б - Магнитно-резонансная томография спинного мозга (Sag T1 TSE + C)**

Примечания: очаги множественного метастатического поражения СМ (C5, C7, Th5, Th9-Th10, L1) с признаками компрессии субарахноидального пространства на уровне Th9-Th10 с интенсивным накоплением КВ. Незначительное уменьшение размеров очагов на уровне C5, Th5 (зеленые стрелки)

После третьего курса лечения, с целью оценки эффекта на проведенную терапию, выполнена МРТ головного и спинного мозга с КУ. По данным обследования отмечается стабилизация опухолевого процесса. Учитывая хорошую переносимость и отсутствие прогрессирования терапия была продолжена.

После завершения 6-го курса поддерживающей ХТ выполнена контрольная МРТ головного и спинного мозга с КУ (рисунок 79), выявлено умеренное увеличение количества лептоменингеальных метастазов по ГМ. Сохранялся

неврологический дефицит: мозжечковая атаксия (шаткость походки), дизартрия, косоглазие. Констатировано прогрессирование опухолевого процесса.

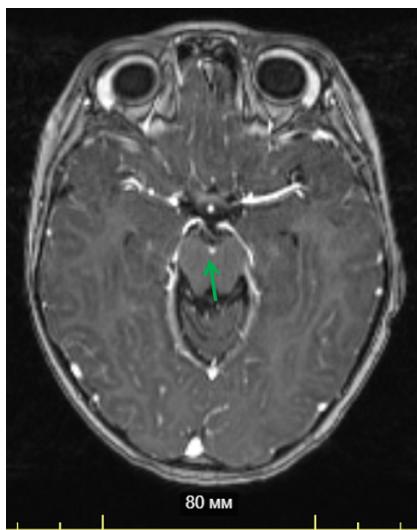


**Рисунок 79 - Магнитно-резонансная томография головного мозга  
(Ax T1 SE + C)**

Примечания: новые очаги накопления КВ в области правой затылочной доли и вестибулярных нервов (зеленые стрелки)

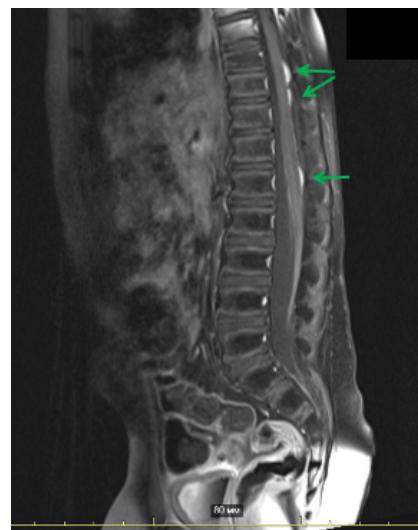
С учетом международных данных и объема ранее проведенной терапии принято решение о попытке применения комбинированной МХТ в комбинации с сиролимусом. Используемая схема лечения включала целеоксисб по 100 мг x 2 раза в день ежедневно per os на протяжении всего периода лечения, чередование циклофосфана и этопозида в дозах 2,5мг/кг и 50мг/м<sup>2</sup> ежедневно per os на протяжении 4-6й недель каждого курса. После достижения суммарной кумулятивной дозы (2100 мг/м<sup>2</sup>) этопозид был отменен. Терапия сиролимусом проводилась непрерывно на протяжении всего курса лечения в стартовой дозе 2 мг/м<sup>2</sup> с коррекций принимаемой дозы по уровняю сиролимуса в крови, при этом целевые значения составляли 10-15 нг/мл. На фоне проводимой терапии сохранялся стойкий клинический эффект в виде отсутствия прогрессирования неврологической симптоматики, а также хороший ЧО по результатам нейровизуализации. Общая длительность терапии составила 2 года, результаты МРТ через 14 мес после завершения ХТ представлены на рисунках 80 а,б. На

сегодняшний день длительность наблюдения после завершения МХТ составляет 45 месяцев, показатели БПВ<sub>2</sub> и ОВ -66 мес и 84 мес соответственно.



**Рисунок 80а - Магнитно-резонансная томография головного мозга (Ax T1 MPR + C)**

Примечания: минимальное накопление КВ в зоне межножковой цистерны (зеленая стрелка)



**Рисунок 80б - Магнитно-резонансная томография спинного мозга (Sag T1 TSE + C)**

Примечания: множественные очаги метастатического поражения оболочек спинного мозга на уровне Th6, Th11-12, Th12-L1 с накоплением КВ. Выраженная положительная динамика в виде уменьшения количества, размеров и интенсивности накопления КВ (зеленые стрелки)

На момент последнего визита возраст ребенка соответствовал 10 годам. Рост нижнего среднего, избыточная масса тела, нарушение пищевого поведения. Состояниями, требующими наблюдения и коррекции являются снижение остроты зрения OU, паралич отводящего нерва слева, неуверенная походка по лестнице, субклинический гипотиреоз. После завершения противоопухолевой терапии перенес компрессионный перелом тел Th6-9, что требует ношения грудопоясничного корсета в вертикальном положении. Гормональных нарушений нет. Находится под динамическим наблюдением врача педиатра, офтальмолога, невролога, ортопеда. Ходит в обычную школу с индивидуальным обучением (10 лет, закончил 1ый класс), есть сложности общения с одноклассниками, друзей нет.

Ходит на дополнительные занятия по труду. Себя обслуживает. Выполнена оценка качества жизни с использованием опросника HUI, результаты представлены в таблице 57.

**Таблица 57-** Значения уровней атрибутов HUI2 и HUI3 для ребенка с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой после завершения противоопухолевой терапии в отдаленном периоде

Атрибуты системы HUI2; среднее значение (SD)						
Ощущение	Подвижность	Когнитивные способности	Самообслуживание	Боль	Эмоции	Мультиатрибут
0,65	0,92	1,00	1,00	1,00	1,00	0,82
Атрибуты системы HUI3; среднее значение (SD)						
Зрение	Слух	Речь	Когнитивные способности	Боль	Эмоции	Способность передвигаться
0,95	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	0,83

Полученные данные указывают на наличие умеренных и тяжелых нарушений по таким параметрам оценки здоровья как «ощущение», «слух», «способность передвигаться». Помимо этого следует отметить, что мультиатрибутные индексы здоровья значимо снижены и соответствуют тяжелым нарушениям по обеим наблюдаемым системам оценки соответственно.

### *Заключение по клиническому случаю*

История болезни данного пациента отчетливо демонстрирует спорадический случай возникновения МБ у мальчика раннего возраста с развитием яркой клинической картины в дебюте заболевания с быстрым прогрессированием симптоматики, что явилось причиной госпитализации в стационар общего профиля для обследования. После верификации диагноза на основании результатов гистологического и молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, противоопухолевая терапия первой линии проводилась в соответствии с

утвержденными рекомендации по лечению МБ у детей с применением комбинированной ПХТ, ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ в объеме КСО, а также поддерживающей ХТ. Тем не менее по данным проводимой диагностики с применением МРТ, у ребенка сохранялись признаки активной болезни с прогрессированием очагового поражения головного и спинного мозга. Следует отметить, что в отличие от манифестации болезни, прогрессирование носило бессимптомный характер, соответствуя выявленной нами закономерностью в ходе диссертационного исследования. Высокоинтенсивная противоопухолевая терапия в первой линии, отсутствие интервала в лечении, ограничивало использование интенсивных подходов лечения ввиду рисков ассоциированной ранней и отдаленной токсичности, в связи с чем была выбрана тактика метрономной ХТ, позволившая достичь длительного периода беспрогрессивной и общей выживаемости. Несмотря на ряд сохраняющихся соматических осложнений противоопухолевой терапии, определяющих снижение качества жизни ребенка по некоторым атрибутам, требующих постоянного наблюдения врачами-специалистами, своевременной коррекции и активной реабилитации, представленный случай является ярким примером благоприятного исхода у ребенка с инициальным рефрактерным течением МБ, благодаря комплексному мультидисциплинарному оказанию помощи.

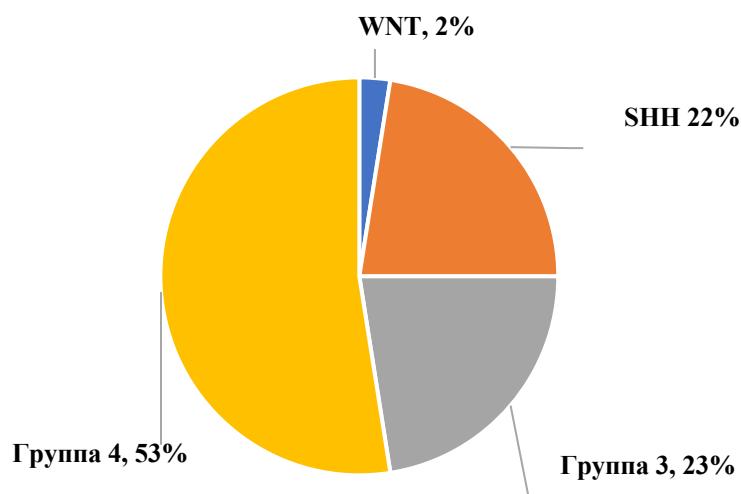
## ГЛАВА 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ

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 51. Большая часть пациентов (n=29; 60,4%) на момент анкетирования достигли статуса ПО после завершения 2ой/последующих линий терапии. Группу сравнения составили здоровые пациенты детского возраста (группа здоровья 1).

**Таблица 51** - Основные характеристики исследуемой когорты пациентов (n=48)

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

При анализе распределения пациентов исследуемой когорты в зависимости от молекулярной группы МБ, выявлено преобладание МБ группы 4 (n=21, 43,7%), что представлено на рисунке 81.



**Рисунок 81-** Распределение пациентов исследуемой когорты в зависимости от молекулярной группы медуллобластомы

Респондентами в анкетировании являлись родители пациентов (n=37; 77,1%) и/или медицинский работник (лечащий врач), осуществляющий медицинское наблюдение за ребенком (n=11; 22,9%). Среднее время, потраченное на заполнение опросника, составило  $8,0 \pm 3,0$  мин, что свидетельствует о простоте и доступности для заполнения. В таблице 52 представлены полученные данные по распределению уровней атрибутов здоровья HUI2 и HUI3 в исследуемой когорте пациентов (n=48).

**Таблица 52 -** Число и средние значения сниженных атрибутов (системы HUI2 и HUI3) в исследуемой когорте больных

	Уровни атрибутов, N (%)					
	1	2	3	4	5	6
<b>HUI2</b>	<b>Нет</b>	<b>Легкий</b>	<b>Умеренный</b>	<b>Тяжелый</b>		<b>н/п</b>
<i>Ощущение</i>	23 (47,9)	13 (27,1)	10 (20,8)	2 (4,2)	0	н/п
<i>Подвижность</i>	23 (47,9)	17 (35,4)	7 (14,6)	1 (2,1)	0	н/п

*Продолжение таблицы 52*

<i>Когнитивные способности</i>	12 (25,0)	32 (66,7)	4 (8,3)	0	0	н/п
<i>Самообслуживание</i>	29 (60,4)	12 (25,0)	5 (10,4)	2 (4,2)	0	н/п
<i>Эмоции</i>	22 (45,8)	20 (41,7)	6 (12,5)	0	0	н/п
<i>Боль</i>	30 (62,5)	13 (27,1)	5 (10,4)	0	0	н/п
<i>Всего (n=288)</i>	<b>139 (48,2)</b>	<b>107 (37,2)</b>	<b>37 (12,9)</b>	<b>5 (1,7)</b>	<b>0</b>	<b>н/п</b>
<b>HUI3</b>	<b>Нет</b>	<b>Легкий</b>	<b>Умеренный</b>		<b>Тяжелый</b>	
<i>Зрение</i>	28 (58,3)	18 (37,5)	0	0	1 (2,1)	1 (2,1)
<i>Слух</i>	44 (91,7)	0	3 (6,2)	1 (2,1)	0	0
<i>Речь</i>	38 (79,2)	1 (2,1)	8 (16,6)	0	1 (2,1)	0
<b>HUI3</b>	<b>Нет</b>	<b>Легкий</b>	<b>Умеренный</b>		<b>Тяжелый</b>	
<i>Способность передвигаться</i>	23 (47,9)	17 (35,4)	3 (6,3)	4 (8,3)	0	1 (2,1)
<i>Мелкая моторика</i>	21 (43,7)	21 (43,7)	2 (4,2)	2 (4,2)	2 (4,2)	0
<i>Эмоции</i>	10 (20,8)	35 (72,9)	3 (6,3)	0	0	0
<i>Боль</i>	27 (56,2)	16 (3,3)	5 (10,5)	0	0	0
<b>HUI3</b>	<b>Нет</b>	<b>Легкий</b>	<b>Умеренный</b>		<b>Тяжелый</b>	
<i>Когнитивные способности</i>	12 (25,0)	3 (6,3)	4 (8,3)	25 (52,1)	4 (8,3)	0
<i>Всего (n=384)</i>	<b>Нет</b>	<b>Легкий</b>	<b>Умеренный</b>		<b>Тяжелый</b>	
	<b>203 (52,9)</b>	<b>115 (29,9)</b>	<b>50 (13,0)</b>		<b>16 (4,2)</b>	

Из таблицы 52 видно, что в исследуемой когорте пациентов частота снижения уровней атрибутов здоровья HUI 2 и HUI 3 составила 51,8% и 47,1% соответственно, варьируя от легкой (29,9%), умеренной (13%) и тяжелой (4,2%) степени тяжести нарушений. Полученные данные были использованы для последующего сравнительного анализа числа сниженных атрибутов здоровья и их средних значений по сравнению со здоровой популяцией пациентов (таблица 53).

**Таблица 53** - 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)
<b>Исследуемая когорта</b>	288/149 (51,8)	2,32 (0,53)	384/180 (46,8)	2,67 (0,97)
<b>Первая группа здоровья</b>	2562/375 (14,6)	1,72 (1,14)	3416/382 (11,2)	1,84 (1,3)
<b>U-тест Манна-Уитни</b>	-	<0,001	-	<0,001

В результате сравнения двух независимых групп с использованием *U*-критерия Манна-Уитни (таблица 53) 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.

Анализ средних значений уровня атрибутов здоровья для исследуемой когорты по системам HUI2 и HUI3 с оценкой статистических различий проводился в зависимости от стадии заболевания, числа рецидивов и объема проведенной терапии (ВДХТ, ЛТ, оперативное лечение). Полученные результаты отражены в таблицах 54 и 55.

**Таблица 54** - Средние значения уровней атрибутов HUI2 в зависимости от оцениваемого фактора риска у исследуемых когорты пациентов

Группы сравнения		Атрибуты системы HUI2; среднее значение (SD)					
		Ощущение	Подвижность	Когнитивные способности	Самообслуживание	Боль	Эмоции
Стадия в рецидиве M+	да	1,83 (0,91)	1,70 (0,70)	1,83 (0,59)	1,53 (0,77)	1,40 (0,56)	1,57 (0,62)
	нет	1,78 (0,94)	1,72 (0,95)	1,83 (0,51)	1,67 (0,97)	1,61 (0,85)	1,83 (0,78)
	p	0,81	0,77	0,97	0,82	0,25	0,55

Продолжение таблицы 54

<b>N рецидивов (&gt;1)</b>	да	1,50 (0,7)	1,50 (0,70)	1,90 (0,56)	1,70 (0,94)	1,30 (0,48)	1,30 (0,48)
	нет	1,89 (0,95)	1,76 (0,82)	1,82 (0,56)	1,55 (0,82)	1,53 (0,72)	1,76 (0,71)
	<i>p</i>	0,26	0,36	0,67	0,58	0,46	0,06
<b>ВДХТ</b>	да	2,14 (1,0)	1,86 (0,77)	1,86 (0,66)	1,57 (0,93)	1,64 (0,74)	1,64 (0,74)
	нет	1,68 (0,8)	1,65 (0,81)	1,82 (0,52)	1,59 (0,82)	1,41 (0,65)	1,68 (0,68)
	<i>p</i>	0,17	0,31	0,92	0,8	0,26	0,83
<b>ЛТ повторная</b>	да	1,53 (0,83)	1,40 (0,63)	1,67 (0,61)	1,33 (0,81)	1,20 (0,41)	1,53 (0,51)
	нет	1,94 (0,93)	1,85 (0,83)	1,91 (0,52)	1,70 (0,84)	1,61 (0,74)	1,73 (0,76)
	<i>p</i>	0,13	0,06	0,15	0,08	0,07	0,51
<b>Повторная операция</b>	да	1,65 (0,93)	1,53 (0,8)	1,76 (0,56)	1,53 (0,71)	1,47 (0,80)	1,65 (0,7)
	нет	1,90 (0,9)	1,81 (0,79)	1,87 (0,56)	1,61 (0,91)	1,48 (0,62)	1,68 (0,7)
	<i>p</i>	0,29	0,18	0,54	0,99	0,65	0,89

**Таблица 55** - Средние значения уровней атрибутов HUI3 в зависимости от оцениваемого фактора риска у исследуемых когорты пациентов

<b>Группы сравнения</b>		<b>Атрибуты системы HUI3; среднее значение (SD)</b>							
		<b>Зрение</b>	<b>Слух</b>	<b>Речь</b>	<b>Когнитив- ные способ- ности</b>	<b>Боль</b>	<b>Эмо- ции</b>	<b>Способность передви- гаться</b>	
<b>Стадия в рецидиве M+</b>	да	1,63 (1,1)	1,30 (0,79)	1,37 (0,76)	3,07 (1,43)	1,50 (0,63)	1,87 (0,5)	1,77 (0,85)	1,80 (0,92)
	нет	1,44 (0,51)	1,00 (0,0)	1,56 (1,14)	3,22 (1,35)	1,61 (0,77)	1,83 (0,51)	1,94 (1,43)	1,83 (1,15)
	<i>p</i>	0,91	0,11	0,76	0,73	0,73	0,83	0,79	0,76
<b>N рецидивов (&gt;1)</b>	да	1,70 (1,25)	1,20 (0,63)	1,20 (0,63)	3,30 (1,41)	1,60 (0,51)	1,80 (0,42)	1,60 (0,96)	1,90 (1,28)
	нет	1,53 (0,89)	1,18 (0,65)	1,50 (0,98)	3,08 (1,4)	1,53 (0,72)	1,87 (0,52)	1,89 (1,1)	1,79 (0,93)
	<i>p</i>	0,97	0,87	0,36	0,58	0,50	0,75	0,39	0,94
<b>ВДХТ</b>	да	2,14 (1,5)	1,50 (1,01)	1,57 (1,2)	3,00 (1,56)	1,64 (0,74)	2,00 (0,55)	2,00 (1,03)	1,86 (1,23)
	нет	1,32 (0,47)	1,06 (0,34)	1,38 (0,77)	3,18 (1,33)	1,50 (0,66)	1,79 (0,47)	1,76 (1,1)	1,79 (0,91)
	<i>p</i>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	0,84	0,93	0,53	0,22	0,30	0,75
<b>ЛТ повторная</b>	да	1,40 (1,05)	1,13 (0,51)	1,33 (0,72)	2,60 (1,5)	1,40 (0,63)	1,67 (0,48)	1,47 (0,83)	1,67 (1,11)
	нет	1,64 (0,92)	1,21 (0,69)	1,48 (1,0)	3,36 (1,29)	1,61 (0,7)	1,94 (0,49)	2,00 (1,17)	1,88 (0,96)
	<i>p</i>	0,06	0,78	0,86	0,07	0,32	0,08	0,075	0,23

*Продолжение таблицы 55*

<b>Повтор- ная операция</b>	да	1,41 (0,5)	1,12 (0,48)	1,47 (1,12)	3,06 (1,43)	1,53 (0,71)	1,82 (0,52)	1,65 (1,05)	1,71 (0,92)
	нет	1,65 (1,14)	1,23 (0,71)	1,42 (0,8)	3,16 (1,39)	1,55 (0,67)	1,87 (0,49)	1,94 (1,12)	1,87 (1,05)
	<i>p</i>	0,83	0,65	,080	0,74	0,87	0,76	0,19	0,56

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния стадии МБ, порядка рецидива, повторных ЛТ и оперативного вмешательства на уровни атрибутов обеих систем у пациентов с р/р формами МБ. Единственным фактором, демонстрирующим статистическую значимость, являлось использование ВДХТ с последующей аутоТГСК на любом из этапов противоопухолевого лечения на состояние зрения и слуха в рамках оценки по системе HUI3 (таблица 55).

Для исследуемой когорты пациентов рассчитывались утилитарные одно- и мультиатрибутные индексы по системам HUI2 и HUI3, и, на основании полученных данных, выполнена оценка различных функциональных нарушений по изучаемым параметрам (таблица 56).

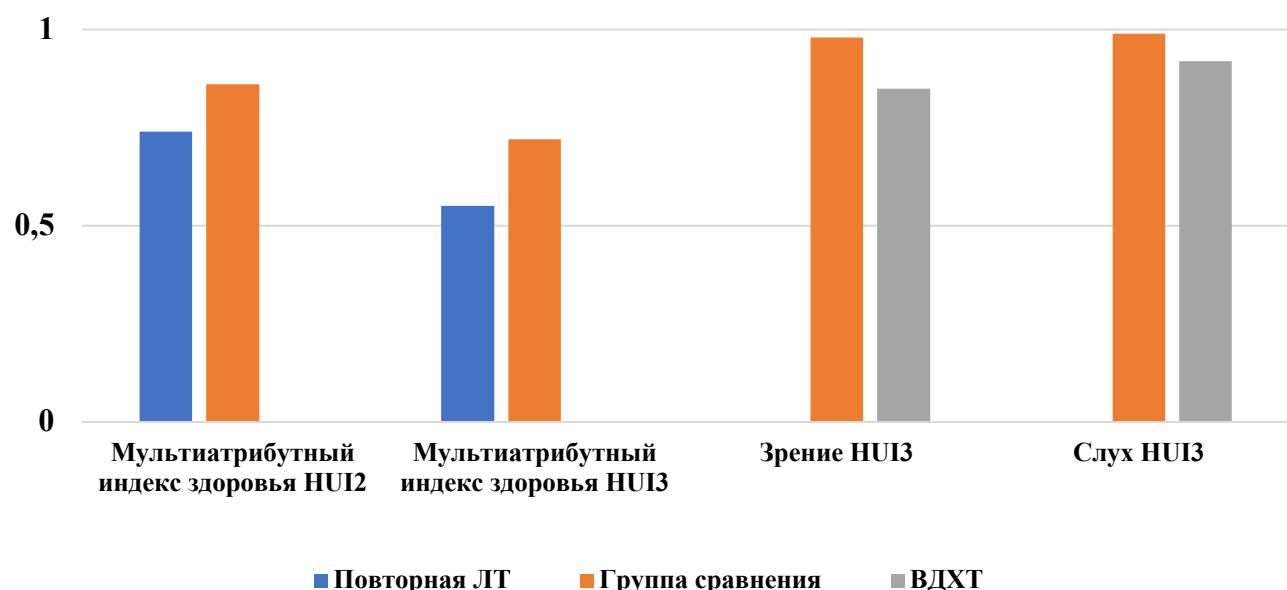
**Таблица 56** - Одно- и мультиатрибутные индексы здоровья по системам HUI2 и HUI3 у исследуемой когорты пациентов (n=48)

Индексы здоровья	Среднее значение с 95% ДИ	Медиана (SD)
<b>HUI2</b>		
<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>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)
<b>HUI3</b>		
<i>Зрение</i>	0,94 (0,89-0,99)	1,0 (0,16)

*Продолжение таблицы 56*

<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 56, 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 соответствовали умеренным и тяжелым нарушениям в обеих наблюдаемых системах оценки соответственно.



**Рисунок 82** - Сравнительные данные показателей атрибутов здоровья по системам HUI2 и HUI3 для статистически значимых факторов

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 82. Полученные различия оцениваемых индексов здоровья в исследуемой группе свидетельствуют о значимом влиянии таких факторов как применение повторной ЛТ и режимов ВДХТ при лечении МБ.

## **ГЛАВА 7. ЭТАПЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ КУРАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ НА ВСЕХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ**

### **7.1. Дифференцированная роль курации пациентов с медуллобластомой врачом-педиатром и детским онкологом**

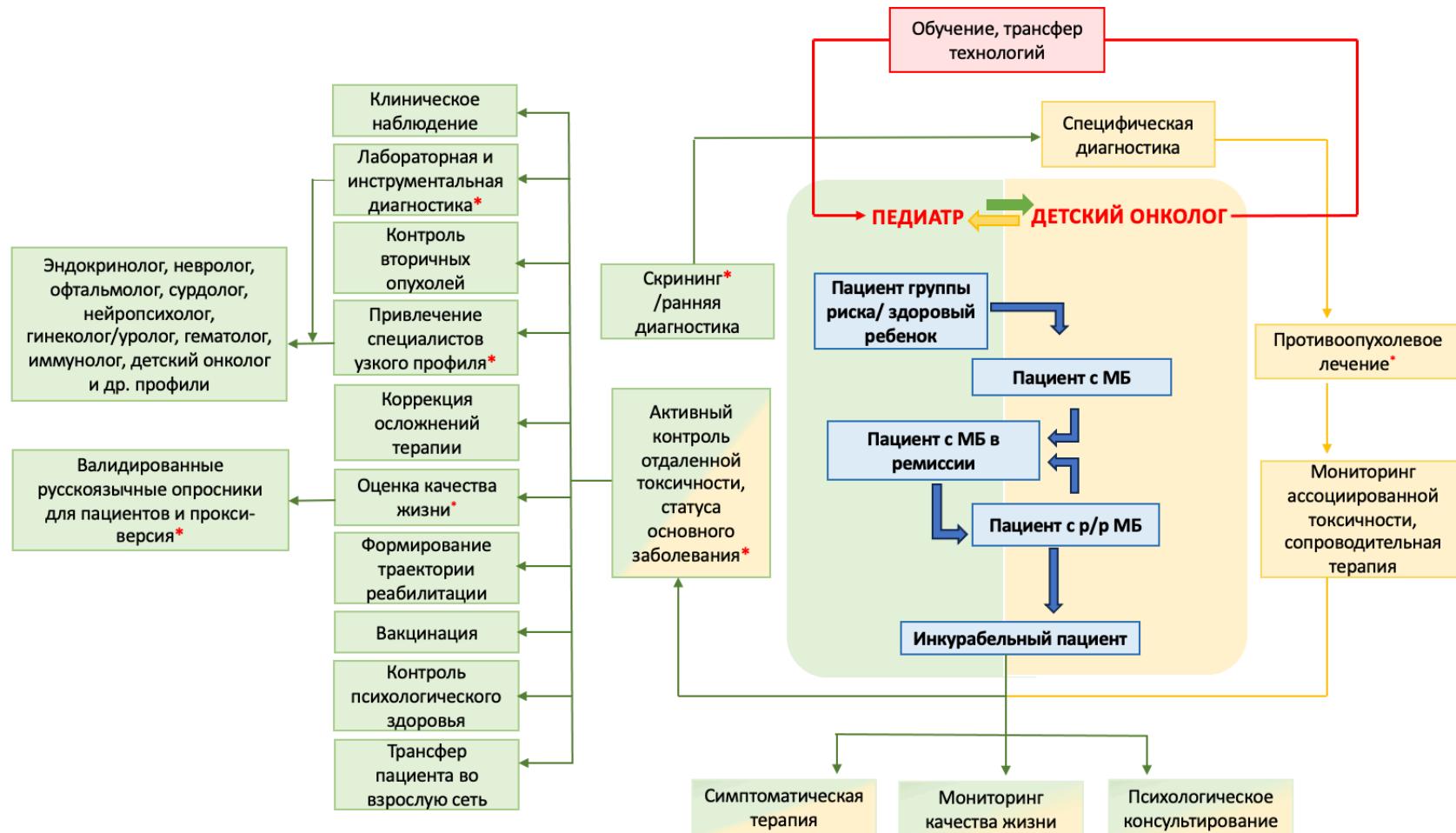
Представленные результаты диссертационного исследования свидетельствуют о необходимости длительного динамического наблюдения пациентов после комплексного лечения МБ, вне зависимости от фазы лечения, на предмет отдаленных последствий терапии и статуса основного заболевания. Следует подчеркнуть, что ребенок с МБ является пациентом с хроническим заболеванием, тем самым очевидно, что основная роль в курации 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, психологического состояния, возможность и необходимые условия обучения, формирование траектории реабилитационных мероприятий в зависимости от диагностированных функциональных нарушений. Как было отмечено ранее в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021г. №629н [12], пациенты с онкологическими заболеваниями, и, в частности, с МБ, требуют длительного, а в ряде случаев пожизненного диспансерного наблюдения. Помимо всего прочего, следует еще раз подчеркнуть важное значение применения программ скрининга у пациентов группы риска возникновения МБ в детском возрасте, а также ранней диагностики, принимая во внимание клинический фенотип заболевания с обязательным

применением методов нейровизуализации при наличии соответствующих симптомов.

Проведенная первая линия противоопухолевой терапии с достижением стабилизации/ частичного ответа/ первой полной ремиссии МБ, совершенно не исключает прогрессирования или рецидива заболевания с вариабельностью сроков их развития. На сегодняшний день разработаны международные подходы к прогнозированию рисков развития рецидива МБ после первичного лечения [355], однако следует еще раз подчеркнуть, что таковых в отношении временных паттернов рецидивирующих форм заболевания, а также оценки рисков исходов на сегодняшний день нет.

На рисунке 83 представлен алгоритм наблюдения ребенка с МБ на различных этапах оказания помощи с представлением основных аспектов дифференцированного наблюдения врачами педиатром и детским онкологом. 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 врачом-педиатром с применением визуализирующих методов исследования, программы противорецидивного лечения МБ, обоснованы показания к мультидисциплинарному участию, а также необходимость оценки качества жизни на всех этапах взросления ребенка. Принимая во внимание доказанную наиболее высокую частоту эндокринных, двигательных, неврологических осложнений, а также нарушений со стороны слуха и зрения, пациенты перенесшие МБ в обязательном порядке требуют участия специалистов соответствующих профилей. Ключевыми направлениями являются активное наблюдение, маршрутизация, междисциплинарность, а зонами ответственности – контроль исходов, отсутствие осложнений и их курабельность.

Более детальное представление каждого из вновь предлагаемых к внедрению алгоритмов представлены в разделах 7.2- 7.5.



**Рисунок 83 - 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*

## 7.2. Скрининг и ранняя диагностика медуллобластомы в популяции и мониторинг рецидивов после завершения противоопухолевой терапии

Принимая во внимание выявленные особенности МБ в аспектах клинического течения и сроков рецидивирования МБ (глава 3), а именно доминированием симптоматических форм в дебюте по сравнению с прогрессирующей/ рецидивирующей МБ, рисками развития и уменьшение периода без прогрессирования при наличии одного из вариантов синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (Ли-Фраумени, Горлина, Тюрко (тип 1), Кабуки, анемия Фанкони), а также закономерностей во временных интервалах рецидивирования в зависимости от молекулярной группы МБ, были предложены рекомендации для врачей-педиатров в аспектах скрининга ранней диагностики и мониторинга МБ в популяции и группах риска с применением нейровизуализации (рисунки 84, 85).



**Рисунок 84** - Алгоритмы скрининга и ранней диагностики медуллобластомы у пациентов в общей популяции и при наличии синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям

В ходе исследования, нами были выделены наиболее патогномоничные клинические симптомы МБ, наличие которых у ребенка является абсолютным показанием к выполнению МРТ всех отделов ЦНС в ускоренном порядке. При этом нейровизуализация с целью скрининга МБ должна выполняться только у пациентов с одним из верифицированных синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (синдромы Горлина, Ли-Фраумени, Тюрко (1 и 2 тип), Рубинштейна-Тауби, анемия Фанкони) с регулярными интервалами (схема 4) и у детей с анамнезом МБ (рисунок 85). Результаты нашего исследования продемонстрировали снижение рисков развития поздних (> 5 лет) рецидивов МБ у пациентов с МБ<sub>WNT</sub>, что определяет отсутствие необходимости к продолжению рутинной нейровизуализации по истечении этих сроков, в то время для остальных групп МБ (группа 3 и, особенно SHH и группа 4) ее проведение целесообразно до 10 лет после завершения 1ой линии противоопухолевой терапии.



**Рисунок 85 - Алгоритмы мониторинга рецидивов и прогрессии медуллобластомы у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте**

Принимая во внимание высокую вероятность метастатического распространения МБ в случаях прогрессирования и/или рецидива вне зависимости от инициальной стадии болезни, очевидна потребность в исследовании всей ЦНС. Практичностью разработанных рекомендаций является персонализированный подход к применению диагностических методов визуализации, а также рациональность их использования.

### **7.3. 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 (раздел 3.1), разработан алгоритм выбора противоопухолевой терапии второй линии при р/р МБ, представленный на рисунке 86. Учитывая доказанную сопоставимую эффективность не интенсивных режимов ХТ, в частности протокола комбинированной терапии МЕММАТ, и их сниженную токсичность в сравнении с другими методами ПХТ, таковые должны быть включены в стандарты оказания помощи указанной когорте больных. В соответствии с данными проведенного исследования по эффективности и токсичности используемых опций противорецидивной терапии МБ, а также результатам оценки отдаленной токсичности излеченных пациентов и качества их жизни (главы 4,5), очевидно, что ключевыми аспектами снижения рисков токсических осложнений будет являться редукция интенсивности ХТ. Так, у пациентов с рефрактерной МБ и с рецидивами заболевания после применения комплексного лечения (включая ЛТ) в первой линии, рекомендовано инициальный старт терапии 2ой линии с применения режимов сниженной интенсивности, а именно иринотекан/темозоломид/±бевацизумаб и/ или МЕММАТ. У детей с рецидивами МБ, не получавшими ЛТ первично, учитывая меньшие риски возникновения ассоциированной ранней гематологической токсичности, могут быть использованы любые режимы на усмотрение специалистов конкретного

лечебного учреждения и под контролем переносимости. В случаях регистрации длительных периодов аплазии, рекомендована смена программ ХТ.

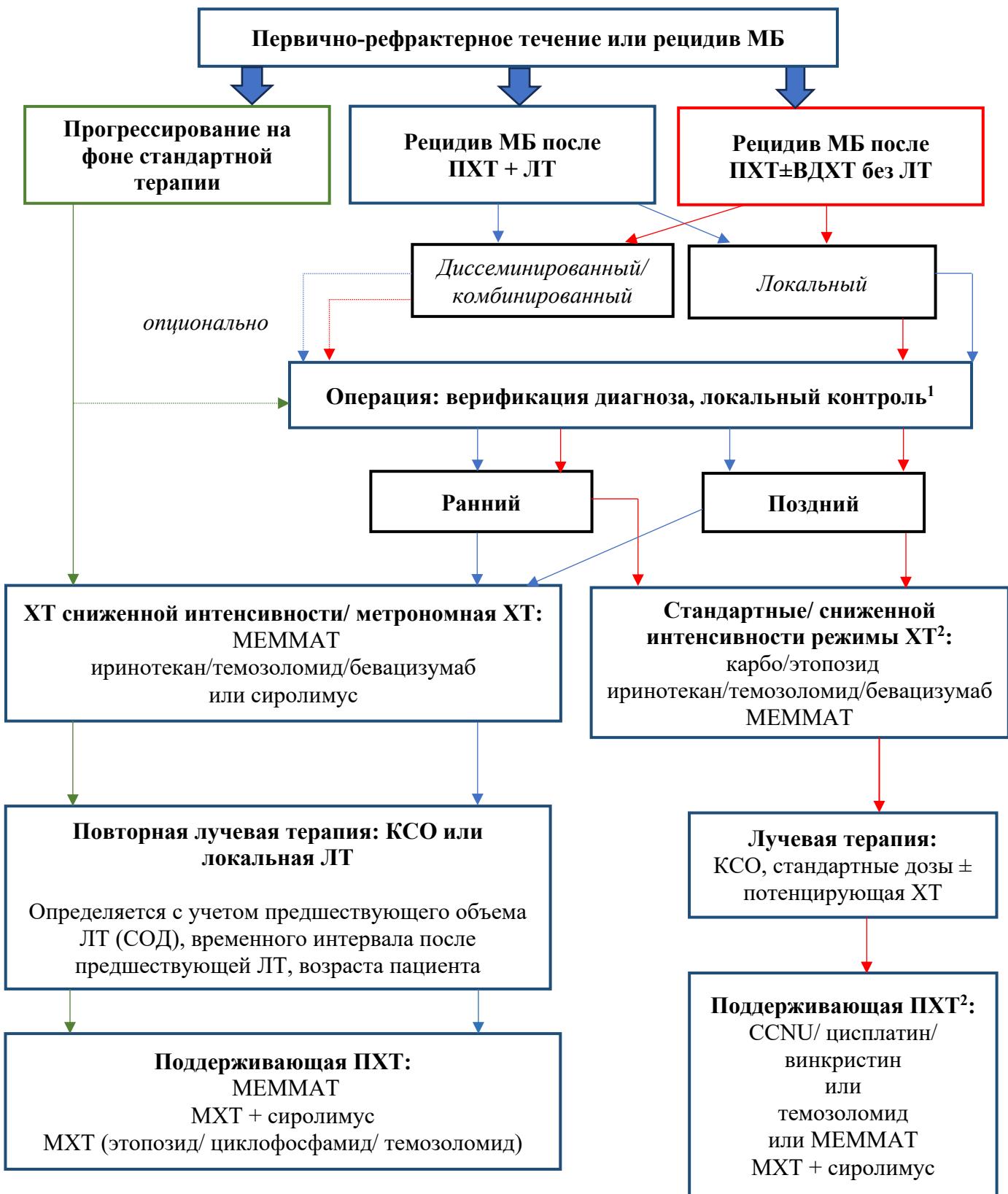
Эскалацией доз цитостатиков (ВДХТ) имело равнозначный эффект на исходы заболевания, но увеличивало частоту ранней и отдаленной токсичности, что явилось обоснованием для исключения данного метода из подходов противорецидивного лечения.

Использование повторной операции не продемонстрировало статистически значимого улучшения результатов лечения пациентов с р/р МБ, ввиду чего остается опциональной и может быть рекомендована с диагностической целью или направленной на купирование неврологической симптоматики при опухолях больших размеров и наличии объемного воздействия. При локальных рецидивах МБ целесообразным представляется потенциальная эффективность хирургического вмешательства, однако в исследуемой нами когорте, успешности применения такового доказано не было.

Лучевая терапия, в первую очередь в объеме КСО, даже при повторном использовании, имела строгую положительную корреляцию с увеличением показателей выживаемости исследуемой когорты пациентов, что определило необходимость ее включения в режимы противорецидивной терапии. И несмотря на то, что применение ЛТ, особенно повторных курсов краиноспинального облучения, 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.

Поддерживающая ХТ после завершения ЛТ является необходимой, при этом рекомендовано ее длительное использование под контролем переносимости и сохранения контроля роста опухоли.

Рекомендованные сроки продолжительности противорецидивной терапии не определены, медиана в проведенном исследовании для МХТ составила 18 мес, согласно данным литературы, может достигать 24 мес при отсутствии абсолютных противопоказаний [50,118,230,349].



**Рисунок 86 - Алгоритмы выбора противоопухолевой терапии второй линии у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой**

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

## 7.4. Стратификация рисков исходов рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы

Полученные в ходе исследования данные, свидетельствующие о наличии значимых факторов прогноза при р/р МБ (раздел 3.1), были использованы для разработки системы формирования групп риска. Представленная в таблице 57 стратификация может быть использована для предикции исходов р/р МБ и показанием к возможной/необходимой модификации противоопухолевой терапии с включением новых методов противоопухолевого лечения, а также лежать в основе последующих рандомизированных исследований.

**Таблица 57-** Стратифицирующие факторы рисков рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы

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

## ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день оказание помощи пациентам детского возраста с МБ, остается высокоактуальной проблемой ввиду ее высокой частоты в структуре детской онкологической заболеваемости, а также серьезного прогноза для выживаемости и последующего качества жизни излеченных пациентов. Несмотря на достигнутые успехи, определяемые ростом общей и беспрогрессивной выживаемости детей с МБ, вопросы ранней диагностики, дифференциального диагноза неспецифичных симптомов в дебюте и рецидиве заболевания, длительного диспансерного наблюдения на этапах ремиссии и выздоровления в отдаленном периоде, приобретают все более важное значение. Кроме того, важно отметить, что осведомленность о рисках развития МБ в детском возрасте позволяет использовать необходимые программы скрининга для ранней диагностики, а представление о возможных исходах болезни, поможет персонифицировать подходы к диспансеризации указанной категории пациентов. Следует подчеркнуть, что в части ранней диагностики, ровно, как и в длительном медицинском сопровождении больного ребенка, получившего курсы противоопухолевой терапии, главная роль, несомненно, принадлежит педиатру, как основному врачу, курирующему детей в течение всего периода детства.

Современные подходы к терапии первой активной фазы МБ с применением высокоинтенсивных комбинированных и комплексных методов противоопухолевой терапии, не исключают возникновение рецидивов и рефрактерных форм заболевания, которые ранее рассматривались как инкурабельные состояния [139,215,393,425]. Сегодня, использование второй и последующих линий терапии в отношении р/р МБ у детей, способствует излечению до 20% пациентов, но зачастую с высокой ассоциированной токсичностью [92,130,347,391,393]. При этом следует подчеркнуть, что несмотря на утвержденные подходы к стратификации рисков первичной МБ и наличие стандартизованных опций противоопухолевой терапии, рефрактерные и рецидивирующие формы заболевания в этом аспекте остаются малоизученной

проблемой. Очевидно, что стратификация риска МБ при инициальной диагностике на основании клинических и молекулярно-генетических данных дает возможность улучшить показатели выживаемости при одновременном снижении интенсивности лечения у пациентов, имеющих лучший прогноз. В то же время пациенты с р/р МБ представляют собой наиболее сложную категорию больных ввиду отсутствия на сегодняшний день утвержденных стандартов при выборе тактики противоопухолевой терапии, отсутствия ориентиров прогнозирования исходов болезни, а также программ диспансеризации. Очевидно, что влияние большого числа факторов, включая клинические, молекулярно-генетические, особенности анамнеза первой линии терапии, будут влиять на исходы заболевания, однако валидными таковые могут быть только при анализе большого числа проанализированных случаев. Таким образом, представилось актуальным и практически значимым проведение комплексного исследования большой когорты пациентов с рецидивирующими и рефрактерными МБ с фокусом на изучение особенностей их клинического течения, стратификацию рисков исходов как в аспектах выживаемости, так и отдаленных последствий терапии, а также разработку рекомендаций по мультидисциплинарному сопровождению на основе наиболее значимых в ходе работы результатов.

В проведенном исследовании нами было проанализировано течение МБ у пациентов детского возраста с момента дебюта заболевания до развития прогрессирования или рецидивов с последующей оценкой исходов болезни, включая качество жизни пациентов, а также всех педиатрических и онкологических аспектов наблюдения и лечения. При этом основной целью являлась разработка персонализированных подходов к оказанию помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными МБ на основании оценки соматических, психологических исходов и выживаемости пациентов.

В настоящее время завершенные исследования по изучению р/р МБ являются крайне малочисленными с неоднородностью изучаемых когорт и разнородностью поставленных целей и задач исследования. Наши данные, по сравнению с другими международными исследованиями [92,128,215,350], включили достаточно

большую и однородную когорту пациентов – 270 детей с р/р МБ, что на сегодняшний день является самой большой популяцией больных в РФ, доступных для проведения углубленного анализа [26].

Полученные данные, в том числе и в нашем исследовании, как правило, не являлись рандомизированными [92,350], что в первую очередь обусловлено необходимостью выбора максимально эффективной и безопасной опции терапии для конкретного пациента. Это означает, что интенсивность симптоматики основного заболевания, а также такие факторы как стадия, наличие стратифицирующих прогностически значимых мутаций, объем предшествующей терапии, могут оказывать существенное влияние на выбор тактики лечения. Данный факт в свою очередь затрудняет интерпретацию результатов одномерного анализа и не позволяет ограничиться только его использованием, определяя необходимость применения многофакторного анализа выживаемости с применением моделей пропорциональных рисков Кокса [103], использованных в проведенном нами исследовании.

Важным вопросом для врачей педиатров, как специалистов первичного звена здравоохранения, является представление о фенотипе пациента с МБ. Известно, что МБ регистрируется чаще у лиц мужского пола [23,293,406,352] и у детей всех возрастных категорий [139,222,393] с характерным распределением в зависимости от молекулярной группы. В нашем исследовании было также продемонстрировано преобладание мальчиков и статистически неоднородное распределение пациентов по возрасту, определяемые молекулярной группой МБ, сохраняющее свои закономерности и в случаях рефрактерных/ рецидивирующих форм заболевания.

Локализация МБ в дебюте заболевания в исследуемой когорте, как и в ряде опубликованных [49,184,386] источниках, имела некоторые закономерности распределения в зависимости от возраста и молекулярной группы, тем не менее нами статистическая значимость была выявлена только для ассоциаций МБ<sub>WNT</sub> – паравентровое расположение опухоли ( $p=0,000$ ) и МБ<sub>SNN</sub> – локализация в мозжечке ( $p=0,000$ ).

Проанализировав факторы, оказывающие влияние на первичное распространение МБ в дебюте, довольно интересными оказалось отсутствие значимости таких, как длительность анамнеза и среднее время до постановки диагноза для всех стадий ( $M_0-M_x$ ), при этом последнее было равнозначным, соответствуя 2,2мес ( $p=0,91$ ). Только у пациентов с МБ<sub>SHH</sub> наблюдалось преобладание локальных стадий заболевания ( $p=0,000$ ), при этом других закономерностей с молекулярными группами выявлено не было. Строго неблагоприятным фактором агрессивного поведения опухоли и развития диссеминированного поражения в дебюте было наличие амплификации гена *MYC* ( $p=0,025$ ). При этом важно отметить, что экспрессия такового в большей степени была ассоциирована с МБ<sub>Gr3</sub> и практически никогда не встречается в случаях МБ<sub>SHH</sub> и МБ<sub>WNT</sub>, что было продемонстрировано и в исследованиях Northcott и других авторов [485,115,231,273]. Очевидно, что вышеперечисленные данные могут быть получены только после проведения молекулярно-генетической диагностики образца ткани опухоли и являются лишь стратифицирующими маркерами для определения группы риска заболевания для первичного пациента.

Клиническое значение для своевременной верификации диагноза имело представление о симптоматике МБ, а также факторах, определяющих риски ее развития в популяции. Как известно, большая часть случаев развития МБ являются спорадическими с отсутствием доказанных закономерностей и факторов, объясняющих причину заболевания [52,78,222,378]. Тем не менее, работы, посвященные ранним клиническим аспектам диагностики МБ сохраняют свою актуальность, особенно в части анамнеза жизни, сопутствующей патологии, социально-экономических факторов и ряда других [293,352]. В нашем исследовании у 72,6% пациентов проанализированы данные семейного анамнеза и особенностей роста и развития до 3х летнего возраста, при этом лишь у 23,9% выявлены ряд неспецифических особенностей периода раннего детства, включая задержку психомоторного развития (17,3%), частые респираторные инфекции (5,61%), врожденные пороки развития (1,02%). В то же время почти у 4% пациентов имело место развитие МБ в структуре одного из диагностированных

синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, при этом наиболее частым был синдром Ли-Фраумени (55,5%) в строгой ассоциации с МБ<sub>SHH</sub>. В ретроспективном мультицентровом исследовании A.Kolodziejczak и соавторов, посвященном МБ только при синдроме Ли-Фраумени [91], нами продемонстрирована статистически значимая разница в показателях БПВ в зависимости от наличия любого из 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 ( $p=0,014$ ).

Несмотря на известный факт в отношении повышенного риска развития вторых и вторичных опухолей у пациентов с СПОЗ [78,91,378], в исследуемой нами когорте таких случаев зарегистрировано не было и причиной летальности у всех пациентов являлось прогрессирование или рецидив МБ. Очевидно, что своевременная диагностика СПОЗ у пациентов детского возраста является поводом для применения программ расширенного скрининга и мониторинга после завершения противоопухолевой терапии в рамках предложенных рекомендаций для врачей педиатров (глава 7, рисунки 83,84).

Медуллобластома характеризуется значимой клинической вариабельностью симптомов заболевания, что в ряде случаев может являться причиной поздней верификации диагноза и повышать вероятность ассоциированных осложнений. По результатам сравнительного анализа данных анамнеза болезни в разные ее фазы ( $n=202$ ), нами отмечена значимые различия по частоте клинически симптомных форм МБ в дебюте по сравнению со случаями прогрессирования/ рецидива ( $p=10^{-55}$ ), при которых симптомы практически отсутствовали и основной являлись лучевые методы. Следует отметить их уникальность получаемых нами в этой части результатов ввиду того, что опубликованные данные литературы крайне ограничены с отсутствием статистического анализа парных выборок [346,347,389].

Доминирующими по частоте проявлениями первичной 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 [224].

Диагностика рецидива или прогрессирования МБ в исследованной нами когорте пациентов в большинстве случаев определялась выполнением плановой нейровизуализации вне зависимости от наличия/ отсутствия клинической симптоматики. При этом закономерно среднее времена 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 ( $M_{Д} = 2,0 \text{--} 2,3 \text{--} 2,7$ ;  $M_{Р} = 0,05 \text{--} 0,09 \text{--} 0,12$ ;  $p=10^{-27}$ ). Учитывая прогностическое благоприятное значение на исходы БПВ<sub>2</sub> 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 указанной когорты (глава 7, рисунки 83-85).

Кроме этого, клинически значимой особенностью р/р МБ, является доминирование диссеминированных форм болезни по сравнению с первой активной фазой ( $p=5 \cdot 10^{-10}$ ), при этом не исключаются случаи локальных форм рецидива МБ после предшествующей метастатической стадии, которые в исследуемой когорте составили 11,4%. Интересно отметить, что, как и в случаях первичной фазы заболевания, у пациентов с МБ<sub>SHN</sub> сохраняется статистически значимая закономерность преобладания локальных стадий ( $p=10^{-5}$ ). Вышеперечисленные факторы следует учитывать при планировании объема визуализирующих методов исследования. Очевидно, что исключения рецидива МБ

на этапах наблюдения, показано использование визуализации всех отделов ЦНС (глава 7, рисунок 85).

Отдельным аспектом настоящего диссертационного исследования являлся сравнительный анализ клинических паттернов первично-рефрактерных и рецидивирующих МБ. Нами отмечено, что в группе рефрактерных форм заболевания имело место преобладание первично диссеминированных (М3) МБ ( $p = 1,6 \cdot 10^{-4}$ ), МБ<sub>Гр3</sub> ( $p=0,000$ ), а также случаев с амплификацией гена *MYC* ( $p = 0,0016$ ). Объем оперативного вмешательства в дебюте у пациентов с первично-рефрактерными и рецидивирующими формами заболевания не имел статистически значимых отличий. Закономерно показатели медианы БПВ при первично-рефрактерном течении МБ после первой линии противоопухолевой терапии МБ были ниже по сравнению с рецидивами заболевания (10мес VS 20 мес,  $p<0,0001$ ).

Принимая во внимание литературные данные о вероятности редкого феномена молекулярно-генетической нестабильности при р/р МБ [92], нами было выполнено сопоставление молекулярных групп МБ в дебюте и в случаях рецидива/прогрессирования заболевания, у пациентов, которым проводилась повторное оперативное вмешательство и молекулярно-генетическое исследование образца ткани опухоли. Частота изменения молекулярной группы МБ и ее гистологического варианта составила 0,002%, которое было зарегистрировано у пациентки с ранним рецидивом МБ после стандартной противоопухолевой терапии (ХТ+ЛТ) - с инициальной классической МБ<sub>Гр4</sub> на анапластическую МБ<sub>Гр3</sub>, при этом дополнительной молекулярно-генетической находкой была амплификация *CDK6*. Данное 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 выбора тактики терапии.

При анализ временных закономерностей прогрессирования/ рецидивов МБ в исследуемой когорте (n=270) была отмечена их значимая вариабельность, при этом были зарегистрированы случаи сверхпозднего рецидивирования заболевания в период от 5 до 15 лет, составивших 8,5% случаев. Тем не менее у 83,7% пациентов

прогрессирование/ рецидив МБ имели место в первые 3 года после завершения терапии. Полученные данные имеют крайне высокое значение в определении необходимых сроков наблюдения пациентов, перенесших противоопухолевую терапию по поводу первичной МБ. Полученные данные могут являться основной персонифицированных программ педиатрического наблюдения за указанной когортой пациентов с определением сроков должного выполнения визуализирующих методов исследования. При этом при анализе различных факторов, 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* ( $HR=2,56$ ;  $p<0,004$ ). В исследовании Hill и соавторов [425] на когорте 247 пациентов с рецидивами МБ продемонстрированы схожие результаты, при этом статистически значимым негативным фактором влияния на скорость развития рецидива заболевания была МБ<sub>Гр3</sub>. Однако в нашем исследовании таковая закономерность наблюдалась только при однофакторном анализе данных и утрачивалась в случаях многопараметрического. Это может объясняться строгой ассоциацией между такими особенностями МБ как анапластический гистологический вариант, наличие амплификации *MYC* и 3 молекулярной группой, при этом значимость последнего фактора в отличие от двух других утрачивается. Единственным благоприятным фактором, способствовавшим увеличению временного интервала до развития рецидива МБ, являлось использование ЛТ в первой линии ( $HR=0,35$ ;  $p<0,001$ ).

У пациентов, достигших полной или частичной ремиссия МБ после завершения первой линии терапии ( $n=192$ ), был выполнен анализ паттернов течения рецидивов и факторов, влияющих на исходы заболевания. Как и для когорты в целом, была продемонстрирована высокая частота метастатических и смешанных рецидивов по сравнению с локальными (70,3% VS 29,7%), при этом статистическую значимость развития такового среди многочисленных анализируемых факторов, продемонстрировали только классический гистологический вариант МБ ( $p=0,02$ ), МБ<sub>Гр4</sub> ( $p=2\times 10^{-6}$ ), и отсутствие/ меньшая интенсивность КСО в первой линии терапии ( $p=9\times 10^{-6}$ ). Следует отметить, что в

исследовании Hill и соавторов [425] отмечена высокая частота диссеминированных рецидивов не только при МБ<sub>р4</sub>, но и в случаях МБ<sub>р3</sub>, однако несмотря на также наблюданную нами закономерность по распределению числа случаев локальных и диссеминированных форм заболевания при МБ<sub>р3</sub>, статистической значимости выявлено не было.

Одним из основных вопросов на сегодняшний день остается целесообразность проведения противоопухолевой терапии у пациентов с р/р МБ ввиду неопределенности исходов и ассоциированных рисков развития токсических осложнений. В исследованиях 90х годов у данной когорты пациентов регистрировалась 100% летальность, что определяло отсутствие необходимости даже в проведении наблюдения после завершения первичной терапии [57, 390]. Тем не менее, на сегодняшний день очевидно, что использование противорецидивного лечения способствует повышению показателей общей выживаемости, что продемонстрировано в немногочисленных международных исследованиях [92,98,130,198,215,308,310,350,391]. Опубликованные данные о выживаемости крайне вариабельны, при этом их оценка затруднена неоднородностью и малочисленностью исследуемых когорт. Наиболее крупными исследованиями, оценивающими эффективность противорецидивной терапии при р/р МБ, являются опубликованные Gaab C. (2022г.) и Levy A. (2021г.), с включением 119 [215] и 105 [403] пациентов с МБ. Уникальность полученных в нашем исследовании данных заключается в проведенной сравнительной оценке эффективности различных режимов ХТ в аспектах эффективности и сопряженной ранней токсичности, а также значения локальных методов контроля (хирургия, регионарная ХТ, ЛТ).

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 с достижением медианы ОВ 53,0 мес (n=235) по сравнению с 14,0мес (n=35) в случаях отсутствия таковой ( $p<0,001$ ). При этом отличий при рефрактерном течении и истинными рецидивами МБ у пациентов, получавших противоопухолевую терапию второй линии, статистически значимых

отличий показателей БПВ<sub>2</sub> и ОВ выявлено не было, медианы для ОВ составили 41,0мес и 57,0мес соответственно ( $p=0,24$ ). Для всей когорты р/р МБ в целом одногодичная, 3х-летняя и 5ти-летняя БПВ<sub>2</sub> составили 43,4%, 17,9% и 11,9%, а показатели ОВ соответствовали 94,5%, 65,3% и 45,6%.

При оценке факторов, влияющих на эффективность терапии, одним из наиболее важных аспектов, является выявленное отсутствие преимущества высокодозных режимов ХТ с аутоТГСК у пациентов с р/р МБ (n=34) в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ ( $p=0,84$  и  $p=0,69$  соответственно). Опубликованные данные по применению ВДХТ при р/р формах МБ крайне ограничены, при этом в рандомизированном исследовании Gaab C. с включением 18 пациентов, получивших ВДХТ, было также продемонстрировано статистически значимое отсутствие улучшения выживаемости ( $p=0,25$ ) [215].

Крайне актуальным вопросом на сегодняшний день является применение метрономной ХТ в различных комбинациях, тем не менее на сегодняшний день в большинстве случаев такой подход рассматривается как паллиативный вариант терапии. Тем не менее последние исследования, опубликованные Slavc и соавторами с оценкой результатов применения режима МЕММАТ (комбинированная низкодозная химиотерапия в сочетании с ингибиторами ангиогенеза) при р/р МБ (n=29) указывает на вероятность достижения длительной БПВ<sub>2</sub> (5ти летней) ~ у 30% пациентов с управляемой токсичностью и в целом удовлетворительной переносимостью терапии [187,227]. Нами продемонстрирована не только сопоставимая эффективность протокола МЕММАТ (n=56) и других вариантов не интенсивных режимов лечения (n=28) в отношении БПВ<sub>2</sub> и ОВ у исследуемой когорты пациентов по сравнению с интенсивными программами лечения (n=1) ( $p=0,35$ ), но и значительно меньший профиль ранней токсичности в случаях ее применения. В первую очередь нами отмечено снижение частоты гематологической токсичности 3-4ст., а также сопряженных инфекционных осложнений ( $p = 4,5 \cdot 10^{-16}$ ). Очевидно, что равнозначная эффективность и сниженная токсичность метрономных режимов ХТ определяет целесообразность их применения у детей с р/р МБ.

Тем не менее следует отметить, что наибольший вклад в достижение контроля над заболеванием имеет использование метода ЛТ. Мы продемонстрировали, что наилучшие показатели БПВ<sub>2</sub> имели пациенты, получавшие ЛТ в случаях рецидива впервые (медиана – 30,0мес), тем не менее повторное облучение было также высокоэффективно (медиана БПВ<sub>2</sub>-18,5мес), по сравнению с пациентами не получившими ЛТ в рецидиве (медиана – 6,0мес),  $p<0,0001$ . Также следует отметить, что статистически значимым фактором был объем используемого облучения, а именно лучшую эффективность имело КСО (медиана БПВ<sub>2</sub>-24,0мес) по сравнению с локальной ЛТ (медиана БПВ<sub>2</sub>-15,0мес),  $p<0,0001$ . Опубликованные литературные данные с включением малого числа пациентов ( $n=5-20$ ) с р/р МБ демонстрируют схожие возможности достижения ответа от нескольких месяцев до нескольких лет с допустимым профилем сопряженной токсичности [105,200,232,286,332,335,341,343,345,346,392,420].

Хирургическое вмешательство, вне зависимости от объема операции ( $p=0,46$ ), как и региональная ХТ, не имели значения в отношении контроля над заболеванием ( $p=0,45$ ).

При выполнении многопараметрического анализа данных, неблагоприятными факторами статистически значимо влияющими на показатели БПВ<sub>2</sub> 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 ОВ. Благоприятными факторами прогноза были локальный рецидив МБ ( $HR_{БПВ2}=0,58$ ,  $p=0,001$ ;  $HR_{ОВ}=0,53$ ,  $p=0,002$ ), применения комбинации любого режима ХТ с ЛТ с достижением полного или частичного ответа на проводимую противоопухолевую терапию. Результаты рандомизированного исследования Р-HIT-REZ 2005 помимо впервые примененной ЛТ в рецидиве заболевания ( $HR=0,31$ ,  $p=0,002$ ), указывают на благоприятное влияние хирургического вмешательства в объеме большим, чем биопсия образования на БПВ ( $HR=0,56$ ,

$p=0,04$ ). Анализ молекулярно-генетических особенностей на исходы заболевания не изучались.

Прогрессирование МБ на фоне проведения второй линии противоопухолевой терапии было показанием к продолжению лечения при отсутствии абсолютных противопоказаний к таковому. Численность анализируемой когорты составила 93 пациента, и полученные нами данные продемонстрировали статистически значимое влияние химиолучевой терапии на продолжительность жизни пациентов (48,0мес VS 74,0 мес,  $p=0,001$ ). Опубликованных результатов в отношении указанной группы пациентов на сегодняшний день в литературе нет.

Одним из наиболее важных аспектов, определяющих результаты терапии пациентов с р/р МБ, являются степень тяжести отдаленной токсичности с оценкой ассоциированных соматических расстройств и качества жизни пациентов, определяющих и вопросы последующего мониторинга. На сегодняшний день данные по указанным исходам лечения у данной категории пациентов крайне ограничены и в большей мере сравнительный анализ результатов нашего исследования может выполняться только с таковыми в отношении первичных пациентов, при этом следует отметить редкость строго болезнь-специфичных исследований [102,201,218,282]. При этом выбор методики оценки КЖ имеет принципиальное значение с учетом особенностей течения основного заболевания. Следует акцентировать внимание, что медиана ОВ исследуемой когорты составила 8 лет (96,0мес), что является крайне позитивным результатом для изучаемой нозологии и ассоциированным с ней лечением.

Оценка коморбидных состояний была выполнена у 77 пациентов с р/р МБ. Медиана возраста пациентов составила 13,7 лет, а медиана наблюдения после завершения первичного лечения и противорецидивной терапии составили 7,3 и 4,2 лет соответственно. Следует отметить, что вклад в развитие отдаленной токсичности имела как первая, так и противорецидивная линии противоопухолевой терапии, но также и непосредственно основное заболевание. Принципиально важным и заслуживающим внимания врачей педиатров является довольно высокая вероятность отсутствия клинически значимых функциональных нарушений и

сопутствующих диагнозов после перенесенной интенсивной сочетанной противоопухолевой терапии, составившей в нашем исследовании 18,2% пациентов. Это свидетельствует о том, что каждый пятый пациент, перенесших р/р МБ, может иметь удовлетворительный соматический статус, определяя благоприятный прогноз для жизни. Тем не менее, безусловно отмечена высокая частота (81,8%) различных вариантов диагностированной токсичности, при этом наиболее частыми были 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. Случай вторичных опухолей в исследуемой когорте составила 2,6%. Не редкими были комбинированные осложнения у одного пациента (71,4%).

По результатам оценки отдаленной токсичности другими исследовательскими группами отмечены схожие наблюдения с высокой частотой развития нарушений слуха, гормональной недостаточности, когнитивных нарушений и вторичных опухолей, тем не менее очевидно, что сравнение исследуемых когорт ввиду их неоднородности крайне затруднительно [102,209,210,215,322,442].

Для оценки качества жизни пациентов нами был выбран международный опросник HUI, валидированный и переведенный на русский язык, продемонстрировавший свою простоту, многофункциональность и эффективность использования у пациентов с опухолями ЦНС [3,21,25,27,233]. 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). При этом тяжесть диагностированных нарушений варьировала от легкой (29,9%) до тяжелой степени (4,2%). Очевидно, что в сравнении со здоровой популяцией детей число сниженных атрибутов здоровья было значимо выше со статистически значимым различием средних значений в обеих когортах (2,32 vs 1,72,  $p<0,001$ ). Важным наблюдением являлась зависимость снижения атрибутов здоровья от объема проведенной терапии. Отмечены статистически значимое негативное влияние фактора проведенной ВДХТ с аутоТГСК на любом из этапов лечения на средние значения атрибутов HUI 3, отражающие состояние зрения 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 по результатам анализа утилитарных одно- и мультиатрибутных индексов здоровья по системам HUI 2 и HUI 2 получены данные о наличии различных функциональных отклонений у исследуемой когорты пациентов, при этом таковые соответствовали умеренным (0,70-0,88) и тяжелым ( $<0,70$ ) по параметрам «ощущение», «когнитивные способности», «самообслуживание», «способность передвигаться», «мелкая моторика». Мультиатрибутные индексы здоровья также были значимы снижены в анализируемой когорте пациентов со статистически значимым влиянием такого фактора как использование повторной ЛТ. 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 [233]. 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.

Для подтверждения полученных нами данных в качестве клинической демонстрации, нами представлен случай успешного лечения ребенка с рефрактерной МБ, дебютировавшей в раннем возрасте и прогрессирующей на фоне комплексной терапии первой линии. Несмотря на инициальную метастатическую стадию заболевания и резистентности опухоли к стандартной ХТ, использование метрономной ХТ даже без применения повторной ЛТ, привело к достижению частичного ответа и последующем сохранении стабилизации в течении 5,5 лет. Безусловно имеют место отклонения в состоянии здоровья ребенка и наличие проявлений сочетанной поздней токсичности терапии, определяющие снижение качества жизни, требующие продолжения активной реабилитации и наблюдения, тем не менее клинический успех очевиден и определяет обоснованность использования куративных подходов терапии р/р МБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таком образом, наши данные продемонстрировали существующие особенности течения и оказания помощи при такой сложной категории пациентов, как дети с рефрактерной/ рецидивирующей МБ. Проведение множественных курсов ПХТ, ВДХТ с аутоТГСК, 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 МБ. 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 пациентов (более 5 лет), достигающей 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 МБ был и остается специалист – детский онколог. Однако, учитывая вышеназванные характеристики пациентов с рефрактерными/ рецидивирующими МБ, неоспоримым является факт потребности наблюдения пролеченных пациентов на амбулаторном и стационарном этапах врачом общей практики – педиатров. 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 МБ, в том числе в случаях рефрактерного/рецидивирующего течения, будет увеличиваться, 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 целесообразным 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 назначенной 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/ рецидивирующая 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 анатомическим 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 анатомический 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 ( $p = 4,5 \cdot 10^{-16}$ ). 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/рецидивирующими 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 HUI1/2, 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 мишней для таргетной терапии как с целью повышения выживаемости пациентов в группах неблагоприятного прогноза, так и снижения ранней лекарственно-индуцированной 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 СОКРАЩЕНИЙ

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
БПВ – выживаемость без прогрессирования  
БПВ<sub>2</sub> - выживаемость без прогрессирования после противорецидивной терапии  
БЭД – биологически эффективная доза  
В/В - внутривенно  
ВДХТ – высокодозная химиотерапия  
ВО – вторичная опухоль  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование  
ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
ГМ – головной мозг  
ГР – гормон роста  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
Д – девочки  
ДИ – доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЗНО – злокачественное новообразование  
ЗПС – задержка полового созревания  
И/В - интравентрикулярно  
И/Т - интракальмально  
ИМП – инфекция мочевыводящих путей  
Карбо/ВП – карбоплатин/ вепезид  
КВ – контрастное вещество  
КЖ – качество жизни  
КСО – краиноспинальное облучение  
КТ – компьютерная томография  
КУ – контрастное усиление  
ЛО – локальное облучение

ЛТ – лучевая терапия

М – мальчики

МБ – медуллобластома

МОБ – минимальная остаточная болезнь

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХТ – метрономная химиотерапия

Н.Р. – нормальное распределение

НД – отсутствие данных

НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр

НЦЗД РАМН – Национальный медицинский исследовательский центр здоровья

детей Российской академии медицинских наук

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

ОО – объективный ответ

ПБ – прогрессирование болезни

ППС – преждевременное половое созревание

ПХТ - полихимиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография

р/р МБ – рецидивирующая/ рефрактерная медуллобластома

РНК – рибонуклеиновая кислота

РОД – разовая очаговая доза

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

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧАЗН – частичная атрофия зрительных нервов

ЧО – частичный ответ

ЩЖ – щитовидная железа

ЭО – эмбриональные опухоли

ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy – американское общество трансплантации и клеточной терапии

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие критерии терминологии нежелательных явлений

EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation – Европейское общество по трансплантации костного мозга

F – female – девочки

FFPE – Formalin-Fixed Paraffin-Embedded – фиксированные в формалине парафинизированные образцы

HR – Hazard ratio – отношение моментных рисков

HUI – Health Utility Index – утилитарный индекс здоровья

IQ – intelligence quotient – коэффициент интеллекта

NGS – Next generation sequencing – секвенирование нового поколения

per os - перорально

STIR – Short Tau Inversion Recovery – последовательность инверсия-восстановление спинового эха

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белогурова М.Б. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков / Белогурова М.Б., Динкина Ю.В., Лисянская А.С // Онкопедиатрия. – 2014. – №4. – С. 40–48.
2. Белогурова М.Б. Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных / Белогурова М.Б., Динкина Ю.В // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – №4. – С. 11–26.
3. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II / Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13. – №4. – С. 20–25.
4. Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы: обзор литературы / Динкина Ю.В., Желудкова О.Г., Белогурова М.Б // Современная Онкология. – 2023. – Т.25. – №4. – С. 454–465.
5. Динкина Ю.В. Атипичные тератоидно–рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы / Голоунина О.О., Павлова М.Г., Белая Ж.Е // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Т.5. – №4. – С. 60–73.
6. Измайлов Т.Р., Сравнительный анализ отдаленных и непосредственных результатов лечения пациентов с медуллобластомой / Измайлов Т.Р., Мельник С.Ю // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2021. – Т. 85. – №5. – С. 57–63.
7. Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах / Имянитов Е.Н // Практическая онкология. – 2014. – Т.15. – №3. – С. 101–106.
8. Качество жизни детей с опухолями головного мозга и их родителей после медико–социальной реабилитации / Цейтлин Г.Я., Кокорева М.Е., Карелин А.Ф. [и др.] // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2019. – № 33–34. – С. 7–18.

9. Ким А.В. Рецидив нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей : специальность 14.01.18 «Нейрохирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ким Александр Вонгиеевич ; РНХИ им. проф. А.Л.Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. — Санкт–Петербург, 2020. — 373 с. — Текст : непосредственный.
10. Людкевич О.М. Изучение качества жизни ребенка в практике педиатрапревматолога / Людкевич О.М., Бабикова И.В., Макарова В.И // Экология человека. — 2006. — № 4. — С. 23–27.
11. Молекулярно–генетическая классификация медуллобластомы на основании уровня экспрессии генов / Друй А.Е., Папуша Л.И., Ясько Л.А., Коновалов Д.М // Клеточные технологии — практическому здравоохранению: мат. X межрегиональной научно–практич. конф. 26 ноября 2021 г. / Под общей редакцией проф. Сазонова С. В. — Екатеринбург : Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2021. — С.42–53.
12. Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями [Текст] : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021г. №629н // Медвестник. — Текст : электронный // URL: <https://medvestnik.ru/content/documents/629n-ot-10-06-2021.html>.
13. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология» : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021г. №55н // Медвестник. — Текст : электронный // URL: <https://medvestnik.ru/content/documents/55n-ot-05-02-2021.html>.
14. 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. [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. — 2022. — Т. 2. — №1. — С.104–116.

15. Орлов Ю.А. Оценка качестве жизни пациентов с поражениями центральной нервной системы / Орлов Ю.А // Украинский нейрохирургический журнал. – 2001. – №1. С. – 89–94.
16. Паллиативная медицинская помощь взрослым и детям: учебник / Под ред. Орловой Н.В., Ильенко Л.И., Сахаровой Е.С. – 2–е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2023. – 592 с.
17. Потенциал диагностических и терапевтических возможностей при задержке пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков / Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Васильева Е.Ю., Нагорная И.И. // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2018. – № 2. – С.78–82.
18. Применение технологий секвенирования в педиатрической нейроонкологии / Оконечников К.В., Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н // Архив патологии. – 2022. – Т. 84. – № 2. – С.58–63.
19. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии / Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Шишкина Л.В. [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2023. – Т.10. – №2. – С.71–76.
20. 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. [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 11–26.
21. Разработка и валидация русскоязычной версии опросника HUI для педиатрической практики / Винярская И.В, Черников В.В., Терлецкая Р.Н., Соболев К.А. / Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2015. – Т. 42. – №2. – Текст : электронный // URL: [http://vestnik.mednet.ru/content/view/670/30/lang,ru\\_RU.CP1251/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/670/30/lang,ru_RU.CP1251/)
22. Резервуар Оммайя для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно–клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава

России / Озеров С.С., Мельников А.В., Самарин А.Е. [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 5–9.

23. Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей / Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Рыжова М.В. [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2023. – Т.10. – №3. – С.22–40.

24. Рыжова М.В. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС / Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н. / Архив патологии. – 2022. – Т.84. – №3. – С. 65–75.

25. Самсонова М.С. Новые подходы к оценке качества жизни детей с муковисцидозом: специальность 14.01.18 «Педиатрия», 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» : дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Самсонова Марина Сергеевна ; Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. – Москва. – 2016. – 151 с. – Текст : непосредственный.

26. 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 «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

27. Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике / Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – №1. – С. 6–8.

28. Суспицын Е.Н. Наследственные опухолевые синдромы: научно–популярная брошюра / Суспицын Е.Н. – Санкт–Петербург: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», 2013. – С. 1–27. – Текст: электронный // URL: [http://gpma.ru/structure/chair/med\\_gen/nasl\\_rak.pdf](http://gpma.ru/structure/chair/med_gen/nasl_rak.pdf).

29. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии / Диникина Ю.В., Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26. – №12. – С. 50–56.
30. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической персистирующей боли в детской онкогематологии / Румянцев А.Г., Масchan А.А., Кумирова Э.В.; Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. – Москва, 2015. – 24 с.
31. Функциональное состояние эндокринной системы и минеральная плотность костной ткани в отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте / Голоунина О.О., Павлова М.Г., Белая Ж.Е. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67. – №1. – С. 31–40.
32. Хромов–Борисов Н.Н. Биостатистические программы свободного доступа / Хромов–Борисов Н.Н // Травматология и ортопедия России. – 2015. – №4 (78). – С.154–159.
33. Хромов–Борисов Н.Н. Гармонизация статистических доказательств и предсказаний в биомедицине / Хромов–Борисов Н.Н // Мы продолжаем традиции российской статистики: сб. докладов I Открытого российского статистического конгресса (Новосибирск, 20–22 октября 2015 г.). В 4т. Т.4. Теоретические поиски и предложения / Под ред. Глинского В.В., Серги Л.К. ; Российская ассоциация статистиков; Федеральная служба государственной статистики РФ. – Новосибирск: Новосиб. гос. ун–т экономики и управления, 2016. – С.39–52.
34. Хромов–Борисов Н.Н. Табличная форма описания статистических методов и программ в научных публикациях / Хромов–Борисов Н.Н // Научный редактор и издатель. – 2022. – №7(2). – С.182–184.
35. Юдина А.А., Никитина И.Л. Электролитные и эндокринные нарушения у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на хиазмально–селлярной области / Юдина А.А., Никитина И.Л // Инновационные технологии в эндокринологии : сбор. тезисов IV (XXVII) Национального конгресса

эндокринологов с международным участием. – Москва: ООО «Типография «Печатных Дел Мастер», 2021. – С. 207.

36. A Clinical and Molecular Risk– Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma / St. Jude Children’s Research Hospital. – Текст : электронный // URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617>.
37. A comprehensive DNA panel next generation sequencing approach supporting diagnostics and therapy prediction in neurooncology / Lorenz J., Rothhammer–Hampl T., Zoubaa S. [et al.] // Acta neuropathol commun. – 2020. – Vol.8. – Is.1. – P.124.
38. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer / Kieran M.W., Turner C.D., Rubin J.B. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2005. – Vol.27. – Is.11. – P. 573–581.
39. A phase I study of sirolimus in combination with metronomic therapy in children with recurrent and refractory solid/CNS tumors / Qayed M, Cash T, Tighiouart M [et al.] // Journal of Clin Oncology. – 2015. – Vol.33. – Is.15 suppl. – P. 10052.
40. A phase I study of sirolimus in combination with metronomic therapy (CHOAnome) in children with recurrent or refractory solid and brain tumors / Qayed M., Cash T., Tighiouart M. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2020. – Vol.67. – Is.4. – P. e28134.
41. A Phase II feasibility study of oral etoposide given concurrently with radiotherapy followed by dose intensive adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed high–risk medulloblastoma (protocol POG 9631): A report from the Children’s Oncology Group / Esbenshade A.J., Kocak M., Hershon L. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2017. – Vol.64. – Is.6. – P.10.
42. A phase II study of radioimmunotherapy with intraventricular <sup>131</sup> I–3F8 for medulloblastoma / Kramer K., Pandit–Taskar N., Humm J.L. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2018. – Vol. 65. – Is.1. – № 10.1002/pbc.26754. – P. 1-19.
43. A phase II trial of a multi–agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer / Robison N.J., Campigotto F., Chi S.N. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2014. – Vol.61. – Is.4. – P.636–642.

44. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors / Stempak D., Gammon J., Halton J. [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2006. – Vol.28. – Is.11. – P.720–728.
45. A rare case of bone marrow infiltration by medulloblastoma in a child / Santarsieri A., Dickens E., Hook C.E. [et al.] // *Br J Haematol.* – 2019. – Vol.185. – Is.6. – P.1015.
46. A scoring system to quantify late effects in children after treatment for medulloblastoma/ependymoma and its correlation with quality of life and neurocognitive functioning / Benesch M., Spiegl K., Winter A. [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2009. – Vol.25. – Is.2. – P.173–181.
47. A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children / Hanzlik E., Woodrome S.E., Abdel-Baki M. [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2015. – Vol.31. – Is.10. – P.1869–1875.
48. Abstract CT089: Molecular-guided therapy for the treatment of patients with relapsed and refractory childhood cancers: a Beat Childhood Cancer Research Consortium trial / Sholler G.L.S., Kraveka J.M., Bergendahl G. [et al.] // *Cancer Research.* – 2023. – Vol.83. – 8 Supplement. – P. CT089.
49. Acquisition of Granule Neuron Precursor Identity Is a Critical Determinant of Progenitor Cell Competence to Form Shh-Induced Medulloblastoma / Schüller U., Heine V.M., Mao J. [et al.] // *Cancer Cell.* – 2008. – Vol.14. Is.2. – P.123–134.
50. Aguilera D.G. Bevacizumab and irinotecan in the treatment of children with recurrent/refractory medulloblastoma / Aguilera D.G., Goldman S., Fangusaro J // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. – Vol.56. – Is.3. – P. 491–494.
51. André N. Metronomics: towards personalized chemotherapy? / André N., Carré M., Pasquier E // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2014. – Vol.11. – Is.7. – P. 413–431.
52. Angulo I.S. Genetic Variations and Risk Factors on Medulloblastoma / Angulo I.S., Valdez Garcia J.S., Conde J.F.B // *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies.* – 2023. – Vol. 3. – Is.12. – P. 3004–3006.

53. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors / Peyrl A., Chocholous M., Kieran M.W. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2012. – Vol.59. – Is.3. – P.511–517.
54. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem–like cell fraction in glioma xenograft tumors / Folkins C., Man S., Xu P. [et al.] // Cancer Res. – 2007. – Vol.67. – Is.8. – P. 3560–3564.
55. Ashour L. A review of user–friendly freely– available statistical analysis software for medical researchers and biostatisticians / Ashour L // Research in statistics. – 2024. – Vol.2. – Is.1. – P.1-12.
56. Association Between Birth Defects and Cancer Risk Among Children and Adolescents in a Population–Based Assessment of 10 Million Live Births / Lupo P.J., Schraw J.M., Desrosiers T.A. [et al.] // JAMA Oncol. – 2019. – Vol.5. – Is.8. – P.1150–1158.
57. Asymptomatic recurrence detection with surveillance scanning in children with medulloblastoma / Shaw D.W., Geyer J.R., Berger M.S. [et al.] // J Clin Oncol. – 1997. – Vol.15. – Is.5. – P.1811–1813.
58. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for high–risk brain tumors in children / Cheuk D.K.L., Lee T.L., Chiang A.K.S. [et al.] // J Neurooncol. – 2008. – Vol.86. – Is.3. – P.337–347.
59. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li–Fraumeni and heritable TP53–related cancer syndromes / Thariat J., Chevalier F., Orbach D. [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. – Vol.22. – Is.12. – P. e562–e574.
60. Bahl A. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package / Bahl A, Bakhshi S // Indian J Pediatr. – 2012. – Vol.79. – Is. 12. – P. 1617–1622.
61. Banchi, M. Metronomic Chemotherapy in Pediatric Oncology: From Preclinical Evidence to Clinical Studies / Banchi, M.; Fini, E.; Crucitta, S.; Bocci, G // J. Clin. Med. – 2022. – Vol.11. – Is. 21. – P. 6254.

62. Banissi, C. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model / Banissi, C.; Ghiringhelli, F.; Chen, L.; Carpentier, A.F // Cancer Immunol. Immunother. – 2009. – Vol.58. – Is.10. – P.1627–1634.
63. Bergers G. Tumorigenesis and the angiogenic switch / Bergers G., Benjamin L.E. // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol.3. – Is.6. – P.401–410.
64. Bernier V. Late effects of craniospinal irradiation for medulloblastomas in paediatric patients / Bernier V., Klein O. // Neurochirurgie. – 2021. – Vol.67. – Is.1. – P.83–86.
65. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: Correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics / Fattet S., Haberler C., Legoix P. [et al.] // J. Pathol. – 2009. – Vol. 218. – Is.1. – P. 86–94.
66. Beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee / Ellison D.W., Onilude O.E., Lindsey J.C. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – Is.31. – P.7951–7957.
67. Bevacizumab and stereotactic radiosurgery achieved complete response for pediatric recurrent medulloblastoma / Zhao M., Wang X., Fu X., Zhang Z. // J Cancer Res Ther. – 2018. – Vol.14 (Suppl.). – P. S789–S792.
68. Bevacizumab for pediatric radiation necrosis / Baroni L.V., Alderete D., Solano-Paez P. [et al.] // Neurooncol Pract. – 2020. – Vol.7. – Is.4. – P. 409–414.
69. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues / Zhuang H., Shi S., Yuan Z., Chang J.Y // Mol Cancer. – 2019. – Vol.18. – Is.1. – P.21.
70. Blasberg R.G. Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion / Blasberg R.G., Patlak C., Fenstermacher J.D. // J Pharmacol Exp Ther. – 1975. – Vol.195. – Is.1. – P. 73–83.
71. Blood-brain barrier permeability following conventional photon radiotherapy – A systematic review and meta-analysis of clinical and preclinical studies / Hart E., Odé Z., Derieppe M.P.P. [et al.] // Clin Transl Radiat Oncol. – 2022. – Vol.35. – P. 44–55.

72. Bocci G. Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect / Bocci G., Kerbel R.S // Nat Rev Clin Oncol. – 2016. – Vol.13. – Is.11. – P.659–673.
73. Bocci, G. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs / Bocci, G., Nicolaou K.C., Kerbel R.S // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62. – Is.23. – P.6938–6943.
74. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group /van Atteveld J.E., Mulder R.L., van den Heuvel-Eibrink M.M. [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2021. – Vol.9. – Is.9. – P.622–637.
75. Boxplot: a web tool for generation of box plots / Spitzer M., Wildenhain J., Rappaport J., Tyers M // Nature Methods. – 2014. – Vol.11. – Is.2. – P.121–122.
76. Brain tumors in children and adolescents: cognitive and psychological disorders at different ages / Poggi G., Liscio M., Galbiati S. [et al.] // Psychooncology. – 2005. – Vol.14. – Is.5. –P.386–395.
77. Bridging the treatment gap in infant medulloblastoma: molecularly informed outcomes of a globally feasible regimen / Baroni L.V., Sampor C., Gonzalez A. [et al.] // Neuro Oncol. – 2020. – Vol. 22. – Is.12. – P. 1873–1881.
78. Cancer Predisposition Syndromes and Medulloblastoma in the Molecular Era / Carta R., Del Baldo G., Miele E. [et al.] // Front Oncol. – 2020. – Vol.10. – P.66822.
79. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li–Fraumeni Syndrome / Kratz C.P., Achatz M.I., Brugières L. [et al.] // Clin Cancer Res. – 2017. – Vol.23. – Is. 11. – P. e38–e45.
80. Carcamo B. Cyclic Metronomic Chemotherapy for Pediatric Tumors: Six Case Reports and a Review of the Literature / Carcamo B., Francia G // J Clin Med. – 2022. – Vol.11. –Is.10. – P.2849.

81. Cardiac dysfunction in medulloblastoma survivors treated with photon irradiation / Caciotti C, Chordas C, Valentino K [et al.] // Neurooncol Pract. – 2022. – Vol.9. – Is.4. – P.338–343.
82. Cardiac Toxicity After Craniospinal Irradiation: A Late Effect That May be Eliminated With Proton Therapy / Welch G.D., Lin K.Y., Fisher M.J., Hill-Kayser C.E // J Pediatr Hematol Oncol. – 2018. – Vol.40. – Is.5. – P.e330–e333.
83. Case Report: Primary Leptomeningeal Medulloblastoma in a Child: Clinical Case Report and Literature Review / Morgacheva D., Daks A., Smirnova A. [et al.] // Front Pediatr. – 2022. – Vol.10. – P.925340.
84. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016 / Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H. [et al.] // Neuro Oncol. – 2019. – Vol.21. – Suppl 5. – P. v1–v100.
85. Cerebrospinal fluid M staging for medulloblastoma: Reappraisal of Chang's M staging based on the CSF flow / Phi J.H., Lee J., Wang K.-C. [et al.] // Neuro-Oncology, – 2011. – Vol. 13. – Is.3. – P.334–344.
86. Chang C.H. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas / Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C.Jr. // Radiology. – 1969. – Vol.93. – Is.6. – P.1351 – 1359.
87. Clinical and molecular analysis of smoothed inhibitors in Sonic Hedgehog medulloblastoma / Pereira V., Torrejon J., Kariyawasam D. [et al.] // Neurooncol Adv. – 2021. – Vol.3. – Is.1. – P.vdab097.
88. Clinical Characteristics and Outcome of Children With Relapsed Medulloblastoma: A Retrospective Study at a Single Center in China / Du S., Yang S., Zhao X. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2018. – Vol.40. – Is.8. – P. 598–604.
89. Clinical diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in survivors of pediatric brain tumors / Shabason E.K., Brodsky C., Baran J. [et al.] // J Neurooncol. – 2019. – Vol.143. – Is.2. – P.305–312.
90. Clinical Impact of Next-generation Sequencing in Pediatric Neuro-Oncology Patients: A Single-institutional Experience / Barsan V., Paul M., Gorski H. [et al.] // Cureus. – 2019. – Vol.11. – Is.12. – e6281.

91. Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li–Fraumeni syndrome / Kolodziejczak A.S., Guerrini–Rousseau L., Planchon J.M. [et al.] // Neuro Oncol. – 2023. – Vol.25. – Is.12. – P. 2273–2286.
92. Clinical Outcomes and Patient–Matched Molecular Composition of Relapsed Medulloblastoma / Kumar R., Smith K.S., Deng M. [et al.] // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39. – Is.7. – P. 807–821.
93. Clinical Trials in High–Risk Medulloblastoma: Evolution of the SIOP–Europe HR–MB Trial / Bailey S., André N., Gandola L. [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol.14. – Is.2. – P. 374.
94. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma / Wu X., Northcott P.A., Dubuc A. [et al.] // Nature. – 2012. – Vol.482. – Is.7386. – P.529–533.
95. Cognitive deficits and psychopathological symptoms among children with medulloblastoma / Szentes A., Erős N., Kekecs Z. [et al.] // Eur J Cancer Care (Engl). – 2018. – Vol.27. – Is.6. – P. e12912.
96. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single–center pilot study / Sterba J., Valik D., Mudry P. [et al.] // Onkologie. – 2006. – Vol.29. – Is.7. – P.308–313.
97. Combined MYC and P53 defects emerge at medulloblastoma relapse and define rapidly progressive, therapeutically targetable disease / Hill R.M., Kuijper S., Lindsey J.C. [et al.] // Cancer Cell. – 2015. – Vol.27. – Is.1. – P.72–84.
98. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis / Li Q., Dai Z., Cao Y., Wang L. // Oncotarget. – 2018. – Vol.9. – Is.53. – P. 30189–30198.
99. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor / Fouladi M., Gajjar A., Boyett J.M. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17. – Is.10. – P. 3234–3237.
100. Comparison of transcriptome profiles between medulloblastoma primary and recurrent tumors uncovers novel variance effects in relapses / Okonechnikov K., Federico A., Schrimpf D. [et al.] // Acta Neuropathol Commun. – 2023. – Vol.11. –Is.1. –P.7.

101. Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial / Conklin H.M., Ogg R.J., Ashford J.M. [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol.33. – Is.33. – P.3894–3902.
102. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review / Chevignard M., Câmara–Costa H., Doz F., Dellatolas G // *Neurooncol Pract.* – 2017. – Vol.4. – Is.2. – P.82–97.
103. Cox D.R. Regression Models and Life–Tables / Cox D.R // *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* – 1972. – Vol.34. – P.187–202.
104. COX–2/VEGF–dependent facilitation of tumor–associated angiogenesis and tumor growth in vivo./ Yoshida S., Amano H., Hayashi I. [et al.] // *Lab Invest.* – 2003. – Vol.83. – Is.10. – P.1385–1394.
105. Craniospinal irradiation as part of re–irradiation for children with recurrent medulloblastoma / Baroni L.V., Freytes C., Ponce N.F. [et al.] // *J Neurooncol.* – 2021. – Vol. 155. – Is.1. – P. 53–61.
106. Critical combinations of radiation dose and volume predict intelligence quotient and academic achievement scores after craniospinal irradiation in children with medulloblastoma / Merchant T.E., Schreiber J.E., Wu S. [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol.90. – Is.3. – P.554–561.
107. Cross–cultural adaptation of a health status classification system in children with cancer. First results of the French adaptation of the Health Utilities Index Marks 2 and 3 / Le Galès C., Costet N., Gentet J.C. [et al.] // *Int J Cancer Suppl.* – 1999. – Vol.12. – P. 112–118.
108. Current studies and future directions for medulloblastoma: A review from the pacific pediatric neuro-oncology consortium (PNOC) disease working group / Cooney T., Lindsay H., Leary S., Wechsler-Reya R. // *Neoplasia.* – 2023. – Vol.35. – P.100861.
109. Deeken J.F. The blood–brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses / Deeken J.F., Löscher W. // *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol.13. – Is.6. –P.1663–1674.

110. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI) / Seute T., Leffers P., ten Velde G.P.M., Twijnstra A // Cancer. – 2008. – Vol.112. – Is.8. – P.1827–1834.
111. DEV–19. The role of COMBAT (combined oral metronomic biodifferentiating antiangiogenic treatment) in high–risk and relapsed medulloblastoma: a single institution experience / Chinnaswamy G., Sankaran H., Bhat V. [et al.] // Neuro Oncol. – 2018. – Vol.20. – Is. suppl 2. – P.i48–i49.
112. Developing a health–related quality of life instrument for childhood brain tumor survivors / Lai J.S., Celli D., Tomita T. [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2007. – Vol.23. – Is.1. – P.47–57.
113. Dimitrova V., Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in medulloblastoma / Dimitrova V., Arcaro A // Curr Mol Med. – 2015. – Vol.15. – Is.1. – P.82–93.
114. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs / Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B. [et al.] // Nature Biotechnology. – 2008. – Vol.26. – Is. 3. – P. 317–325.
115. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma / Jones D.T.W., Jager N., Kool M. [et al.] //Nature. – 2012. – Vol.488. – P.100–105.
116. DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT–activated medulloblastomas / Korshunov A., Sahm F., Zheludkova O. [et al.] // Neuro Oncol. – 2019. – Vol.21. – Is.2. – P. 214–221.
117. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma / Kadota R.P., Mahoney D.H., Doyle J. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2008. – Vol.51. – Is.5. – P. 675–678.
118. Dramatic response to temozolomide, irinotecan, and bevacizumab for recurrent medulloblastoma with widespread osseous metastases / Bonney P.A., Santucci J.A., Maurer A.J. [et al.] // J Clin Neurosci. – 2016. – Vol.26. – P.161–163.

119. Drivers Underlying Metastasis and Relapse in Medulloblastoma and Targeting Strategies / Holmberg K.O., Borgenvik A., Zhao M. [et al.] // Cancers (Basel). – 2024. – Vol.16. – Is.9. – P.1752.
120. Drop metastases to the pediatric spine revealed with diffusion weighted MR imaging / Hayes, L.L., Jones R.A., Palassis, S. [et al.] // Pediatr. Radiol. – 2012. – Vol.42. – P.1009–1013.
121. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors / Casanovas O., Hicklin D.J., Bergers G., Hanahan D // Cancer Cell. – 2005. – Vol.8. – Is.4. – P.299–309.
122. Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes / Edelstein K., Spiegler B.J., Fung S. [et al.] // Neuro Oncol. – 2011. – Vol.13. – Is.5. – P. 536–545.
123. Effectiveness of metronomic chemotherapy in a child with medulloblastoma: A case report / Lygina E., Morgacheva D., Khadela A. [et al.] // Oncol Lett. – 2023. – Vol.25. – Is.5. – P.194.
124. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in children with primary CNS tumours with leptomeningeal involvement / Navajas A., Lassaletta A., Morales A. [et al.] // Clin Transl Oncol. – 2012. – Vol.14. – Is.4. – P.280–286.
125. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in Children With High-risk Medulloblastoma: A Randomized Clinical Trial From the Children's Oncology Group / Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y. [et al.] // JAMA Oncol. – 2021. – Vol.7. – Is.9. – P.1313–1321.
126. Efficacy of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed medulloblastoma: a report on the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology (KSPNO)-S-053 study / Park J.E., Kang J., Yoo K.H. [et al.] // J. Korean Med Sci. – 2010. – Vol.25. – Is.8. – P.1160–1166.
127. Efficacy of high-dose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma / Gururangan S., Krauser J., Watral M.A. [et al.] // Neuro Oncol. – 2008. – Vol.10. – Is.5. –P.745–751.

128. Efficacy of vincristine and cyclophosphamide in the therapy of recurrent medulloblastoma / Friedman H.S., Mahaley M.S.Jr., Schold S.C.Jr. [et al.] // Neurosurgery. – 1986. – Vol.18. – Is.3. – P. 335–340.
129. Eiser C. Surviving childhood cancer: quality of life and parental regulatory focus / Eiser C., Eiser J.R., Greco V // Pers Soc Psychol Bull. – 2004. – Vol.30. – Is.2. – P.123–133.
130. Embryonal Tumors of the Central Nervous System in Children: The Era of Targeted Therapeutics / Kram D.E., Henderson J.J., Baig M. [et al.] // Bioengineering. – 2018. – Vol. 5. – Is. 4. – P.78.
131. Emergence and maintenance of actionable genetic drivers at medulloblastoma relapse / Richardson S., Hill R.M., Kui C. [et al.] // Neuro Oncol. – 2022. – Vol.24. – Is.1. – P.153–165.
132. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma / Uday S., Murray R.D., Picton S. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2015. – Vol.83. – Is.5. – P.663–670.
133. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma / Santos A.D.H., de Mingo Alemany M.D.C., Macián F.M. [et al.] // Rev Chil Pediatr. – 2019. – Vol.90. – Is.6. – P. 598–605.
134. Etoposide achieves potentially cytotoxic concentrations in CSF of children with acute lymphoblastic leukemia / Relling M.V., Mahmoud H.H., Pui C.H. [et al.] // J Clin Oncol. – 1996. – Vol.14. – Is.2. – P.399–404.
135. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2022 / Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S. [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2022. – Vol.57. – Is.8. – P.1217–1239.
136. European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) MRI guidelines for imaging patients with central nervous system tumours / Avula, S.; Peet, A.; Morana, G.; [et al.] // Child's Nerv. Syst. – 2021. – №37. – P. 2497–2508.

137. Evaluation of health status and health-related quality of life in a cohort of Italian children following treatment for a primary brain tumor / Cardarelli C., Cereda C., Masiero L. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2006. – Vol.46. – Is.5. – P. 637–644.
138. Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Thrombospondin-1 as Biomarkers of Metronomic Chemotherapy in Progressive Pediatric Solid Malignancies / Pramanik R., Tyagi A., Agarwala S. [et al.] // Indian Pediatr. – 2020. – Vol.57. – Is.6. – P. 508–511.
139. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma / Ning M.S., Perkins S.M., Dewees T., Shinohara E.T // J Neurooncol. – 2015. – Vol.122. – Is.2. – P.321–327.
140. Evolution of Systemic Therapy in Medulloblastoma Including Irradiation–Sparing Approaches / Mushtaq N., Ain R.U., Hamid SA., Bouffet E // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol.13. – Is.24. – P.3680.
141. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma / Schreiber J.E., Gurney J.G., Palmer S.L. [et al.] // Neuro Oncol. – 2014. – Vol.16. – Is.8. –P.1129–1136.
142. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial / Dhall G., O'Neil S.H., Ji L. [et al.] // Neuro Oncol. – 2020. – Vol.22. – Is.12. – P.1862–1872.
143. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics / Shuhart C.R., Yeap S.S., Anderson P.A. [et al.] // J Clin Densitom. – 2019. – Vol. 22. – Is.4. – P.453–471.
144. Factors associated with health-related quality of life in pediatric cancer survivors / Meeske K.A., Patel S.K., Palmer S.N. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2007. – Vol.49. – Is.3. – P.298–305.
145. Family history of cancer and the risk of childhood solid tumours: a Norwegian nationwide register-based cohort study / Kollerud, R.D.L., Blaasaas, K.G., Claussen, B. [et al.] // Br J Cancer. – 2018. – Vol.118. – Is.6. – P. 905–912.

146. Feasibility of long-term intraventricular therapy with mafosfamide ( $n = 26$ ) and etoposide ( $n = 11$ ): experience in 26 children with disseminated malignant brain tumors / Slavc I., Schuller E., Falger J. [et al.] // J Neurooncol. – 2003. – Vol.64. – Is.3. – P.239–247.
147. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors / Choi L.M.R., Rood B., Kamani N. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2008. – Vol.50. – Is.5. – P.970–975.
148. Fertility in male medulloblastoma survivors: closing the gaps in counseling / Nahata L., Yu R., Dumont I. [et al.] // Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults. – 2013. – Vol.3. – P.89–94.
149. Fleischhack G. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis / Fleischhack G., Jaehde U., Bode U. / Clin Pharmacokinet. – 2005. – Vol.44. – Is.1. – P.1–31.
150. Forrest S. Precision medicine in pediatric oncology / Forrest S., Georrger B., Janeway K.A // Curr Opin Pediatr. – 2018. – Vol.30. – Is.1. – P.17–24.
151. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000) / Frange P., Alapetite C., Gaboriaud G. [et al.] // J Neurooncol. – 2009. – Vol.95. – Is.2. – P.271–279.
152. Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood / Aarsen F.K., Paquier P.F., Reddingius R.E. [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol.106. – Is.2. – P. 396–402.
153. Functional VEGF and VEGF receptors are expressed in human medulloblastomas / Slongo M.L., Molena B., Brunati A.M. [et al.] // Neuro Oncol. – 2007. – Vol.9. – Is.4. – P.384–392.
154. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / Faul F., Erdfelder E., Lang A.G., Buchner A // Behav Res Methods. – 2007. – Vol.39. – Is.2. – P.175–191.
155. Genetic alterations of TP53 and OTX2 indicate increased risk of relapse in WNT medulloblastomas / Goschzik T., Mynarek M., Doerner E. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2022. – Vol.144. – Is.6. – P. 1143–1156.

156. Genomic analysis reveals secondary glioblastoma after radiotherapy in a subset of recurrent medulloblastomas / Phi J.H., Park A.K., Lee S. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2018. – Vol.135. – Is.6. – P.939–953.
157. Gnekow A.K. Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology / Gnekow A.K // Med Pediatr Oncol. – 1995. – Vol.24. – Is.2. P. 104–108.
158. Growth hormone treatment and quality of life among survivors of childhood cancer / Eiser C., Vance Y.H., Glaser A. [et al.] // Horm Res. – 2005. – Vol.63. – Is.6. – P.300–304.
159. Gwet K.L. Handbook of Inter–Rater Reliability. Vol.1: Analysis of Categorical Ratings / Gwet K.L. – 5th ed. – AgreeStat Analytics, 2021. – 411 p.
160. Gwet K.L. Handbook of Inter–Rater Reliability. Vol.2: Analysis of Quantitative Ratings / Gwet K.L. – AgreeStat Analytics, 2021. – 346 p.
161. Hammer Ø. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis / Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D. // Palaeontologia Electronica. – 2001. – Vol.4. – Is.1. – P.4–9. – Текст : электронный // URL: [https://palaeo-electronica.org/2001\\_1/past/past.pdf](https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/past.pdf).
162. Hanahan D. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice / Hanahan D., Bergers G., Bergsland E // J Clin Invest. – 2000. – Vol.105. – Is.8. – P.1045–1047.
163. Has the time come for metronomics in low–income and middle–income countries? / André, N.; Banavali, S.; Snihur, Y.; Pasquier, E. / Lancet. Oncol. – 2013. – Vol.14. – Is.6. – e239–e248.
164. HDAC and PI3K Antagonists Cooperate to Inhibit Growth of MYC–Driven Medulloblastoma / Pei Y., Liu K.–W., Wang J. [et al.] // Cancer Cell. – 2016. – Vol.29. – Is.3. – P.311–323.
165. Health status and health–related quality of life in adolescent survivors of cancer in childhood / Grant J., Cranston A., Horsman J. [et al.] // J Adolesc Health. – 2006. – Vol.38. – Is.5. – P. 504–510.

166. Health-related quality of life in children with newly diagnosed cancer: a one year follow-up study / Landolt M.A., Vollrath M., Niggli F.K. [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2006. – Vol.4. – P. 63.
167. Health-related quality of life relates to school attendance in children on treatment for cancer / Af Sandeberg M., Johansson E., Björk O., Wettergren L // J Pediatr Oncol Nurs. – 2008. – Vol.25. – Is.5. – P. 265–274.
168. Hearing loss after exposure to vincristine and platinum-based chemotherapy among childhood cancer survivors / Strelbel S., Mader L., Jörger P. [et al.] // EJC Paediatric Oncology. – 2023. – Vol.1. – P.100017.
169. Hendriks M.J. The unmet needs of childhood cancer survivors in long-term follow-up care: A qualitative study / Hendriks M.J., Harju E., Michel G // Psychooncology. – 2021. – Vol.30. – Is.4. – P. 485–492.
170. High-dose busulfan and thiotaepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy / Valteau-Couanet D., Fillipini B., Benhamou E. [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2005. – Vol.36. – Is.11. – P.939–945.
171. High-dose carboplatin, thiotaepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma / Dunkel I.J., Gardner S.L., Garvin J.H.Jr. [et al.] // Neuro Oncol. – 2010. – Vol. 12. –Is.3. – P. 297–303.
172. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome / Butturini A.M., Jacob M., Aguayo J. [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol.115. – Is.13. – P.2956–2963.
173. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor / Sung K.W., Yoo K.H., Cho E.J. [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – Vol.48. – Is.4. – P.408–415.
174. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional

chemotherapy / Ridola V., Grill J., Doz F. [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol.110. – Is.1. – 156–163.

175. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031) / Tarbell N.J., Friedman H., Polkinghorn W.R. [et al.] // J Clin Oncol. – 2013. – Vol.31. – Is.23. – P.2936–2941.

176. HIT-MED guidance for patients with newly diagnosed medulloblastoma ependymoma, CNS embryonal tumor and Pineoblastoma / Juhnke B.O., Mynarek M, von Hoff K [et al.] – Version 4.0. – Hamburg: HIT-MED study centre, 2017. – 91 p. – Текст : электронный // URL: <https://fnkc.ru/docs/HIT-MED-2017.pdf>.

177. Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma / Hardy K.K., Bonner M.J., Willard V.W. [et al.] // Psychooncology. – 2008. – Vol.17. – Is.11. – P.1157–1161.

178. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma / Gandola L., Massimino M., Cefalo G. [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol.27. – Is.4. –P.566–571.

179. Hypothalamic–Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long–Term Health Outcomes / van Iersel L., Li Z., Srivastava D.K. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – Vol.104. – Is.12. – P.6101–6115.

180. Hypothalamic–pituitary function following childhood brain tumors: Analysis of prospective annual endocrine screening / Lawson S.A., Horne V.E., Golekoh M.C. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2019. – Vol. 66. – Is.5. – P. e27631.

181. Identification of paediatric cancer patients with poor quality of life / Sung L., Klaassen R.J., Dix D. [et al.] // Br J Cancer. – 2008. – Vol.100. – Is.1. –P.82–88.

182. Identifying determinants of quality of life of children with cancer and childhood cancer survivors: a systematic review / Klassen A.F., Anthony S.J., Khan A. [et al.] // Support Care Cancer. – 2011. – Vol.19. – Is.9. – P.1275–1287.

183. Immune cell infiltration and cytokine secretion analysis reveal a non–inflammatory microenvironment of medulloblastoma / Diao S., Gu C., Zhang H., Yu C // Oncol. Lett. – 2020. – Vol.20. – Is.6. – P. 397.

184. Immunotherapy in Medulloblastoma: Current State of Research, Challenges, and Future Perspectives / Voskamp M.J., Li S., van Daalen K.R. [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol.13. – Is.21. – P.5387.
185. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma / Moxon–Emre I., Bouffet E., Taylor M.D. [et al.] // J Clin Oncol. – 2014. – Vol.32. – Is.17. – P.1760–1768.
186. Impact of temozolomide on gonadal function in patients with primary malignant brain tumors / Strowd R.E., Blackwood R., Brown M. [et al.] // J Oncol Pharm Pract. – 2013. – Vol.19. – Is.4. – P.321–327.
187. Improved Long–Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a "MEMMAT–like" Metronomic Antiangiogenic Approach / Slavc I., Mayr L., Stepien N. [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol.14. – Is.20. – P.5128.
188. Improving the Brain Delivery of Chemotherapeutic Drugs in Childhood Brain Tumors / Triarico S., Maurizi P., Mastrangelo S. [et al.] // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11. – Is.6. – P.824.
189. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy / Kanate A.S., Majhail N.S., Savani B.N. [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2020. – Vol. 26. – Is.7. – P.1247–1256.
190. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group study P9934 / Ashley D.M., Merchant T.E., Strother D. [et al.] // J Clin Oncol. – 2012. – Vol.30. – Is.26. – P. 3181–3186.
191. Information needs in parents of long–term childhood cancer survivors / Vetsch J., Rueegg C.S., Gianinazzi M.E. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2015. – Vol.62. – Is.5. – P.859–866.
192. Inhibition of PI3K Signalling Selectively Affects Medulloblastoma Cancer Stem Cells / Frasson C., Rampazzo E., Accordi B. [et al.] // Biomed Res Int. – 2015. – Vol.2015. – P.973912.

193. Integrated molecular analysis of adult sonic hedgehog (SHH)-activated medulloblastomas reveals two clinically relevant tumor subsets with VEGFA as potent prognostic indicator / Korshunov A., Okonechnikov K., Stichel D. [et al.] // Neuro Oncol. – 2021. – Vol.23. – Is.9. – P.1576–1585.
194. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups / Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L. [et al.] // Cancer Cell. – 2017. – Vol. 31. – Is.6. – P.737–754.e6.
195. Intrathecal liposomal cytarabine and leptomeningeal medulloblastoma relapse: a valuable therapeutic option / Mastronuzzi A., Del Bufalo F., Iacono A. [et al.] // Anticancer Res. – 2013. – Vol.33. – Is.8. – P.3515–3518.
196. Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors / Pajtler K.W., Tippelt S., Siegler N. [et al.] // J Neurooncol. – 2016. – Vol.128. – Is.3. –P. 463–471.
197. Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma: Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy / Pompe R.S., von Bueren A.O., Mynarek M. [et al.] // Eur J Cancer. – 2015. – Vol.51. – Is.17. – P.2634–2642.
198. Irinotecan, vincristine, cisplatin, cyclophosphamide, and etoposide for refractory or relapsed medulloblastoma/PNET in pediatric patients / Kim H., Kang H.J., Lee J.W. [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2013. – Vol. 29. – Is. 10. – P.1851–1858.
199. JASP Team 2024. JASP Version 0.18.3 : computes software / Wagenmakers E.J.; the Psychological Methods Group at the University of Amsterdam. – Tekst : электронный // URL: <https://jasp-stats.org/previous-versions/>.
200. Kaina B. Temozolomide – Just a Radiosensitizer? / Kaina B., Beltzig L., Strik H // Front Oncol. – 2022. – Vol.12. – P. 912821.
201. Keene N. Childhood cancer survivors: a practical guide to your future / Keene N., Hobbie W., Ruccione K.S. – O'Reilly & Associates, 2000. – 452 p.
202. Kerbel R.S. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy / Robert S. Kerbel, Barton A. Kamen // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol. 4. – Is. 6. – P. 423–436.
203. Kerr J.Z. Intrathecal chemotherapy / Kerr J.Z., Berg S., Blaney S.M. / Crit Rev Oncol Hematol. – 2001. – Vol. 37. – Is.3. – P.227–236.

204. Kleinerman R.A. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children / Kleinerman R.A. // Pediatr Radiol. – 2006. – Vol.36. – Suppl. 2. – P. 121–125.
205. Knight K.R. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development / Knight K.R., Kraemer D.F., Neuwelt E.A // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – Is.34. – P.8588–8596.
206. Lafay–Cousin L. High–Dose Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma / Lafay–Cousin L., Dufour C // Cancers (Basel). – 2022. – Vol.14. – Is.3. – P. 837.
207. Late effects in survivors of childhood CNS tumors treated on Head Start I and II protocols / Saha A., Salley C.G., Saigal P. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2014. – Vol.61. – Is.9. – P.1644–1672.
208. Late Effects of Craniospinal Irradiation Using Electron Spinal Fields for Pediatric Patients With Cancer / De B., Florez M.A., Ludmir E.B. [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2023. – Vol.115. – Is.1. – P.164–173.
209. Late effects of medulloblastoma treatment: multidisciplinary approach of survivors / Aktekin E.H., Küük M.Ö., Sangün Ö. [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2023. – Vol. 40. – Is.2. – P. 1–9.
210. Late toxicity following craniospinal radiation for early–stage medulloblastoma / Christopherson K.M., Rotondo R.L., Bradley J.A. [et al.] // Acta Oncol. – 2014. – Vol.53. – Is.4. – P.471–480.
211. Lecoutre B., Poitevineau J. PAC (Programme d’Analyse des Comparaisons): Guide d’Utilisation et Manuel de Référence / Lecoutre B., Poitevineau J // CISIA–CERESTA, Montreuil, FR, 1992. – Текст : электронный // URL: <http://www.univ-rouen.fr/LMRS/Persopage/Lecourte/Eris>.
212. Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate–dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy—an MR analysis / Matsumoto

- K., Takahashi S., Sato A. [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1995. – Vol.32. – Is.4. – P.913–918.
213. Li Y. Phase I and phase II sonidegib and vismodegib clinical trials for the treatment of paediatric and adult MB patients: a systemic review and meta-analysis / Li Y., Song Q., Day B.W // Acta Neuropathol Commun. – 2019. – Vol. 7. – Is.1. – P.123.
214. Liao D. Conceptualizing a tool to optimize therapy based on dynamic heterogeneity / Liao D., Estévez-Salmerón L., Tlsty T.D // Phys Biol. – 2012. – Vol.9. – Is.6. – P. 065005.
215. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P–HIT–REZ 2005 Study / Gaab C., Adolph J.E., Tippelt S. [et al.] //Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – Is.3. – P.471.
216. Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma / Donovan L.K., Delaidelli A., Joseph S.K. [et al.] // Nat Med. – 2020. – Vol.26. – Is.5. – P. 720–731.
217. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91 / von Hoff K., Hinkes B., Gerber N.U. [et al.] // Eur J Cancer. – 2009. – Vol.45. – Is.7. – P.1209–1217.
218. Long-term outcome of posterior fossa medulloblastoma in patients surviving more than 20 years following primary treatment in childhood / Frič R., Due-Tønnessen B.J., Lundar T. [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol.10. – Is.1. – P.9371.
219. Long-term quality of life in children treated for posterior fossa brain tumors / Kulkarni A.V., Piscione J., Shams I., Bouffet E // J Neurosurg Pediatr. – 2013. – Vol.12. – Is.3. – P.235–240.
220. Long-term safety of growth hormone replacement therapy after childhood medulloblastoma and PNET: it is time to set aside old concerns / Indini A., Schiavello E., Biassoni V. [et al.] // J Neurooncol. – 2017. – Vol. 131. – Is.2. – P. 349–357.
221. M1 Medulloblastoma: High risk at any age / Sanders R.P., Onar A., Boyett J.M. [et al.] // J Neuro-Oncol. – 2008. – Vol. 90. – Is.3. – P. 351–355.

222. Mahapatra S. Medulloblastoma / Mahapatra S., Amsbaugh M.J. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – Текст : электронный // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431069>
223. Maier H. New Approaches in Targeted Therapy for Medulloblastoma in Children / Maier H., Dalianis T., Kostopoulou O.N // Anticancer Res. – 2021. – Vol.41. – Is.4. – P.1715–1726.
224. Management of hydrocephalus in children with medulloblastoma: prognostic factors for shunting / Lee M., Wisoff J.H., Abbott R. [et al.] // Pediatr Neurosurg. – 1994. – Vol.20. – Is.4. – P. 240–247.
225. Mayer R. Reirradiation tolerance of the human brain / Mayer R., Sminia P // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2008. – Vol.70. – Is.5. – P.1350–1360.
226. MB–06: Prognostic impact of o6–methylguanine–dna methyltransferase (MGMT) promoter methylation in medulloblastoma / Kondo A., Kurimoto T., Sakaguchi S., Arai H // Neuro Oncol. – 2015. – Vol.17. – Suppl 3. – P. iii21.
227. MBCL–43. Recurrent medulloblastoma – long–term survival with a “MEMMAT” based antiangiogenic approach / Slavc I., Peyrl A., Gojo J. [et al.] // Neuro Oncol. – 2020. – Vol.22. – Suppl 3. – P. iii397.
228. Measurement of health–related quality of life in survivors of cancer in childhood in Central America: feasibility, reliability, and validity / Fu L., Talsma D., Baez F. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2006. – Vol.28. – Is.6. – P. 331–341.
229. MEDB–34. A very rare case: medulloblastoma relapse with bone marrow infiltration in a toddler / Zinke C., Fleischhack G., Hauer J. [et al.] // Neuro Oncol. – 2022. – Vol.24. – Suppl 1. – P. i112.
230. MEDB–86. A re–induction regimen for children with recurrent medulloblastoma / O'Halloran K., Phadnis S., Metrock L. [et al.] // Neuro Oncol. – 2022. – Vol.24. – Suppl. 1. – P. i126–i127.
231. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype–specific somatic mutations / Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC [et al.] // Nature. – 2012. – Vol.488. – Is.7409. – P. 106–110.

232. Medulloblastoma Genotype Dictates Blood Brain Barrier Phenotype / Phoenix T.N., Patmore D.M., Boop S. [et al.] // *Cancer Cell.* – 2016. – Vol.29. – Is.4. – P.508–522.
233. Medulloblastoma has a global impact on health related quality of life: Findings from an international cohort / De Medeiros C.B., Moxon-Emre I., Scantlebury N. [et al.] // *Cancer Med.* – 2020. – Vol.9. – Is.2 – P.447–459.
234. Medulloblastoma in the Modern Era: Review of Contemporary Trials, Molecular Advances, and Updates in Management / Lazow M.A., Palmer J.D., Fouladi M., Salloum R // *Neurotherapeutics.* – 2022. – Vol.19. – Is.6. – P. 1733–1751.
235. Medulloblastoma in young children / Rutkowski, S., Cohen, B., Finlay J. [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol.54. – Is.4. – P.635–637.
236. Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments / Wang X., Dubuc A.M., Ramaswamy V. [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2015. – Vol.129. – Is.3 – P.449–457.
237. Medulloblastoma therapy generates risk of a poorly–prognostic H3 wild–type subgroup of diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG Registry / Gits H.C., Anderson M., Stallard S. [et al.] // *Acta Neuropathol Commun.* – 2018. – Vol.6. – Is.1. – P. 1–12
238. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects / Packer R.J., Cogen P., Vezina G., Rorke LB // *Neurol Oncol.* – 1999. – Vol.1. – Is.3. – P.232–250.
239. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy / Rossi A., Caracciolo V., Russo G. [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol.14. – Is.4. – P.971–976.
240. Medulloblastoma: Part 1. Epidemiology, Clinical Presentation, and Histologic Characteristics / Coleman B.B.A., Brooke B.A., McLendon R. [et al.] // *Contemporary Neurosurgery.* – 2012. – Vol.34. – Is.3. – P. 1–5.
241. Mehta C.R. StatXact: A Statistical Package for Exact Nonparametric Inference / Mehta C.R // *The American Statistician.* – 1991. – Vol.45. – Is.1. – P.74–75.
242. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study / Zeltzer P.M., Boyett J.M., Finlay J.L. [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol.17. – Is.3. – P.832–845.

243. Metastatic Medulloblastoma: 18F–FDG and 68Ga–DOTANOC PET/CT in Response Evaluation / ArunRaj S.T., Kumar A., Kp H. [et al.] // Clin Nucl Med. – 2021. – Vol. 46. – Is.5. – e262–e263.
244. Metastatic medulloblastoma: the experience of the French Cooperative M7 Group / Bouffet E., Gentet J.C., Doz F. [et al.] // Eur J Cancer. – 1994. – Vol.30A. – Is.10. – P.1478–1483.
245. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience / Zapletalova D., André N., Deak L. [et al.] // Oncology. – 2012. – Vol.82. – Is.5. – P.249–260.
246. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+ CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients / Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E. [et al.] // Cancer immunology, immunotherapy. – 2007. – Vol.56. – Is.5. – P.641–648.
247. Metronomic etoposide/ cyclophosphamide/ celecoxib regimen given to children and adolescents with refractory cancer: a preliminary monocentric study /André N, Rome A, Coze C [et al.] // Clin Ther. – 2008. – Vol.30. – Is.7. – P.1336–1340.
248. Metronomic Four–Drug Regimen Has Anti–tumor Activity in Pediatric Low–Grade Glioma; The Results of a Phase II Clinical Trial / Verschuur A., Heng–Maillard M.–A., Dory–Lautrec P. [et al.] // Front Pharmacol. – 2018. – Vol.9. – P.00950.
249. Mizumoto A. Langtest (Version 1.0). : web application / Mizumoto A. – 2015. – Текст : электронный // URL: <http://languidness.jp>.
250. Modifying the Barthel Performance Index Score for use in patients with brain tumours / Thomas R., Guerrero D., Hines F. [et al.] // Eur J Cancer Care (Engl). – 1995. – Vol.4. – Is.2. – P.63–68.
251. Moher D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel–group randomised trials / Moher D., Schulz K.F., Altman D.G // Lancet. – 2001. – Vol.357. – Is.9263. – P.1191–1194.
252. Molecular diagnostics enables detection of actionable targets: the Pediatric Targeted Therapy 2.0 registry / Ecker J., Selt F., Sturm D. [et al.] // Eur J Cancer. – 2023. – Vol.180. – P. 71–84.

253. Molecular risk stratification of medulloblastoma patients based on immunohistochemical analysis of MYC, LDHB, and CCNB1 expression / de Haas T., Hasselt N., Troost D. [et al.] // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol.14. – Is.13. – P.4154–4160.
254. Molecular Stratification of Medulloblastoma: Clinical Outcomes and Therapeutic Interventions / Sursal T., Ronecker J.S., Dicpinigaitis A.J. [et al.] // Anticancer Res. – 2022. – Vol.42. – Is.5. – P.2225–2239.
255. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas / Kool M., Korshunov A., Remke M. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2012. – Vol.123. – Is.4. – P. 473–484.
256. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus / Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2012. – Vol.123. – Is.4. – P.465–472.
257. Molecular Targeted Therapies: Time for a Paradigm Shift in Medulloblastoma Treatment? / Gatto L., Franceschi E., Tosoni A. [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol.14. – Is.2. –P. 333.
258. Molecular tools for the pathologic diagnosis of central nervous system tumors / Priesterbach-Ackley L.P., Wesseling P., Snijders T.J. [et al.] // Neurooncol Pract. – 2019. – Vol.6. – Is.1. – P.4-16.
259. Morbidity and tumor-related mortality among adult survivors of pediatric brain tumors: a review / Vinchon M., Baroncini M., Leblond P., Delestret I // Childs Nerv Syst. – 2011. – Vol.27. – Is.5. – P.697–704.
260. Mounir G.M. Assessment of health related quality of life among school children with cancer in Alexandria / Mounir G.M., Abolfotouh M.A // J Egypt Public Health Assoc. – 2007. – Vol.82. – Is.3-4. – P.219–238.
261. Moving beyond P values: data analysis with estimation graphics / Ho J., Tumkaya T., Aryal S. [et al.] // Nature Methods. – 2019. – Vol.16. – Is.7. – P.565–566.
262. Moving Forward with Metronomic Chemotherapy: Meeting Report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in

Paediatric Oncology / Pasquier E., Kieran M.W., Sterba J. [et al.] // Transl. Oncol. – 2011. – Vol.4. – Is.4. – P.203–211.

263. MRI features as a helpful tool to predict the molecular subgroups of medulloblastoma: state of the art / Colafati G.S., Voicu I.P., Carducci C. [et al.] // Ther Adv Neurol Disord. – 2018. – Vol. 18. – P.11.

264. Natale, G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? A review of available preclinical and clinical data / Natale G., Bocci G // Cancer Lett. – 2018. – Vol.432. – P. 28–37.

265. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma / Mulhern R.K., Palmer S.L., Merchant T.E. [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol.23. – Is.24. – P.5511–5519.

266. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma / Palmer S.L, Hassall T., Evankovich K. [et al.] // Neuro Oncol. – 2010. – Vol.12. – Is.12. – P.1311–1317.

267. Neurocognitive status in long-term survivors of childhood CNS malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / Ellenberg L., Liu Q., Gioia G. [et al.] // Neuropsychology. – 2009. – Vol.23. – Is.6. –P.705–717.

268. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M. [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2006. – Vol.98. – Is.21. – P.1528–1537.

269. Nivolumab in the Treatment of Recurrent or Refractory Pediatric Brain Tumors: A Single Institutional Experience / Gorski H.S., Malicki D.M., Barsan V. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2019. – Vol.41. – Is.4. – P. e235–e241.

270. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma / Massimino M., Gandola L., Spreafico F. [et al.] / Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. – Vol.73. –Is.5. – P.1358–1363.

271. Nonmetastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results From the Prospective Clinical Trial HIT–2000 and An Extended Validation Cohort / Mynarek M., von Hoff K., Pietsch T. [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol.38. – Is.18. –P.2028–2040.

272. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: A cohort study / Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S. [et al.] // Lancet Oncol. – 2017. – Vol.18. – Is.7. – P.958–971.
273. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma / Robinson G., Parker M., Kranenburg T.A. [et al.] // Nature. – 2012. – Vol.488. – Is.7409. – P.43–48.
274. Ntenti C. Clinical, Histological, and Molecular Prognostic Factors in Childhood Medulloblastoma: Where Do We Stand? / Ntenti C., Lallas K., Papazisis G // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol.13. – Is.11. – P.1915.
275. Observed-to-expected incidence ratios of second malignant neoplasms after radiation therapy for medulloblastoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis / Nantavithya C., Paulino A.C., Liao K. [et al.] // Cancer. – 2021. – Vol.127. – Is.13. – P.2368–2375.
276. Olivier M. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use / Olivier M., Hollstein M., Hainaut P // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2010. – Vol.2. – Is.1. – P. a001008.
277. Ophthalmic complications of childhood medulloblastoma / Cassidy L., Stirling R., May K. [et al.] // Med Pediatr Oncol. – 2000. – Vol.34. – Is.1. – P.43–47.
278. Orr B.A. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma / Orr B.A // Brain Pathol. – 2020. – Vol.30. – Is.3. – P.664–678.
279. Ototoxicity and cochlear sparing in children with medulloblastoma: Proton vs. photon radiotherapy / Paulino A.C., Mahajan A., Ye R. [et al.] // Radiother Oncol. – 2018. – Vol.128. – Is.1. – P.128–132.
280. Ototoxicity evaluation in medulloblastoma patients treated with involved field boost using intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a retrospective review / Vieira W.A., Weltman E., Chen M.J. [et al.] // Radiat Oncol. – 2014. – Vol.9. – P.158.
281. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study / Jakacki R.I., Burger P.C., Zhou T. [et al.] // J Clin Oncol. – 2012. – Vol.30. – Is.21. – P. 2648–2653.

282. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life / Ribi K., Relly C., Landolt M.A. [et al.] // Neuropediatrics. – 2005. – Vol.36. – Is.6. – P.357–365.
283. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMB03) / Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S. [et al.] // J Clin Oncol. – 2021. – Vol.39. – Is.7. – P. 822–835.
284. Outcomes of a radiation sparing approach in medulloblastoma by subgroup in young children: an institutional review / Ronsley R., Triscott J., Stanek J. [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2023. – Vol.39. – Is.8. – P.2095–2104.
285. Outcomes of Infants and Young Children With Relapsed Medulloblastoma After Initial Craniospinal Irradiation-Sparing Approaches: An International Cohort Study / Erker C., Mynarek M., Bailey S. [et al.] // J Clin Oncol. – 2023. – Vol.41. – Is.10. – P.1921–1932.
286. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping / Gupta T., Maitre M., Sastri G.J. [et al.] // J Neurooncol. – 2019. – Vol.144. – Is.2. – P.283–291.
287. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment / van Tellingen O., Yetkin-Arik B., de Gooijer M.C. [et al.] // Drug Resist Updat. – 2015. – Vol.19. – P.1–12.
288. Packer R.J. Management of and prognosis with medulloblastoma: therapy at a crossroads / Packer R.J., Vezina G // Arch Neurol. – 2008. – Vol.65. –Is.11. – P.1419–1424.
289. Parent proxy-reported health-related quality of life and fatigue in pediatric patients diagnosed with brain tumors and acute lymphoblastic leukemia / Meeske K., Katz E.R., Palmer S.N. [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol.101. – Is.9. – P.2116–2125.
290. Patterns of Failure in Patients With Adult Medulloblastoma Presenting Without Extraneural Metastasis / Mokhtesh M., Morris C.G., Indelicato D.J. [et al.] // Am J Clin Oncol. – 2018. – Vol.41. – Is.10. – P.1015–1018.

291. PD-L1 expression in medulloblastoma: An evaluation by subgroup / Martin A.M., Nirschl C.J., Polanczyk M.J. [et al.] // Oncotarget. – 2018. – Vol.9. – Is.27. – P.19177–19191.
292. Pediatric cancer risk in association with birth defects: A systematic review / Johnson K.J., Lee J.M., Ahsan K. [et al.] // PLoS One, – 2017. – Vol.12. – Is.7. – P. e0181246.
293. Pediatric glioma and medulloblastoma risk and population demographics: a Poisson regression analysis / Muskens I.S., Feng Q., Francis S.S. [et al.] // Neurooncol Adv. – 2020. – Vol.2. – Is.1. – P. vdaa089.
294. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Assess Normal Tissue Radiation Dose–Volume–Response Relationships for Children With Cancer / Constine L.S., Olch A.J., Jackson A. [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2024. – Vol.119. – Is.2. – P.316–320.
295. Peeler C.E. A Review of Visual and Oculomotor Outcomes in Children With Posterior Fossa Tumors / Peeler C.E // Semin Pediatr Neurol. – 2017. – Vol.24. – Is.2. – P.100–103.
296. Penco-Campillo M. Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Medulloblastoma Development / Penco-Campillo M., Pages G., Martial S. // Biology (Basel). – 2023. – Vol.12. – Is.7. –P.1028.
297. Penetration of etoposide into human malignant brain tumors after intravenous and oral administration / Kiya K., Uozumi T., Ogasawara H. [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 1992. – Vol. 29. – Is.5. – P. 339–342.
298. Peragallo J.H. Effects of Brain Tumors on Vision in Children / Peragallo J.H // Int Ophthalmol Clin. – 2018. – Vol.58. – Is.4. – P. 83–95.
299. Persistent psychosocial problems in children who develop posterior fossa syndrome after medulloblastoma resection / Wolfe–Christensen C., Mullins L.L., Scott J.G., McNall–Knapp R.Y // Pediatr Blood Cancer. – 2007. – Vol.49. – Is.5. – P.723–726.
300. Pham C.D. Know your neighbors: Different tumor microenvironments have implications in immunotherapeutic targeting strategies across MB subgroups / Pham C.D., Mitchell D.A // Oncoimmunology. – 2016. – Vol.5. – Is.11. – P.e1144002.

301. Pharmacokinetic optimisation of treatment with oral etoposide / Toffoli G., Corona G., Basso B., Boiocchi M // Clin Pharmacokinet. – 2004. – Vol.43. – Is.7. – P.441–466.
302. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics-Based Mathematical Modeling Identifies an Optimal Protocol for Metronomic Chemotherapy / Ciccolini J., Barbolosi D., Meille C. [et al.] // Cancer Res. – 2017. – Vol.77. – Is.17. – P.4723–4733.
303. Pharmacokinetics and safety of intrathecal liposomal cytarabine in children aged <3 years / Peyrl A., Sauermann R., Traunmueller F. [et al.] // Clin Pharmacokinet. – 2009. – Vol.48 — Is.4. – P.265–271.
304. Pharmacokinetics and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine in children and adolescents following age-adapted dosing / Peyrl A., Sauermann R., Chocholous M. [et al.] // Clin Pharmacokinet. – 2014. – Vol.53. – Is.2. – P.165–173.
305. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors / Vo K.T., Karski E.E., Nasholm N.M. [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol.8. – Is.14. – P.23851–23861.
306. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group / Nicholson H.S., Kretschmar C.S., Krailo M. [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol.110. – Is.7. – P.1542–1550.
307. Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors / Needle M.N., Molloy P.T., Geyer J.R. [et al.] // Med Pediatr Oncol. – 1997. – Vol.29. – Is.1. – P.28–32.
308. Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study / Grill J., Geoerger B., Gesner L. [et al.] // Neuro Oncol. – 2013. – Vol.15. – Is.9. – P.1236–1243.
309. Phase II Study of Nonmetastatic Desmoplastic Medulloblastoma in Children Younger Than 4 Years of Age: A Report of the Children's Oncology Group (ACNS1221) / Lafay-Cousin L., Bouffet E., Strother D. [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol.38. – Is.3. – P. 223–231.

310. Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study / Le Teuff G., Castaneda-Heredia A., Dufour C. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2020. – Vol.67. – Is.1. – P.e28032.
311. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) / Minard-Colin V., Ichante J.L., Nguyen L. [et al.] // Eur J Cancer. – 2012. – Vol.48. – Is.15. – P.2409–2416.
312. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma / Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. [et al.] // J Clin Oncol. – 2006. – Vol.24. – Is.25. – P.4202–4208.
313. Pilot study of a pediatric metronomic 4-drug regimen / André N., Abed S., Orbach D. [et al.] // Oncotarget. – 2011. – Vol.2. – Is.12. – P. 960–965.
314. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale / Brock P.R., Knight K.R., Freyer D.R. [et al.] // J Clin Oncol. – 2012. – Vol.30. – Is.19. – P.2408–2417.
315. Postponed is not canceled: role of craniospinal radiation therapy in the management of recurrent infant medulloblastoma—an experience from the HIT-REZ 1997 & 2005 studies / Müller K., Mynarek M., Zwiener I. [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol.88. – Is.5. – P.1019–1024.
316. Pramanik R. Metronomic therapy in pediatric oncology: A snapshot / Pramanik R., Bakhshi S // Pediatr Blood Cancer. – 2019. – Vol.66. – Is.9. – P.e27811.
317. Precision-guided treatment improves outcomes for children with high-risk cancers / Ziegler D., Lau L., Khuong-Quang D.A. [et al.] // Research square. – Текст: электронный// URL: [https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-3376668/v1\\_covered\\_39dca8fb-bbba-4126-a739 ae8f24460e10.pdf?c=1717743973](https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-3376668/v1_covered_39dca8fb-bbba-4126-a739 ae8f24460e10.pdf?c=1717743973).

318. Profile of daily life in children with brain tumors: an assessment of health-related quality of life / Bhat S.R., Goodwin T.L., Burwinkle T.M. [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – Is.24. – P. 5493–5500.
319. Prognostic Clinical and Biologic Features for Overall Survival after Relapse in Childhood Medulloblastoma / Huybrechts S., Le Teuff G., Tauziède-Espriat A. [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – Vol.13. – Is.1. – P. 53.
320. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review. Part 2 Radiological features and metric markers / Le Fevre C., Constans, J.-M., Chambrelant I. [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2021. – Vol. 159. – P. 103230.
321. Psychosocial indicators of health-related quality of life in children with cancer 2 months after end of successful treatment / Maurice-Stam H., Grootenhuis M.A., Brons P.P. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2007. – Vol.29. – Is.8. –P.540–550.
322. Pubertal development and primary ovarian insufficiency in female survivors of embryonal brain tumors following risk-adapted craniospinal irradiation and adjuvant chemotherapy / DeWire M., Green D.M., Sklar C.A. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2015. – Vol.62. – Is.2. – P. 329–334.
323. Puyo S. From old alkylating agents to new minor groove binders / Puyo S, Montaudon D., Pourquier P // Crit Rev Oncol Hematol. – 2014. – Vol.89. – Is.1. – P.43–61.
324. Quality of life after pediatric cancer: comparison of long-term childhood cancer survivors' quality of life with a representative general population sample and associations with physical health and risk indicators / Ernst M., Hinz A., Brähler E. [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2023. – Vol.21. – Is.1. –P. 65.
325. Quality of life among pediatric patients with cancer: Contributions of time since diagnosis and parental chronic stress / Hamner T., Latzman R.D., Latzman N.E. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2015. – Vol.62. – Is.7. –P. 1232–1236.
326. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma / Sands S.A., Milner J.S., Goldberg J. [et al.] // J Neurosurg. – 2005. – Vol.103. – 4 Suppl. – P.302–311.

327. Quality of life in survivors of pediatric medulloblastoma: a systematic review and meta-analysis / Baqai M.W.S., Tariq R., Shah Z. [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2023. – Vol.39. Is.5. – P. 1159–1171.
328. Quality of life questionnaires for children with cancer and childhood cancer survivors: a review of the development of available measures / Klassen A.F., Strohm S.J., Maurice-Stam H., Grootenhuis M.A // *Support Care Cancer.* – 2010. – Vol.18. – Is.9. – P.1207–1217.
329. Radiation dose–volume effects in the brain / Lawrence Y.R., Li X.A., el Naqa I. [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol.76. – Is. 3 Suppl. – P. S20–27.
330. Radiation response of the central nervous system / Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K., Stephens L.C // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995. – Vol.31. – Is.5. – P.1093–1112.
331. Radiation-induced gliomas represent H3–IDH–wild type pediatric gliomas with recurrent PDGFRA amplification and loss of CDKN2A/B / Deng M.Y., Sturm D., Pfaff E. [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – Vol.12. – Is.1. – P.5530.
332. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy after craniospinal irradiation in children and adults with medulloblastoma and ependymoma /Napieralska A., Braclik I., Radwan M. [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2019. – Vol. 35. – Is.2. – P.267–275.
333. Raghuram C.P. Is there a role for high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with relapsed supratentorial PNET? / Raghuram C.P., Moreno L., Zacharoulis S // *J Neurooncol.* – 2012. – Vol.106. – Is.3. – P.441–447.
334. Rapid, reliable, and reproducible molecular subgrouping of clinical medulloblastoma samples / Northcott P.A., Shih D.J.H., Remke M. [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol.123. – Is.4. – P.615–626.
335. Re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma in Toronto, Canada: a 20–year experience / Tsang D.S, Sarhan N., Ramaswamy V. [et al.] // *J Neurooncol.* – 2019. – Vol.145. – Is.1. – P.107–114.
336. Re-irradiation in central nervous system tumors / Paul S., Sesikeran B.N., Patro K.C., Bhattacharya K // *J Curr Oncol.* – 2018. – Vol.1. – Is.1. – P.40–42.

337. Re-irradiation of Pediatric Medulloblastoma: A Case Report and Systematic Review / Giakoumettis G., Mantzavinou A., Moschos G. [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol.14. – Is.11. – e31585.
338. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis / Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E. [et al.] // Lancet Oncol. – 2013. – Vol.14. – Is.12. – P.1200–1207.
339. Redefine statistical significance / Benjamin D.J., Berger J.O., Johannesson M. [et al.] // Nat Hum Behav – 2018. – Vol.2. – P.6–10.
340. Reduced growth hormone secretion after cranial irradiation contributes to neurocognitive dysfunction / Quik E.H., Valk G.D., Drent M.L. [et al.] // Growth Horm IGF Res. – 2012. – Vol.22. – Is.1. – P.42–47.
341. Reirradiation and concomitant metronomic temozolomide: an efficient combination for local control in medulloblastoma disease? / Padovani L., Andre N., Gentet J.C. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2011. – Vol.33. – Is.8. – P.600–604.
342. Reirradiation for recurrent medulloblastoma / Bakst R.L., Dunkel I.J., Gilheeney S. [et al.] // Cancer. – 2011. – Vol.117. – Is.21. – P.4977–4982.
343. Reirradiation for Recurrent Pediatric Central Nervous System Malignancies: A Multi-institutional Review / Rao A.D., Rashid A.S., Chen Q. [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2017. – Vol.99. – Is.3. – P.634–641.
344. Reirradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk for toxicity? / Wetmore C., Herington D., Lin T. [et al.] // Cancer. – 2014. – Vol.120. – Is.23. – P.3731–3737.
345. Relapse medulloblastoma: what can be done after abandoning high-dose chemotherapy? A mono-institutional experience / Massimo M., Casanova M., Polastri D. [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2013. – Vol.29. – Is.7. – P.1107–1112.
346. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT–SIOP–PNET4 study / Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S. [et al.] // J Neurooncol. – 2016. – Vol.129. – Is.3. – P.515–524.

347. Relapsed Medulloblastoma in Pre–Irradiated Patients: Current Practice for Diagnostics and Treatment / Hill R.M., Plasschaert S.L.A., Timmermann B. [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol.14. – Is.1. – P.126.
348. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro–Oncology committee / Warren K.E., Vezina G., Poussaint T.Y. [et al.] // Neuro Oncol. – 2018. – Vol. 20. – Is.1. – P.13–23.
349. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi–institutional experience / Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J. [et al.] // Childs Nerv Syst. – 2013. – Vol. 29 – Is. 4. – P.589–596.
350. Results of treatment of children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors with lomustine, cisplatin, and vincristine / Lefkowitz I.B., Packer R.J., Siegel K.R. [et al.] // Cancer. – 1990. – Vol. 65. – Is.3. – P. 412–417.
351. Reversible occlusion shunt for intraventricular chemotherapy in shunt–dependent brain tumor patients / Czech T., Reinprecht A., Dietrich W. [et al.] // Pediatr Hematol Oncol. – 1997. – Vol.14. – Is.4. – P.375–380.
352. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors / Ostrom Q.T., Fahmideh M.A., Cote D.J. [et al.] // Neuro Oncol. – 2019. – Vol.21. – Is.11. –P.1357–1375.
353. Risk Factors for Survival in Patients With Medulloblastoma: A Systematic Review and Meta–Analysis / Liu Y., Xiao B., Li S., Liu J. / Front Oncol. – 2022. – Vol.12. – P.827054.
354. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case–control study by the Société Française d’Oncologie Pédiatrique / Le Deley M.C., Leblanc T., Shamsaldin A. [et al.] // J Clin Oncol. – 2003. – Vol.21. – Is.6. – P.1074–1081.
355. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus / Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2016. – Vol.131. – Is.6. – P.821–831.
356. Risk–adapted craniospinal radiotherapy followed by high–dose chemotherapy and stem–cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude

- Medulloblastoma–96): long–term results from a prospective, multicentre trial / Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. [et al.] // Lancet Oncol. – 2006. – Vol.7. – Is.10. – P. 813–820.
357. Risk–adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial / Robinson G.W., Rudneva V.A., Buchhalter I. [et al.] // Lancet Oncol. – 2018. – Vol.19. – Is.6. – P.768–784.
358. Role of neoadjuvant chemotherapy in metastatic medulloblastoma: a comparative study in 92 children / Guerrini–Rousseau L., Abbas R., Huybrechts S. [et al.] // Neuro Oncol. – 2020. – Vol.22. – Is.11. – P.1686–1695.
359. Role of spinal MRI in the follow–up of children treated for medulloblastoma / Bartels U., Shroff M., Sung L. [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol.107. – Is.6. – P.1340–1337.
360. Roussel M.F. Role of MYC in medulloblastoma / Roussel M.F., Robinson G.W // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2013. – Vol.3. – Is.11. – P. a014308.
361. S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version) / Tumani H., Petereit H.F., Gerritzen A. [et al.] // Neurol Res Pract. – 2020. – Vol.2. – P.8.
362. Safety and pharmacokinetics of temozolomide using a dose–escalation, metronomic schedule in recurrent paediatric brain tumours / Baruchel S, Diezi M, Hargrave D [et al.] // Eur J Cancer. – 2006. – Vol.42. – Is.14. – P.2335–2342.
363. Salvage therapy for progressive, treatment–refractory or recurrent pediatric medulloblastoma: a systematic review protocol / Adile A.A., Kameda–Smith M.M., Bakhshinyan D. [et al.] // Syst Rev. – 2020. – Vol.9. – Is.1. – P.47.
364. Schag C.C. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines / Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A // J Clin Oncol. – 1984. – Vol.2. – Is.3. – P.187–193.
365. Scoliosis in Children Treated With Photon Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma / Paulino A.C., Suzawa H.S., Dreyer Z.E. [et al.] / Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2021. – Vol.109. – Is.3. – P.712–717.

366. Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting / Colquhoun H.L., Levac D., O'Brien K.K. [et al.] // J Clin Epidemiol. – 2014. – Vol.67. – Is.12. – P.1291–1294.
367. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy / Sterba J., Pavelka Z., Andre N. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2010. – Vol.54. – Is.4. – P.616–617.
368. Second malignancies in pediatric patients: imaging findings and differential diagnosis / Vázquez E., Castellote A., Piqueras J. [et al.] // Radiographics. – 2003. – Vol. 23. – Is.5. – P.1155–1172.
369. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes / Sharma T., Schwalbe E.C., Williamson D. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2019. – Vol.138. – Is.2. – P.309–326.
370. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018 / Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. [et al.] ; National Cancer Institute // SEER: web site. – Текст : электронный // URL: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/).
371. Self and proxy-reported health status and health-related quality of life in survivors of childhood cancer in Uruguay / Fluchel M., Horsman J.R., Furlong W. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2008. – Vol.50. – Is.4. – P. 838–843.
372. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies / Liu A.P.Y., Smith K.S., Kumar R. [et al.] // Cancer Cell. – 2021. – Vol.39. – Is.11. – P.1519–1530.e4.
373. Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood / Mabbott D.J., Spiegler B.J., Greenberg M.L. [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol.23. – Is.10. – P.2256–2263.
374. Sheline G.E. Therapeutic irradiation and brain injury / Sheline G.E., Wara W.M., Smith V // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1980. – Vol.6. – Is.9. – P.1215–1228.
375. Simsek C. Metronomic chemotherapy: a systematic review of the literature and clinical experience / Simsek C., Esin E., Yalcin S // J Oncol. – 2019. – Vol.2019. – P.5483791.

376. Sodium thiosulfate as cisplatin otoprotectant in children: The challenge of when to use it / Brock P., Meijer A., Kogner. P [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2023. – Vol.70. – Is.5. – e30248.
377. Spatial heterogeneity in medulloblastoma / Morrissy A.S., Cavalli F.M.G., Remke M. [et al.] // Nat. Genet. – 2017. – Vol.49. – Is.5. – P.780–788.
378. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort / Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I. [et al.] // Lancet Oncol. – 2018. – Vol.19. – Is.6. – P.785–798.
379. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing / Tang D., Chen M., Huang X. [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol.18. – Is.11. – P. e0294236.
380. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses / Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A. –G // Behavior Research Methods. – 2009. – Vol.41. – Is.4. – P.1149–1160.
381. Sterba J. Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors / Sterba J., Pavelka Z., Slampa P // Neoplasma. – 2002. – Vol.49. – Is.2. – P.117–120.
382. Sterne J.A. Sifting the evidence – what's wrong with significance tests? Another comment on the role of statistical methods / Sterne J.A., Smith G.D // BMJ, – 2001. – Vol.322. – Is.7280. – P.226–231.
383. Stone J.B. Fertility preservation in primary brain tumor patients / Stone J.B., Kelvin J.F., DeAngelis L.M // Neurooncol Pract. – 2017. – Vol.4. – Is.1. – P.40–45.
384. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma / Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M. [et al.] // J Clin Oncol. – 2013. – Vol.31. – Is.23. – P.2927–2935.
385. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes / Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J. [et al.] // Nature. – 2012. – Vol.488. – Is.7409. – P.49–56.

386. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins / Gibson P., Tong Y., Robinson G. [et al.] // Nature. – 2010. – Vol.468. – Is.7327. – P.1095–1099.
387. Sung K.W. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in children with brain tumors: review of single center experience / Sung K.W., Lim D.H., Shin H.J // J Korean Neurosurg Soc. – 2018. – Vol.61. – Is.3. – P. 393–401.
388. Surveillance imaging in children with malignant CNS tumors: low yield of spine MRI / Perreault S., Lober R.M., Carret A. –S. [et al.] // J Neurooncol. – 2014. – Vol.116. – Is.3. – P. 617–623.
389. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? / Saunders D.E., Hayward R.D., Phipps K.P. [et al.] // J Neurosurg. – 2003. – Vol.99. – Is.2. – P.280–286.
390. Surveillance scanning of children with medulloblastoma / Torres C.F., Rebsamen S., Silber J.H. [et al.] // N Engl J Med. – 1994. – Vol.330. – Is.13. – P.892–895.
391. Survival After Relapse of Medulloblastoma / Koschmann C., Bloom K., Upadhyaya S. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2016. – Vol.38. – Is.4. – P.269–273.
392. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961 / Packer R.J., Zhou T., Holmes E. [et al.] // Neuro Oncol. – 2013. – Vol.15. – Is.1. – P.97–103.
393. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma / Johnston D.L., Keene D., Strother D. [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2018. – Vol.40. – Is.3. –P. e159–e163.
394. Survival of adults treated for medulloblastoma using paediatric protocols / Spreafico F., Massimino M., Gandola L. [et al.] // Eur J Cancer. – 2005. – Vol.41. – Is.9. – P.1304–1310.
395. Survival of children with medulloblastoma in Canada diagnosed between 1990 and 2009 inclusive / Johnston D.L., Keene D., Kostova M. [et al.] // J Neurooncol. – 2015. – Vol.124. – Is.2. –P. 247–253.

396. Suspitsin E.N. Hereditary Conditions Associated with Elevated Cancer Risk in Childhood / Suspitsin E.N., Imyanitov E.N // Biochemistry (Mosc). – 2023. – Vol.88. – Is.7. – P.880–891.
397. Sustained Survival Benefit in Recurrent Medulloblastoma by a Metronomic Antiangiogenic Regimen: A Nonrandomized Controlled Trial / Peyrl A., Chocholous M., Sabel M. [et al.] // JAMA Oncol. – 2023. – Vol.9. – Is.12. – P.1688–1695.
398. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation for embryonal brain tumors in infants and very young children / Gevorgian A.G., Kozlov A.V., Tolkunova P.S. [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2022. – Vol.57. – Is.4. – P. 607–612.
399. Tandem high-dose chemotherapy with topotecan–thiotepa–carboplatin and melphalan–etoposide–carboplatin regimens for pediatric high-risk brain tumors / Choi J.Y., Kang H.J., Hong K.T. [et al.] // Int J Clin Oncol. – 2019. – Vol.24. – Is.12. – P.1515–1525.
400. Targeting mTOR as a Therapeutic Approach in Medulloblastoma / Aldaregia J., Odriozola A., Matheu A., Garcia I // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19. – Is.7. – P.1838.
401. Targeting the medulloblastoma: a molecular-based approach / Luzzi S., Giotta Luciferi A., Brambilla I. [et al.] // Acta Biomed. – 2020. – Vol.91. – Is.7–S. – P.79–100.
402. Temozolomide and oral etoposide in children with recurrent malignant brain tumors / Ruggiero A., Ariano A., Triarico S. [et al.] // Drugs Context. – 2020. – Vol.9. – P. 1-9.
403. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial / Levy A.S., Kralo M., Chi S. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2021. – Vol. 68. – Is.8. – P. e29031.
404. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis / D'Amato R.J., Loughnan M.S., Flynn E., Folkman J // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1994. – Vol.91. – Is.9. – P.4082–4085.
405. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary / Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. [et al.] // Acta Neuropathol. – 2016. – Vol.131. – Is.6. – P. 97–109.

406. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / Louis D.N., Perry A., Wesseling P. [et al.] // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol.23. – Is.8. – P.1231–1251.
407. The comparative treatment of intraventricular chemotherapy by Ommaya reservoir vs. lumbar puncture in patients with leptomeningeal carcinomatosis / Delgado M.M., Diaz B.C., Zambrano J.S. [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2018. – Vol.8. – P.509.
408. The effect of M-stage on patterns of failure in posterior fossa primitive neuroectodermal tumors treated on CCG-921: a phase III study in a high-risk patient population / Yao M.S., Mehta M.P., Boyett J.M. [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1997. – Vol.38. – Is.3. – P.469–476.
409. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies / Berlanga P., Pierron G., Lacroix L. [et al.] // Cancer Discov. – 2022. – Vol.12. – Is.5. – P.1266–1281.
410. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma / Parsons D.W., Li M., Zhang X. [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 331. – Is.6016. – P. 435–439.
411. The Health Utilities Index (HUI ®) system for assessing health-related quality of life in clinical studies / Furlong W.J., Feeny D.H., Torrance G.W., Barr R.D // Ann Med. – 2001. – Vol.33. – Is.5. – P.375–384.
412. The measurement of performance in childhood cancer patients / Lansky S.B., List M.A., Lansky L.L. [et al.] // Cancer. – 1987. – Vol.60. – Is.7. – P. 1651–1656.
413. The Miami pediatric quality of life questionnaire: parent scale / Armstrong F.D., Toledano S.R., Miloslavich K. [et al.] // Int J Cancer Suppl. – 1999. – №12. – P. 11–17.
414. The Neurodevelopmental and Molecular Landscape of Medulloblastoma Subgroups: Current Targets and the Potential for Combined Therapies / Slika H., Alimonti P., Raj D. [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol.15. – Is.15. – P.3889.
415. The Nitrogen Mustards / Highley M.S., Landuyt B., Prenen H. [et al.] // Pharmacol Rev. – 2022. – Vol.74. – Is.3. – P. 552–599.

416. The PedsQL Brain Tumor Module: initial reliability and validity / Palmer S.N., Meeske K.A., Katz E.R. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2007. – Vol.49. – Is.3. – P.287–293.
417. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module / Varni J.W., Burwinkle T.M., Katz E.R. [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol.94. – Is.7. – P.2090–2106.
418. The relationship between thyroid dose and diagnosis of primary hypothyroidism in pediatric brain tumor patients receiving craniospinal irradiation / Lauro C., Macy M.E., Zeitler P. [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2014. – Vol.27. – Is.3–4. – P. 299–303.
419. The role of angiogenesis in Group 3 medulloblastoma pathogenesis and survival / Thompson E.M., Keir S.T., Venkatraman T. [et al.] // Neuro Oncol. – 2017. – Vol. 19. – Is.9. – P.1217–1227.
420. The UK Experience of a Treatment Strategy for Pediatric Metastatic Medulloblastoma Comprising Intensive Induction Chemotherapy, Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy and Response Directed High Dose Myeloablative Chemotherapy or Maintenance Chemotherapy (Milan Strategy) / Vivekanandan S., Breene R., Ramanujachar R. [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2015. – Vol.62. – Is.12. – P.2132–2139.
421. The utility of routine surveillance screening with magnetic resonance imaging to detect tumor recurrence/progression in children with high-grade central nervous system tumors: a systematic review / Stevens S.P., Main C., Bailey S. [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2019. – Vol.66. – Is.2. – P. e27509.
422. The value of the PedsQLTM in assessing quality of life in survivors of childhood cancer / Eiser C., Vance Y.H., Horne B. [et al.] // Child Care Health Dev. – 2003. – Vol.29. – Is.2. – P. 95–102.
423. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes / Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissey A.S. [et al.] // Nature. – 2017. – Vol.547. – Is.7663. – P.311–317.

424. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy / Bocci, G., Francia, G., Man, S. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol.100. – Is.22. – P. 12917–12922.
425. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: A multicentre cohort study / Hill R.M., Richardson S., Schwalbe E.C. [et al.] // Lancet Child Adolesc. Health. – 2020. – Vol.4. – Is.12. – P. 865–874.
426. TP53 mutations in favorable-risk Wnt/Wingless–subtype medulloblastomas / Lindsey J.C., Hill R.M., Megahed H. [et al.] // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – Is.12. P.:e344–346.
427. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone / Rutkowski S., Bode U., Deinlein F. [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol.352. – Is.10. – P.978–986.
428. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy / Rutkowski S., Gerber N.U., von Hoff K. [et al.] // Neuro Oncol. – 2009. – Vol.11. – Is.2. – P.201–210.
429. Treatment of medulloblastoma in children and adolescents / Collange N.Z., Brito S.A., Campos R.R. [et al.] // Rev Assoc Med Bras. – 2016. – Vol.62. – Is.4. – P. 297.
430. Treatment of pediatric cerebral radiation necrosis: a systematic review / Drezner N., Hardy K.K., Wells E. [et al.] // J Neurooncol. – 2016. – Vol.130. – Is.1. – P.141–148.
431. Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study / Pizer B., Donachie P.H., Robinson K. [et al.] // Eur J Cancer. – 2011. – Vol.47. – Is.9. – P.1389–1397.
432. Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: Results of the HITREZ 97 multicentre trial / Bode U., Zimmermann M., Moser O. [et al.] // J. Neuro-Oncol. – 2014. – Vol.120. – Is.3. – P. 635–642.
433. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone. results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic

- impact of histology / Von Bueren A. O., Von Hoff K., Pietsch T. [et al.] // Neuro-oncology. – 2011. – Vol. 13. – Is.6. – P. 669–679.
434. Tsang D.S. Re-irradiation for Paediatric Tumours / Tsang D.S., Laperriere N.J // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2019. – Vol.31. – Is.3. – P.191–198.
435. Uanhoro J.O. Effect size calculators (2017) / Uanhoro J.O. ; Quantitative Research, Evaluation & Measurement program. – Текст : электронный // URL: <https://effect-size-calculator.herokuapp.com>.
436. Using family history forms in pediatric oncology to identify patients for genetic assessment / Hamilton A., Smith E., Hamon J. [et al.] // Curr Oncol. – 2017. – Vol.24. – Is.6. – P. e441–e445.
437. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies / Uslu L., Donig J., Link M. [et al.] // J Nucl Med. – 2015. – Vol.56. – Is.2. – P.274–286.
438. Value of surveillance imaging in the management of medulloblastoma / Yalçın B., Büyükpamukçu M., Akalan N. [et al.] // Med Pediatr Oncol. – 2002. – Vol.38. – Is.2. – P.91–97.
439. Varni J.W. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales / Varni J.W., Limbers C.A., Burwinkle T.M // Health Qual Life Outcomes. – 2007. – Vol.5. – P.43.
440. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032 / Robinson G.W., Orr B.A., Wu G. [et al.] // J Clin Oncol. – 2015. – Vol.33. – Is.24. – P.2646–2654.
441. Visual and ocular motor outcomes in children with posterior fossa tumors / Peeler C.E., Edmond J.C., Hollander J. [et al.] // J AAPOS. – 2017. – Vol.21. – Is.5. – P.375–379.
442. Visual impairment associated with mutism after posterior fossa surgery in children / Liu G.T., Phillips P.C., Molloy P.T. [et al.] // Neurosurgery. – 1998. – Vol.42. – Is.2. – P. 253–256; discussion P. 256–257.

443. Wen P.Y. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications / Wen P.Y., Packer R.J // Neuro Oncol. – 2021. – Vol.23. – Is.8. – P.1215–1217.
444. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis / Clifford S.C., Lusher M.E., Lindsey J.C. [et al.] // Cell Cycle. – 2006. – Vol.5. – Is. 22. – P.2666–2670.
445. Zebrack B.J. Quality of life in childhood cancer survivors / Zebrack B.J., Chesler M.A // Psychooncology. – 2002. – Vol.11. – Is.2. – P.132–141.