

На правах рукописи

Сысоев Андрей Евгеньевич

**Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов
медуллобластомы у детей и подростков**

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

3.1.21 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2025

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Карачунский Александр Исаакович
Папуша Людмила Ивановна

Официальные оппоненты:

Конопля Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь.

Скоробогатова Елена Владимировна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1) и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Медуллобластома (МБ) является высокоагрессивной опухолью, занимающей первое место в структуре злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов детского и подросткового возраста [von Hoff K., 2012; Millard N.E., 2016]. В 2016 году в рамках классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения на основе транскрипционных и генетических различий были выделены 4 молекулярно-генетические группы опухоли (WNT, SHH, Группа 3 и Группа 4), которые наряду с другими факторами определяют клиническую и прогностическую гетерогенность заболевания [Louis D.N., 2016; Kool M., 2012; Ramaswamy V., 2017]. Данная классификация стала основой для стратификации пациентов с первичной МБ на группы риска и оптимизации протоколов лечения с разработкой персонифицированных к нему подходов [Ramaswamy V., 2016; Juraschka K., 2019].

Примерно у трети пациентов с МБ, несмотря на комплексную терапию первичного заболевания, наблюдается прогрессия болезни (ПБ) или рецидив [Ramaswamy V., 2013; Warmuth-Metz M., 2010]. Рецидивы МБ имеют гетерогенный характер клинического течения, плохой прогноз и продолжают оставаться сложной терапевтической задачей. В отличие от инициальной терапии, лечение при рецидиве МБ не стандартизировано [Ramaswamy V., 2013; Koschmann C., 2016]. Несмотря на агрессивные подходы, включая хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию (ЛТ), высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), показатели 7-летней пострецидивной общей выживаемости (ПОВ) детей с рецидивом МБ составляют менее 10% [Sabel M., 2016].

Стратификация на группы риска, а также алгоритм диагностики, лечения и динамического наблюдения для детей и подростков с рецидивом МБ не разработаны. Первым шагом для решения этих вопросов является установление корреляции между молекулярно-генетическими группами МБ и клиническими проявлениями заболевания в момент его рецидива, а также определение

куративного потенциала и профиля нежелательных явлений (НЯ) разных методов противорецидивной терапии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения детей и подростков с рецидивами МБ на основании изучения эффективности различных подходов к противорецидивной терапии и молекулярно-генетической принадлежности опухоли.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические особенности рецидивов МБ у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли.
2. Проанализировать выживаемость детей и подростков с рецидивами МБ в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли.
3. Проанализировать эффективность ЛТ у детей и подростков с рецидивами МБ.
4. Проанализировать эффективность и переносимость ВДХТ с ауто-ТГСК у детей и подростков с рецидивами МБ.
5. Проанализировать эффективность и переносимость метрономной терапии МЕММАТ у детей и подростков с рецидивами МБ.

Научная новизна исследования

1. Впервые в Российской Федерации проведено углубленное изучение клинической и молекулярно-генетической гетерогенности рецидивов МБ у детей и подростков.
2. Впервые в Российской Федерации выполнена оценка выживаемости пациентов детского и подросткового возраста с рецидивами МБ в зависимости от принадлежности к молекулярно-генетическим группам опухоли.
3. Впервые в Российской Федерации проведен анализ результатов лечения детей и подростков с рецидивами МБ с применением различных противорецидивных опций (ЛТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, метрономная терапия

МЕММАТ). ЛТ при рецидиве заболевания оказала положительное влияние на выживаемость пациентов. Продемонстрированы равнозначные показатели выживаемости при применении метрономной терапии МЕММАТ и ВДХТ с ауто-ТГСК. Частота и степень тяжести гематологической токсичности и инфекционных осложнений в группе пациентов с метрономной терапией МЕММАТ оказались ниже, чем в группе с ВДХТ с ауто-ТГСК.

Теоретическая и практическая значимость

1. На основании проведенного анализа анатомических и временных характеристик рецидивов МБ у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических групп выделены клинически значимые особенности, позволяющие прогнозировать течение и исход заболевания, а также индивидуализировать лечебную программу. Установлено, что МБ SHH чаще имеют изолированные рецидивы в опухолевом ложе, а МБ Групп 3 и 4 обычно рецидивируют с метастатическим компонентом. Наиболее ранними и агрессивными являются рецидивы МБ Группы 3.
2. На основании результатов оценки эффективности и переносимости разных опций противорецидивного лечения предложены рекомендации по определению терапевтической тактики для детей и подростков с рецидивами МБ. Установлена равнозначная эффективность при лучшем контроле токсичности метрономной терапии МЕММАТ в сравнении с ВДХТ с ауто-ТГСК, а также важная роль ЛТ, особенно у пациентов без предшествующей лучевой нагрузки.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (генеральный директор – д.м.н., профессор Грачев Н.С.) и носило ретро- и проспективный характер. Исследование утверждено решением ученого совета (выписка из протокола заседания № 3 от 24 мая 2022 г.) ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В исследуемую группу были включены 100 пациентов детского и подросткового возраста с рецидивами МБ, референс морфологии и определение молекулярно-генетической группы которых проводились в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с января 2014 г. по июль 2024 г.

На первом этапе были выделены особенности поведения рецидивов МБ (анатомическая локализация рецидивной опухоли, время до рецидива и пострецидивная выживаемость) в зависимости от принадлежности к той или иной молекулярно-генетической группе. Анализу подлежали данные 100 пациентов общей исследуемой группы.

На втором этапе для оценки эффективности противорецидивного лечения отбор пациентов из общей группы проводился на основании факта применения той или иной терапевтической опции. Для сравнительного анализа выживаемости и оценки профиля токсичности в подгруппу с метрономной терапией МЕММАТ были включены 29 детей, а в подгруппу с ВДХТ с ауто-ТГСК – 16. Роль ЛТ при рецидивах МБ определялась на основании сравнительного анализа выживаемости 99 пациентов, отобранных в 3 подгруппы в зависимости от использования опции в первичном и/или противорецидивном лечении: подгруппа №1 – облучение только в первичном лечении ($n = 41$), подгруппа №2 – облучение только при рецидиве ($n = 15$), подгруппа №3 – облучение в первичном лечении и при рецидиве ($n = 43$).

В качестве критериев эффективности противорецидивной терапии были использованы показатели ПОВ и пострецидивной бессобытийной выживаемости (ПБСВ). Для анализа НЯ использовались критерии оценки токсичности согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 – NCI CTCAE v. 5.0).

Полученные результаты обработаны при помощи методов математической статистики, систематизированы и изложены в 2 основных подглавах. На основании результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинические особенности и прогноз рецидивов МБ у детей и подростков зависят от молекулярно-генетических групп. Рецидивы МБ SHH чаще развиваются изолированно в опухолевом ложе, а МБ Группы 3 и 4 имеют метастатический компонент. В сравнении с МБ Группы 3, для МБ Группы 4 и SHH характерны более поздние рецидивы. Наиболее агрессивными являются рецидивы МБ Группы 3.
2. ЛТ при рецидиве МБ улучшает выживаемость пациентов.
3. ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов МБ сопряжена с низкой куративной эффективностью и выраженной токсичностью.
4. Метронормальная терапия МЕММАТ является альтернативной ВДХТ с ауто-ТГСК опцией противорецидивного лечения МБ, демонстрирующей менее выраженную токсичность.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством включенных для анализа пациентов с рецидивами МБ ($n = 100$), использованием соответствующих цели и задачам современных методов диагностики и лечения, корректно выполненным статистическим анализом данных. Аргументированные выводы и практические рекомендации следуют из результатов исследования и соответствуют положениям, выносимым на защиту. Результаты диссертационной работы отражены в достаточном количестве информативных таблиц, графиков и диаграмм.

Материалы и основные результаты настоящего диссертационного исследования были представлены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях: «Школа по детской нейроонкологии с международным участием» (г. Москва, 2022 год), Всероссийский конгресс с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» (г. Москва, 2023 год), «Школа по детской нейроонкологии и нейрохирургии с международным участием» (г. Москва, 2024 год), Российский

конгресс «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии» (г. Москва, 2024 год).

Диссертация апробирована на совместном заседании экспертной комиссии по онкологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Соответствие исследования паспорту научной специальности

Диссертационная работа выполнена по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.6 по пунктам: 7 (Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии) и 10 (Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов); 3.1.21 по пункту 3 (Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности).

Личный вклад автора в исследование

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в обследовании, лечении и наблюдении за большинством включенных в настоящее исследование пациентов. Автор самостоятельно провел работу с архивным материалом, выполнил ретроспективный анализ клинических данных, результатов инструментального и лабораторного обследования 100 пациентов, а также разработал базу данных с целью структурирования собранной информации и формирования исследуемых групп. Автором лично выполнен статистический анализ данных, сформулированы выводы на основе полученных результатов и оформлены диссертация с авторефератом.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения нейроонкологии, отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии, отделения лучевой терапии, стационара кратковременного лечения и консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научные публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы 3 печатные работы, из них 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя использованной литературы. Библиографический указатель включает 101 наименование, в том числе 4 отечественных и 97 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 52 рисунками и 63 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках диссертационной работы проведен сравнительный анализ времени до рецидива заболевания, его анатомической локализации и пострецидивной выживаемости пациентов с рецидивами МБ разных молекулярно-генетических групп, а также оценка эффективности противорецидивного лечения. Исследование носило ретро- и проспективный характер и было основано на сборе и анализе данных сформированных под задачи групп пациентов. Для изучения клинических особенностей рецидивов МБ в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли в исследование включены 100 пациентов.

Критерии включения пациентов в исследуемую группу ($n = 100$):

1. Возраст от 0 до 18 лет.
2. Период исследования – с января 2014 г. по июль 2024 г.
3. Верификация МБ, определение молекулярно-генетической группы в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (материал – ткань, полученная в результате резекции опухоли, фиксированная в формалине и залитая в парафиновый блок).
4. Радиологически и/или гистологически установленный рецидив МБ (референс МРТ и/или референс рецидивного гистологического материала в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).

Для изучения эффективности противорецидивного лечения отбор пациентов из общей группы проводился на основании факта применения той или иной терапевтической опции.

В подгруппу с метрономной терапией МЕММАТ были включены 29 детей, а в подгруппу с ВДХТ с ауто-ТГСК – 16.

Критерии включения пациентов в исследуемую подгруппу с метрономной терапией МЕММАТ ($n = 29$):

1. Любой ответ на предшествующую противорецидивную терапию, в том числе ПБ.

2. Отсутствие в анамнезе ВДХТ с ауто-ТГСК.
3. Отсутствие в анамнезе пероральных низких доз этопозида и/или циклофосфамида.
4. Исключение параллельной химиотерапии (ХТ) и ЛТ.
5. Длительность терапии МЕММАТ от 8 недель, минимум с одним контрольным обследованием (магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС).

Критерии включения пациентов в исследуемую подгруппу с ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$):

1. Полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) до ВДХТ с ауто-ТГСК по данным МРТ ЦНС.
2. Отсутствие в анамнезе метрономной терапии МЕММАТ.

Критерии включения пациентов в исследуемую группу с ЛТ ($n = 99$):

1. ЛТ в лечении первичного заболевания и/или рецидива.
2. Любые объем и дозы ЛТ в лечении первичного заболевания и/или рецидива.
3. Любой ответ на предшествующую противорецидивную терапию, в том числе ПБ.

Эффективность различных опций противорецидивного лечения оценивалась на основании критериев ответа на терапию и критериев ремиссии, показателей ПОВ и ПБСВ. Контрольные обследования во время лечения и после его завершения включали МРТ ЦНС с контрастным усилением и цитологическое исследование ликвора, проводимые в соответствии с установленными сроками или по показаниям.

Регистрация собранной автором информации осуществлялась в специально разработанную для диссертационной работы базу данных в формате Microsoft Excel, версия 16.78.3. Статистический анализ данных был выполнен с использованием пакета программ R. При статистическом анализе показателей выживаемости конечной точкой была дата последнего осмотра пациента или дата его смерти. ПОВ рассчитана от даты установления первого рецидива до смерти пациента, независимо от ее причин или последнего контрольного обследования в рамках наблюдения при жизни пациента. ПБСВ – от даты установления первого

рецидива до даты события или последнего контрольного обследования в рамках наблюдения при жизни пациента. Событием после установления первого рецидива считались второй рецидив, ПБ, вторая опухоль, смерть, независимо от её причин, потеря из-под наблюдения. Для сравнительной оценки эффективности разных лечебных опций при рецидиве заболевания проводился анализ выживаемости в зависимости от времени их назначения ($ПОВ_{ВДХТ с ауто-ТГСК}$ и $ПБСВ_{ВДХТ с ауто-ТГСК}$, $ПОВ_{МЕММАТ}$ и $ПБСВ_{МЕММАТ}$, $ПОВ_{после ЛТ}$ и $ПБСВ_{после ЛТ}$).

Оценка лекарственно-ассоциированной токсичности для ВДХТ с ауто-ТГСК и метронормальной терапии МЕММАТ выполнялась в соответствии с критериями NCI CTCAE v. 5.0.

Для наглядной демонстрации результаты статистического анализа представлены в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера, графиков, таблиц, swimmer plot, box plot и круговых диаграмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов исследуемой группы и результаты лечения

Характеристика пациентов исследуемой группы и результаты лечения представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследуемой группы ($n = 100$) и результаты лечения

Параметр	Все пациенты ($n = 100$)	WNT ($n = 5$)	SHH ($n = 19$)	Группа 3 ($n = 33$)	Группа 4 ($n = 43$)
Пол, n (%)					
Мужской	77 (77,0)	1 (20,0)	17 (89,5)	26 (78,8)	33 (76,7)
Женский	23 (23,0)	4 (80,0)	2 (10,5)	7 (21,2)	10 (23,3)
Возраст на момент установления первичного заболевания					
Средний, годы	7,1	9,0	6,1	6,5	7,8
Диапазон, годы	0,5–16,5	7,7–12,0	0,5–14,8	0,5–13,8	2,7–16,5
≥ 4 лет, n (%)	82 (82,0)	5 (100)	13 (68,4)	24 (72,7)	40 (93,0)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все пациенты (<i>n</i> = 100)	WNT (<i>n</i> = 5)	SHH (<i>n</i> = 19)	Группа 3 (<i>n</i> = 33)	Группа 4 (<i>n</i> = 43)
Возраст на момент установления первичного заболевания					
< 4 лет, <i>n</i> (%)	18 (18,0)	0 (0,0)	6 (31,6)	9 (27,3)	3 (7,0)
Гистологический вариант, <i>n</i> (%)					
Классический	75 (75,0)	4 (80,0)	10 (52,6)	25 (75,8)	36 (83,7)
Десмопластический	8 (8,0)	0 (0,0)	6 (31,6)	1 (3,0)	1 (2,3)
С экстенсивной нодулярностью	4 (4,0)	0 (0,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	1 (2,3)
Анапластический	13 (13,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	7 (21,2)	5 (11,6)
Генетические aberrации, <i>n</i> (%)					
Амплификация гена <i>MYC-C</i>	5 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (12,1)	1 (2,3)
Амплификация гена <i>MYC-N</i>	4 (4,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (4,7)
Мутации в гене <i>TP53</i> (для SHH)	1 (1,0)	–	1 (5,3)	–	–
Мутации в гене <i>SUFU</i> (для SHH)	1 (1,0)	–	1 (5,3)	–	–
Мутации в гене <i>PTCH1</i> (для SHH)	2 (2,0)	–	2 (10,5)	–	–
M-стадия при первичном заболевании, <i>n</i> (%)					
M0	47 (47,0)	4 (80,0)	12 (63,2)	14 (42,4)	17 (39,5)
M1	7 (7,0)	0 (0,0)	3 (15,8)	3 (9,1)	1 (2,3)
M2	9 (9,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	4 (12,1)	4 (9,3)
M3	27 (27,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	10 (30,3)	15 (34,9)
Mx	10 (10,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (6,1)	6 (13,9)
R-стадия при первичном заболевании, <i>n</i> (%)					
R+	35 (35,0)	2 (40,0)	4 (21,1)	12 (36,4)	17 (39,5)
R0	46 (46,0)	2 (40,0)	10 (52,6)	17 (51,5)	17 (39,5)
Rx	19 (19,0)	1 (20,0)	5 (26,3)	4 (12,1)	9 (20,9)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все пациенты (<i>n</i> = 100)	WNT (<i>n</i> = 5)	SHH (<i>n</i> = 19)	Группа 3 (<i>n</i> = 33)	Группа 4 (<i>n</i> = 43)
Группа риска при первичном заболевании, <i>n</i> (%)					
Стандартный риск	44 (44,0)	4 (80,0)	9 (47,4)	15 (45,5)	16 (37,2)
Высокий риск	56 (56,0)	1 (20,0)	10 (52,6)	18 (54,5)	27 (62,8)
Инициальная терапия, <i>n</i> (%)					
ХТ + ЛТ	84 (84,0)	5 (100)	11 (57,8)	27 (81,8)	41 (95,3)
Только ХТ	15 (15,0)	0 (0,0)	8 (42,2)	5 (15,2)	2 (4,7)
Терапия не проводилась	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)
Время от установления первичного диагноза до рецидива, годы					
Медиана	1,75	1,48	2,07	1,53	2,32
Диапазон	0,13–8,69	1,31–1,80	0,73–8,69	0,13–3,49	1,20–7,14
Возраст на момент установления первого рецидива заболевания					
Средний, годы	9,4	10,5	9,3	8,1	10,4
Диапазон, годы	1,0–17,8	8,0–13,7	1,5–17,5	1,0–16,9	4,8–17,8
≥ 4 лет, <i>n</i> (%)	96 (96,0)	5 (100)	17 (89,5)	31 (93,9)	43 (100)
< 4 лет, <i>n</i> (%)	4 (4,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	2 (6,1)	0 (0,0)
Тип первого рецидива по локализации, <i>n</i> (%)					
Локальный	21 (21,0)	2 (40,0)	11 (57,8)	6 (18,2)	2 (4,7)
Метастатический	51 (51,0)	3 (60,0)	4 (21,1)	16 (48,5)	28 (65,1)
Смешанный	28 (28,0)	0 (0,0)	4 (21,1)	11 (33,3)	13 (30,2)
Лечение при первом рецидиве заболевания, <i>n</i> (%)					
Операция	26 (26,0)	1 (20,0)	10 (52,6)	6 (18,2)	9 (20,9)
Тотальная резекция	14 (14,0)	1 (20,0)	4 (21,1)	4 (12,1)	5 (11,6)
Почти тотальная резекция	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Субтотальная резекция	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)
Частичная резекция	6 (6,0)	0 (0,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	3 (7,0)
Биопсия	2 (2,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (2,3)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все пациенты (n = 100)	WNT (n = 5)	SHH (n = 19)	Группа 3 (n = 33)	Группа 4 (n = 43)
Лечение при первом рецидиве заболевания, n (%)					
ЛТ	51 (51,0)	3 (60,0)	11 (57,8)	14 (42,4)	23 (53,5)
Первичная	12 (12,0)	0 (0,0)	5 (26,3)	5 (15,2)	2 (4,7)
Повторная	39 (39,0)	3 (60,0)	6 (31,6)	9 (27,3)	21 (48,8)
Фотонная	36 (36,0)	2 (40,0)	10 (52,6)	7 (21,2)	17 (39,5)
Протонная	15 (15,0)	1 (20,0)	1 (5,3)	7 (21,2)	6 (13,9)
СРХ	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
ФСРТ	7 (7,0)	2 (40,0)	1 (5,3)	2 (6,1)	2 (4,7)
ХТ	88 (88,0)	4 (80,0)	15 (78,9)	28 (84,8)	40 (93,0)
CARBO/VP16	68 (68,0)	4 (80,0)	8 (42,2)	24 (72,7)	32 (74,4)
CARBO/VP16 + TMZ	15 (15,0)	0 (0,0)	5 (26,3)	2 (6,1)	8 (18,6)
TMZ	3 (3,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	2 (6,1)	0 (0,0)
SKK + CDDP/CCNU/VCR	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)
CDDP/CCNU/VCR	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Метрономная ХТ	68 (68,0)	3 (60,0)	3 (15,8)	18 (54,5)	22 (51,2)
Не МЕММАТ	18 (18,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	9 (27,3)	8 (18,6)
МЕММАТ	28 (28,0)	3 (60,0)	2 (10,5)	9 (27,3)	14 (32,6)
ВДХТ с ауто-ТГСК	16 (16,0)	0 (0,0)	4 (21,1)	3 (9,1)	9 (20,9)
Отказ от лечения	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
Исход, n (%)					
Живы	38 (38,0)	3 (60,0)	7 (36,8)	8 (24,2)	20 (46,5)
Живы в ремиссии	22 (22,0)	1 (20,0)	7 (36,8)	5 (15,2)	9 (20,9)
Живы со СБ	11 (11,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	3 (9,1)	7 (16,3)
Живы с ПБ	5 (5,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,3)
Скончались	62 (62,0)	2 (40,0)	12 (63,2)	25 (75,8)	23 (53,5)
Скончались от ПБ	52 (52,0)	1 (20,0)	9 (47,4)	25 (75,8)	17 (39,5)
Скончались от осложнений*	7 (7,0)	1 (20,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	4 (9,3)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все пациенты (n = 100)	WNT (n = 5)	SHH (n = 19)	Группа 3 (n = 33)	Группа 4 (n = 43)
Исход, n (%)					
Скончались от второй опухоли**	3 (3,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (4,7)
Ранняя летальность***	4 (4,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	2 (4,7)
Ранняя летальность от ПБ	3 (3,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	1 (2,3)
Ранняя летальность от осложнений	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)

Примечание. ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ПБ – прогрессия болезни; СБ – стабилизация болезни; СРХ – стереотаксическая радиохирургия; ФСРТ – фракционированная стереотаксическая радиотерапия; ХТ – химиотерапия; CARBO – карбоплатин; CCNU – ломустин; CDDP – цисплатин; MEMMAT – европейское исследование многокомпонентной метрономной антиангиогенной терапии медуллобластомы (англ. Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial); SKK – режим химиотерапии младенцы и маленькие дети (нем. Saulinge und Klein Kinder); TMZ – темозоломид; VCR – винкристин; VP16 – этопозид.

*Смерть от осложнений – внутримозговое кровоизлияние в послеоперационном периоде – 1; токсическое/постлучевое поражение ЦНС – 1; сепсис, кардиомиопатия – 1; септический шок – 3; пневмония – 1.

**Смерть от второй опухоли – глиобластома – 1; злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов – 1; ОМЛ М5а – 1.

***Ранняя летальность – летальность в первые 2 мес от установления рецидива (от прогрессии болезни – 3; от осложнений – 1).

При анализе распределения разных типов рецидивов МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам установлено, что 11 из 21 локальных рецидивов в исследуемой группе относились к МБ SHH, а 68 из 79 рецидивов метастатического и смешанного характера к МБ Групп 3 и 4.

На Рисунке 1 отражено время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива у пациентов исследуемой группы: медиана составила 1,75 года, диапазон 0,13–8,69 года. 76% больных в первые 3 года продемонстрировали рецидив заболевания (Таблица 3). На Рисунке 2 и в Таблицах 2, 3 представлены результаты анализа времени до рецидива в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ. Самые ранние сроки рецидивирования наблюдались у пациентов с МБ Группы 3, в сравнении с пациентами с МБ SHH и Группы 4,

примерно на 7 мес. К первому году у 27% и к третьему году у 85% пациентов с МБ Группы 3 развился рецидив заболевания.

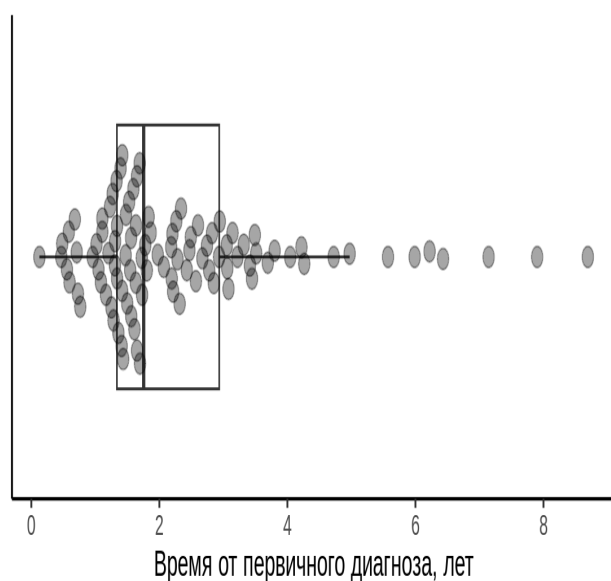


Рисунок 1 – Распределение времени до развития рецидива МБ после установления первичного диагноза у пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

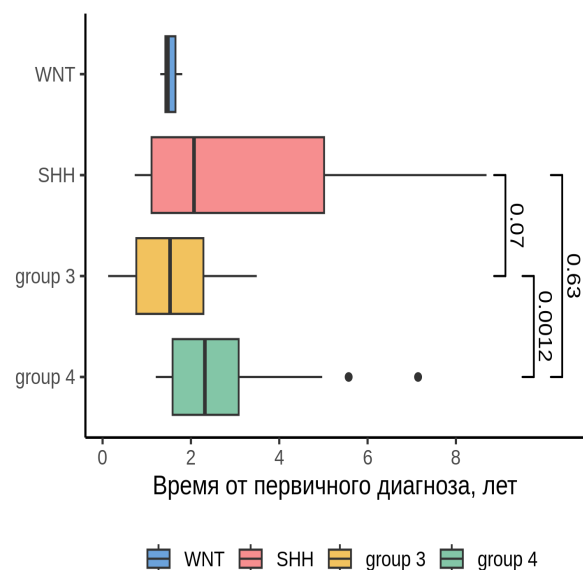


Рисунок 2 – Распределение времени до развития рецидива МБ после установления первичного диагноза в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли у пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

Таблица 2 – Распределение времени до развития рецидива МБ после установления первичного диагноза в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли у пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

Параметр	Время от первичного диагноза до выявления рецидива, годы
Все пациенты ($n = 100$)	1,75 (0,13–8,69)
Молекулярная группа	
WNT ($n = 5$)	1,48 (1,31–1,80)
SHH ($n = 19$)	2,07 (0,73–8,69)
Группа 3 ($n = 33$)	1,53 (0,13–3,49)
Группа 4 ($n = 43$)	2,32 (1,20–7,14)

Примечание. Медиана (диапазон).

Таблица 3 – Время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива у пациентов исследуемой группы ($n = 100$) в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ

Параметр	Время от первичного диагноза до выявления рецидива, годы		
	1	3	5
Все пациенты ($n = 100$), %	11 (4,7–17)	76 (66–83)	93 (86–97)
Молекулярная группа			
WNT ($n = 5$), %	0	–	–
SHH ($n = 19$), %	11 (0–23)	58 (29–75)	74 (44–88)
Группа 3 ($n = 33$), %	27 (10–41)	85 (66–93)	–
Группа 4 ($n = 43$), %	0	74 (57–85)	95 (82–99)

Медиана времени наблюдения с момента первого рецидива составила 4,3 (0,5–9,7) года.

Кумулятивная частота смерти от ПБ у пациентов с рецидивами МБ Группы 3 оказалась самой высокой (Рисунок 3). 75,8% пациентов с рецидивами МБ Группы 3 скончались от ПБ, что в 1,5–2 раза выше в сравнении с пациентами с рецидивами МБ других молекулярно-генетических групп.

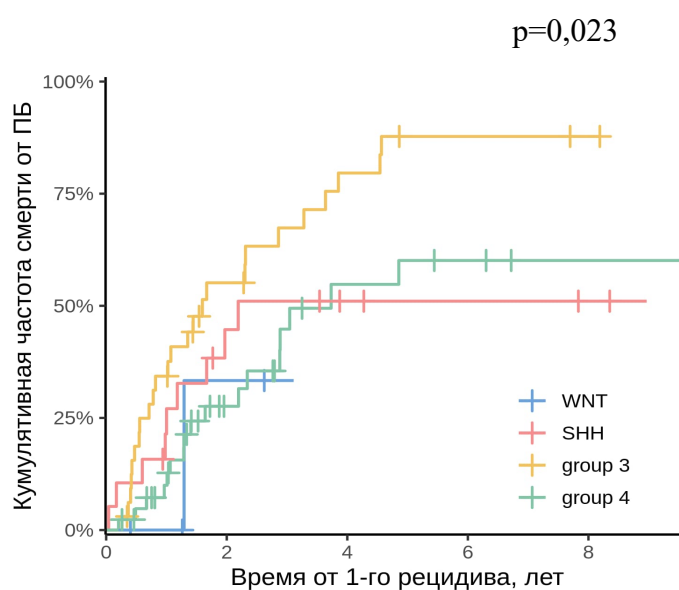


Рисунок 3 – Кумулятивная частота смерти от ПБ в исследуемой группе ($n = 100$)

Медиана дожития после рецидива составила 2,2 (0,04–8,97) года, а медиана дожития без событий после рецидива – 0,98 (0,04–7,06) года. 3-летняя ПОВ составила 40% (30–52%), а 3-летняя ПБСВ – 23% (15–34%). ПОВ и ПБСВ пациентов исследуемой группы отражены на Рисунках 4, 5.

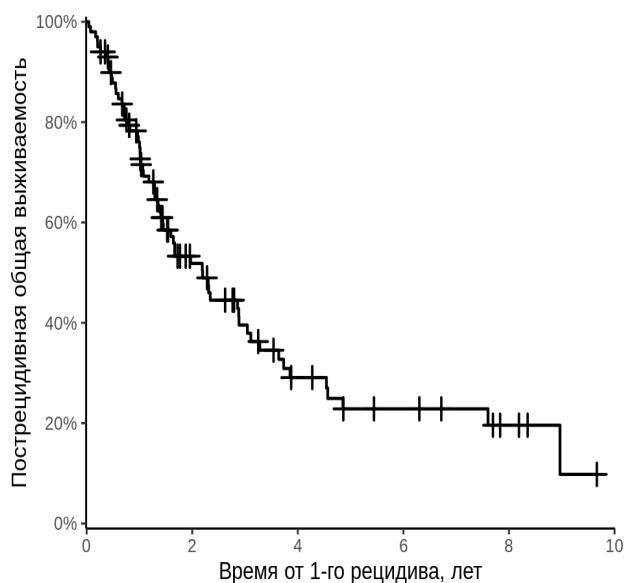


Рисунок 4 – Пострецидивная общая выживаемость пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

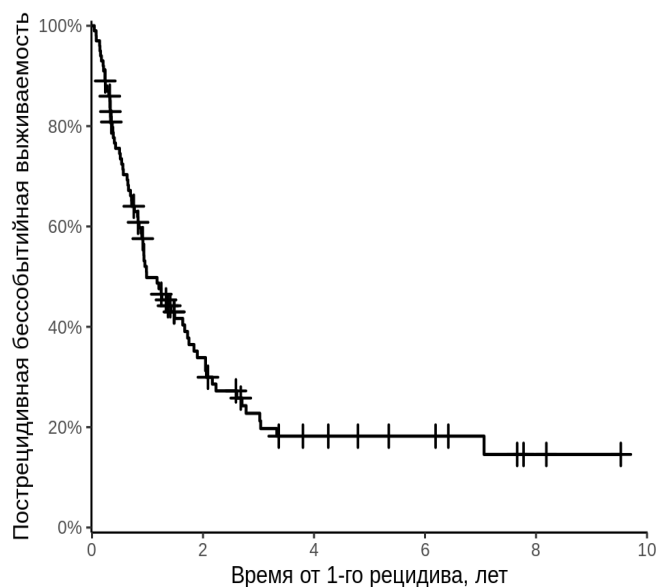
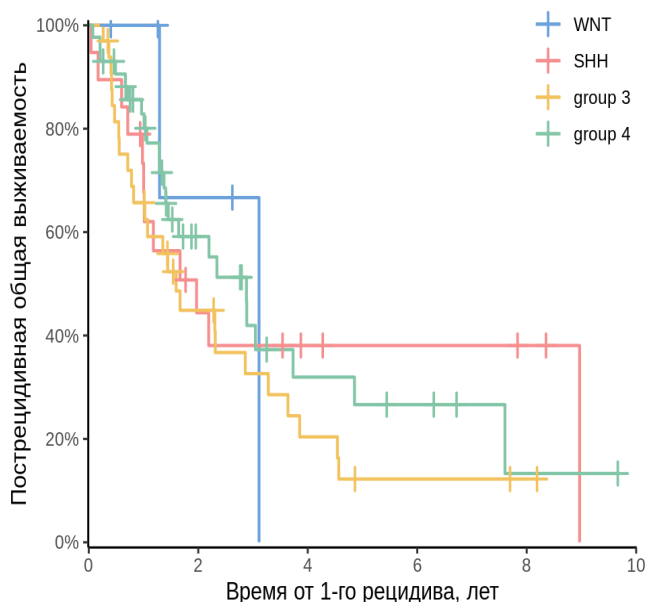
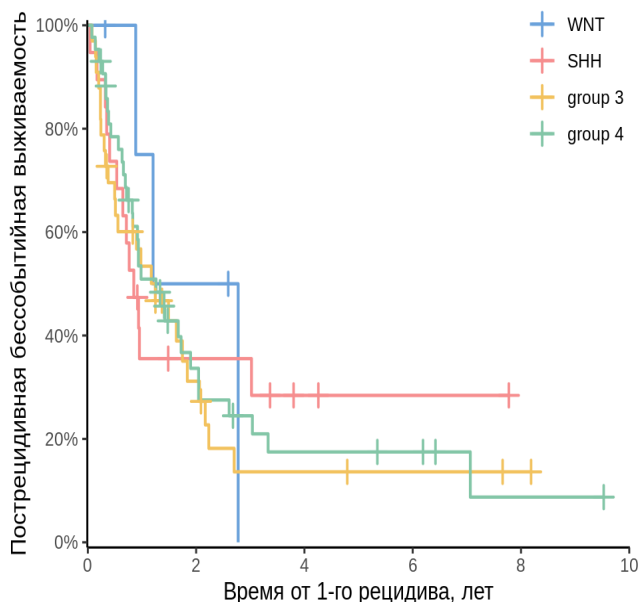


Рисунок 5 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

Статистически значимые различия ПОВ и ПБСВ у пациентов с рецидивами МБ разных молекулярно-генетических групп выявлены не были. Более быстрое снижение показателей выживаемости прослеживалось у пациентов с рецидивами МБ Группы 3: медиана дожития после рецидива составила 1,6 (0,26–4,57) года, а медиана дожития без событий после рецидива – 1,2 (0,08–2,70) года; 5-летняя ПОВ – 12% (4,3–35%), а 3-летняя ПБСВ – 14% (5,0–37%). Результаты анализа ПОВ и ПБСВ в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ отражены на Рисунках 6, 7 и в Таблицах 4, 5, 7, 8. Первые события перечислены в Таблице 6.



SHH vs Группа 3: $p=0,3$
 SHH vs Группа 4: $p=0,9$
 Группа 3 vs Группа 4: $p=0,2$



SHH vs Группа 3: $p=0,6$
 SHH vs Группа 4: $p>0,9$
 Группа 3 vs Группа 4: $p=0,7$

Рисунок 6 – Пострецидивная общая выживаемость пациентов исследуемой группы ($n = 100$) в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ

Рисунок 7 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов исследуемой группы ($n = 100$) в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ

Таблица 4 – Распределение времени от развития первого рецидива МБ до смерти в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли у пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

Параметр	Время от первого рецидива до смерти, годы
Все летальные случаи ($n = 62$)	2,2 (0,04–8,97)
Молекулярная группа	
WNT ($n = 2$)	3,1 (1,29–3,11)
SHH ($n = 12$)	2,0 (0,04–8,97)
Группа 3 ($n = 25$)	1,6 (0,26–4,57)
Группа 4 ($n = 23$)	2,9 (0,07–7,60)

Примечание. Медиана (диапазон).

Таблица 5 – Пострецидивная общая выживаемость пациентов исследуемой группы ($n = 100$) в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ

Параметр	Время от первого рецидива, годы		
	1	3	5
Все пациенты ($n = 100$), %	76 (68–85)	40 (30–52)	23 (14–36)
Молекулярная группа			
WNT ($n = 5$), %	100	67 (30–100)	–
SHH ($n = 19$), %	73 (56–96)	38 (21–70)	38 (21–70)
Группа 3 ($n = 33$), %	66 (51–84)	33 (19–56)	12 (4,3–35)
Группа 4 ($n = 43$), %	83 (72–95)	42 (27–65)	27 (13–53)

Таблица 6 – Первые события в исследуемой группе ($n = 100$)

Группа пациентов, n	Все пациенты ($n = 100$)	WNT ($n = 5$)	SHH ($n = 19$)	Группа 3 ($n = 33$)	Группа 4 ($n = 43$)
Первое событие, n (%)					
Не ответили на терапию/ПБ	41 (41,0)	1 (20,0)	4 (21,1)	20 (60,6)	16 (37,2)
Нет событий	27 (27,0)	2 (40,0)	6 (31,6)	8 (24,2)	11 (25,6)
Рецидив (второй)	24 (24,0)	2 (40,0)	6 (31,6)	5 (15,2)	11 (25,6)
Смерть от осложнений*	4 (4,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	3 (7,0)
Смерть от ПБ	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Вторая опухоль**	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)

Примечание. ПБ – прогрессия болезни.

*Смерть от осложнений – токсическое/постлучевое поражение ЦНС – 1; септический шок – 2; пневмония – 1.

**Вторая опухоль – злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов – 1; ОМЛ М5а – 1.

Таблица 7 – Распределение времени от развития первого рецидива МБ до события в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли у пациентов исследуемой группы ($n = 100$)

Параметр	Время от первого рецидива до события, годы
Все события ($n = 73$)	0,98 (0,04–7,06)
Молекулярная группа	
WNT ($n = 3$)	2,0 (0,88–2,78)
SHH ($n = 13$)	0,85 (0,04–3,02)
Группа 3 ($n = 25$)	1,2 (0,08–2,70)
Группа 4 ($n = 32$)	1,3 (0,07–7,06)

Примечание. Медиана (диапазон).

Таблица 8 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов исследуемой группы ($n = 100$) в зависимости от молекулярно-генетических групп МБ

Параметр	Время от первого рецидива, годы		
	1	3	5
Все пациенты ($n = 100$), %	50 (41–61)	23 (15–34)	18 (11–29)
Молекулярная группа			
WNT ($n = 5$), %	75 (43–100)	–	–
SHH ($n = 19$), %	36 (19–66)	36 (19–66)	28 (13–61)
Группа 3 ($n = 33$), %	53 (39–74)	14 (5,0–37)	14 (5,0–37)
Группа 4 ($n = 43$), %	51 (38–69)	24 (14–44)	17 (8,3–37)

Анализ эффективности противорецидивного лечения

Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности лучевой терапии и результаты лечения

Подгруппа №1 (лучевая терапия в первичном лечении)

В анализ включены 41 пациент с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления рецидива составил 10 (2,7–17,8) года. В рамках лечения первичного заболевания в подгруппе №1 в 33 случаях ЛТ проведена в стандартном режиме, в 8 – в гиперфракционированном. Фотонная ЛТ применялась в 39 случаях, протонная – в 2. У 41 пациента выполнено краниоспинальное облучение (КСО), средняя суммарная очаговая доза (СОД) которого составила 32,8 Грей (Гр) (23,4–40,0 Гр). Локальное облучение проводилось во всех случаях (задняя черепная ямка (ЗЧЯ) – 33, ЗЧЯ + ложе опухоли – 8). Средняя СОД облучения ЗЧЯ составила 55,6 Гр (45,8–60,0 Гр), а средняя СОД облучения ложа опухоли – 67,2 Гр (64,0–68,0 Гр). Облучение метастазов проводилось в 10 случаях. Средняя СОД облучения метастазов составила 49,5 Гр (35,2–60,0 Гр).

Медиана времени наблюдения с момента первого рецидива для подгруппы №1 составила 0,75 (0,04–9,66) года.

Подгруппа №2 (лучевая терапия в противорецидивном лечении)

В анализ включены 15 пациентов с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления первого рецидива составил 5,6 (1,5–10,6) года. В подгруппе №2 в рамках лечения первого рецидива облучение выполнено в 12 случаях, второго рецидива – в 3. 14 пациентам ЛТ проведена в стандартном режиме, 1 – в гиперфракционированном. Фотонная ЛТ применялась в 11 случаях, протонная – в 4. Всем пациентам выполнено КСО, средняя СОД которого составила 33,3 Гр (23,4–40,0 Гр). Локальное облучение проводилось в 14 случаях (ЗЧЯ – 13, ЗЧЯ + ложе опухоли – 1). Средняя СОД облучения ЗЧЯ составила 54,8 Гр (54,0–60,0 Гр), а средняя СОД облучения ложа опухоли – 68,0 Гр (68,0–68,0 Гр).

Облучение метастазов проводилось в 3 случаях. Средняя СОД облучения метастазов составила 51,4 Гр (49,6–55,0 Гр).

Медиана времени наблюдения с момента первого рецидива для подгруппы №2 составила 3,28 (0,17–8,97) года.

Подгруппа №3

(лучевая терапия в первичном и противорецидивном лечении)

В анализ включены 43 пациента с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления первого рецидива составил 10,4 (4,8–17,7) года.

В рамках лечения первичного заболевания в подгруппе №3 в 35 случаях проведена ЛТ в стандартном режиме, в 8 – в гиперфракционированном. Фотонная ЛТ применялась в 41 случае, протонная – в 2. У 41 пациента выполнено КСО, средняя СОД которого составила 31,0 Гр (23,4–40,0 Гр). Локальное облучение проводилось во всех случаях (ЗЧЯ – 35, ЗЧЯ + ложе опухоли – 8). Средняя СОД облучения ЗЧЯ составила 54,8 Гр (36,0–60,0 Гр), а средняя СОД облучения ложа опухоли – 67,7 Гр (66,0–68,0 Гр). Облучение метастазов проводилось в 12 случаях. Средняя СОД облучения метастазов составила 52,1 Гр (44,2–60,0 Гр).

В подгруппе №3 в рамках лечения первого рецидива облучение выполнено в 38 случаях, второго рецидива – в 4, первого и второго рецидивов – в 1. ЛТ в стандартном режиме проведена 33 пациентам, гиперфракционированная – 2, а стереотаксическая – 8 (в 1 случае – СРХ (гамма-нож), в 7 – ФСРТ). Фотонная ЛТ применялась в 31 случае, протонная – в 12. 15 пациентам выполнено КСО, средняя СОД которого составила 28,9 Гр (18,0–40,0 Гр). Локальное облучение проводилось в 16 случаях (ЗЧЯ – 10, ЗЧЯ + ложе опухоли – 2, остаточная опухоль – 4 (в том числе с применением ФСРТ в 3)). Средняя СОД облучения ЗЧЯ составила 49,9 Гр (35,6–60,0 Гр), средняя СОД облучения ложа опухоли – 68,0 Гр (68,0–68,0 Гр), а средняя СОД облучения остаточной опухоли – 33,2 Гр (24,0–54,0 Гр). Облучение метастазов проводилось в 34 случаях (в том числе с применением ФСРТ в 4 и СРХ в 1). Средняя СОД облучения метастазов составила 44,2 Гр (20,0–60,0 Гр).

Средний интервал между первичным и повторным курсами ЛТ составил 36,7 (12–108) мес.

Медиана времени наблюдения с момента первого рецидива для подгруппы №3 составила 2,28 (0,71–8,35) года.

На Рисунке 8 и в Таблице 9 продемонстрированы более ранние сроки развития первого рецидива заболевания у детей подгруппы №2 (без первичной ЛТ), чем в остальных подгруппах. Медиана времени до развития первого рецидива после установления первичного диагноза у пациентов подгруппы №2 составила 1,11 (0,13–3,51) года.

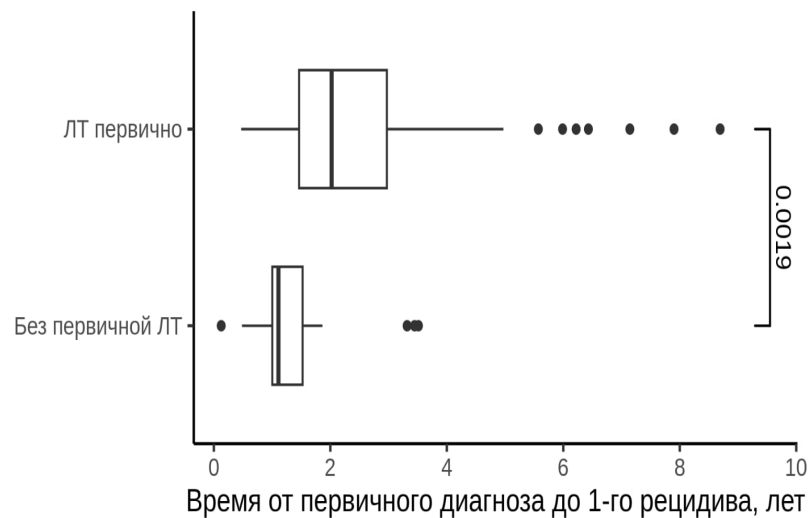


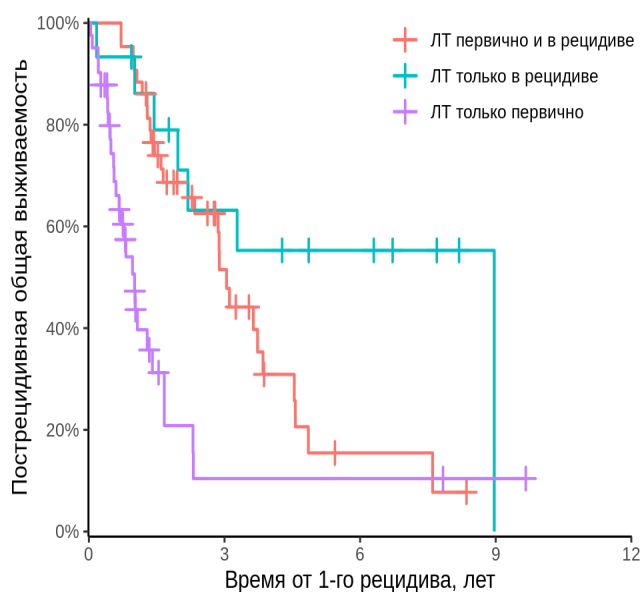
Рисунок 8 – Время с момента установления первичного диагноза до выявления первого рецидива у пациентов подгрупп №1 ($n = 41$), №2 ($n = 15$), №3 ($n = 43$)

Таблица 9 – Распределение времени до развития первого рецидива после установления первичного диагноза у пациентов подгрупп №1 ($n = 41$), №2 ($n = 15$), №3 ($n = 43$)

Параметр	Время от первичного диагноза до первого рецидива, годы
Все пациенты ($n = 99$)	1,75 (0,13–8,69)
Подгруппа	
№1 ($n = 41$)	1,70 (0,47–7,14)
№2 ($n = 15$)	1,11 (0,13–3,51)
№3 ($n = 43$)	2,28 (0,59–8,69)

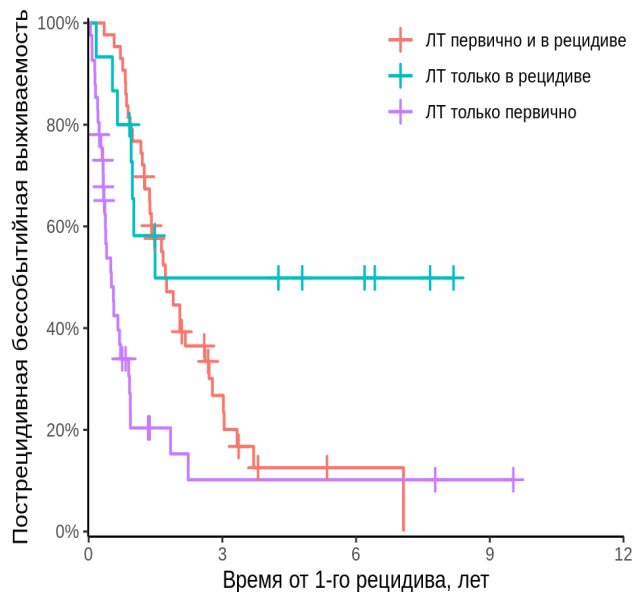
Примечание. Медиана (диапазон).

Среди пациентов с облучением при рецидиве МБ наблюдались более высокие показатели ПОВ у тех, кому не проводилась ЛТ первично (подгруппа №2), по сравнению с теми, кому изначально облучение было выполнено (подгруппа №3). Значительное улучшение показателей ПОВ наблюдалось при применении первого облучения при первом рецидиве заболевания (подгруппа №2), по сравнению с теми, кому ЛТ в рамках противорецидивного лечения не проводилась (подгруппа №1). ПОВ пациентов подгрупп №1, №2, №3 отражена на Рисунке 9 и в Таблицах 10, 11. Аналогично ПОВ, более высокие показатели ПБСВ наблюдались у пациентов с облучением только при рецидиве заболевания (подгруппа №2) в сравнении с теми, кому не проводилась или проводилась повторная ЛТ (подгруппы №1 и №3). ПБСВ пациентов подгрупп №1, №2, №3 отражена на Рисунке 10 и в Таблицах 10, 11.



ЛТ только при рецидиве vs ЛТ только первично: $p=0,002$
 ЛТ первично и при рецидиве vs ЛТ только первично: $p<0,001$

Рисунок 9 – Пострецидивная общая выживаемость пациентов подгрупп №1 ($n = 41$), №2 ($n = 15$), №3 ($n = 43$)



ЛТ только при рецидиве vs ЛТ только первично: $p=0,002$
 ЛТ первично и при рецидиве vs ЛТ только первично: $p<0,001$

Рисунок 10 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов подгрупп №1 ($n = 41$), №2 ($n = 15$), №3 ($n = 43$)

Таблица 10 – Распределение времени от первого рецидива до смерти/события у пациентов подгрупп №1 ($n = 41$), №2 ($n = 15$), №3 ($n = 43$)

Подгруппа	Время от первого рецидива до смерти, годы	Время от первого рецидива до события, годы
№1 ($n = 41$)	1,0 (0,04–2,31)	0,51 (0,04–2,23)
№2 ($n = 15$)	– (0,17–8,97)	– (0,17–1,49)
№3 ($n = 43$)	3,0 (0,71–7,60)	1,7 (0,35–7,06)

Примечание. Медиана (диапазон).

Таблица 11 – Пострецидивная общая и пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов подгрупп №1 ($n = 41$), №2 ($n = 15$), №3 ($n = 43$)

Время от рецидива, годы	3	5
ПОВ, %		
Подгруппа №1 ($n = 41$)	10 (3,0–37)	10 (3,0–37)
Подгруппа №2 ($n = 15$)	63 (42–95)	55 (34–90)
Подгруппа №3 ($n = 43$)	52 (37–72)	15 (5,8–41)
ПБСВ, %		
Подгруппа №1 ($n = 41$)	10 (3,1–34)	10 (3,1–34)
Подгруппа №2 ($n = 15$)	50 (29–85)	50 (29–85)
Подгруппа №3 ($n = 43$)	27 (16–46)	13 (4,9–32)

Примечание. ПБСВ – пострецидивная бессобытийная выживаемость; ПОВ – пострецидивная общая выживаемость.

Для пациентов подгрупп №2 и №3 определены ПОВ и ПБСВ от окончания противорецидивного облучения (ПОВ_{после ЛТ} и ПБСВ_{после ЛТ}). ПОВ_{после ЛТ} и ПБСВ_{после ЛТ} пациентов подгрупп №2 и №3 отражены на Рисунках 11, 12 и в Таблицах 12, 13.

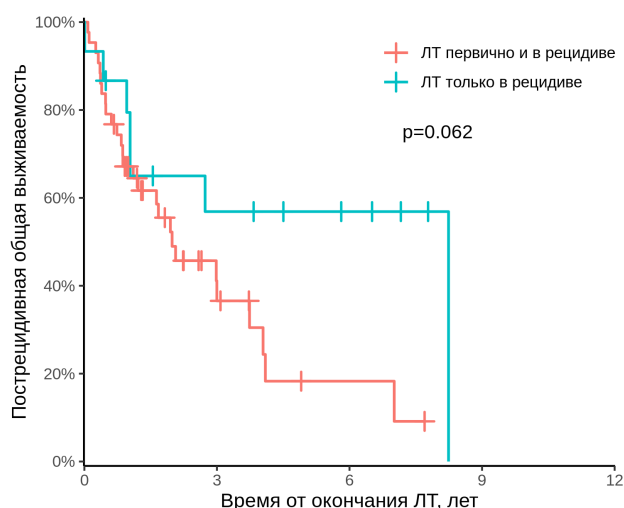


Рисунок 11 – Пострецидивная общая выживаемость после противорецидивной ЛТ пациентов подгрупп №2 ($n = 15$) и №3 ($n = 43$)

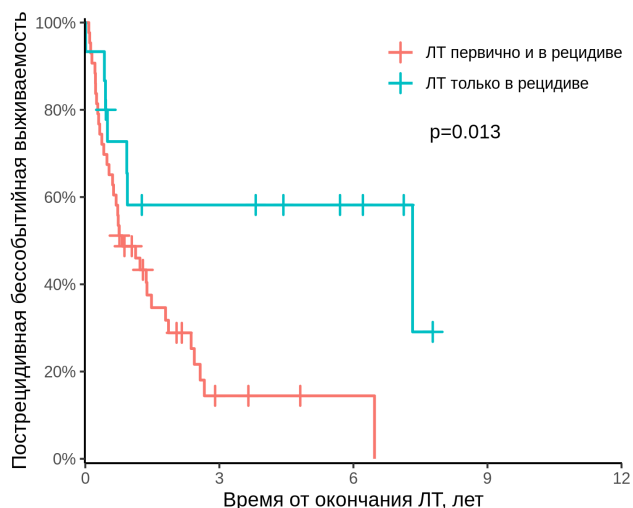


Рисунок 12 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость после противорецидивной ЛТ пациентов подгрупп №2 ($n = 15$) и №3 ($n = 43$)

Таблица 12 – Распределение времени от окончания ЛТ до смерти/события у пациентов подгрупп №2 ($n = 15$) и №3 ($n = 43$)

Подгруппа	Время от окончания ЛТ до смерти, годы	Время от окончания ЛТ до события, годы
№2 ($n = 15$)	– (0,01–8,24)	7,3 (0,01–7,32)
№3 ($n = 43$)	2,0 (0,08–7,01)	0,83 (0,08–6,47)

Примечание. Медиана (диапазон).

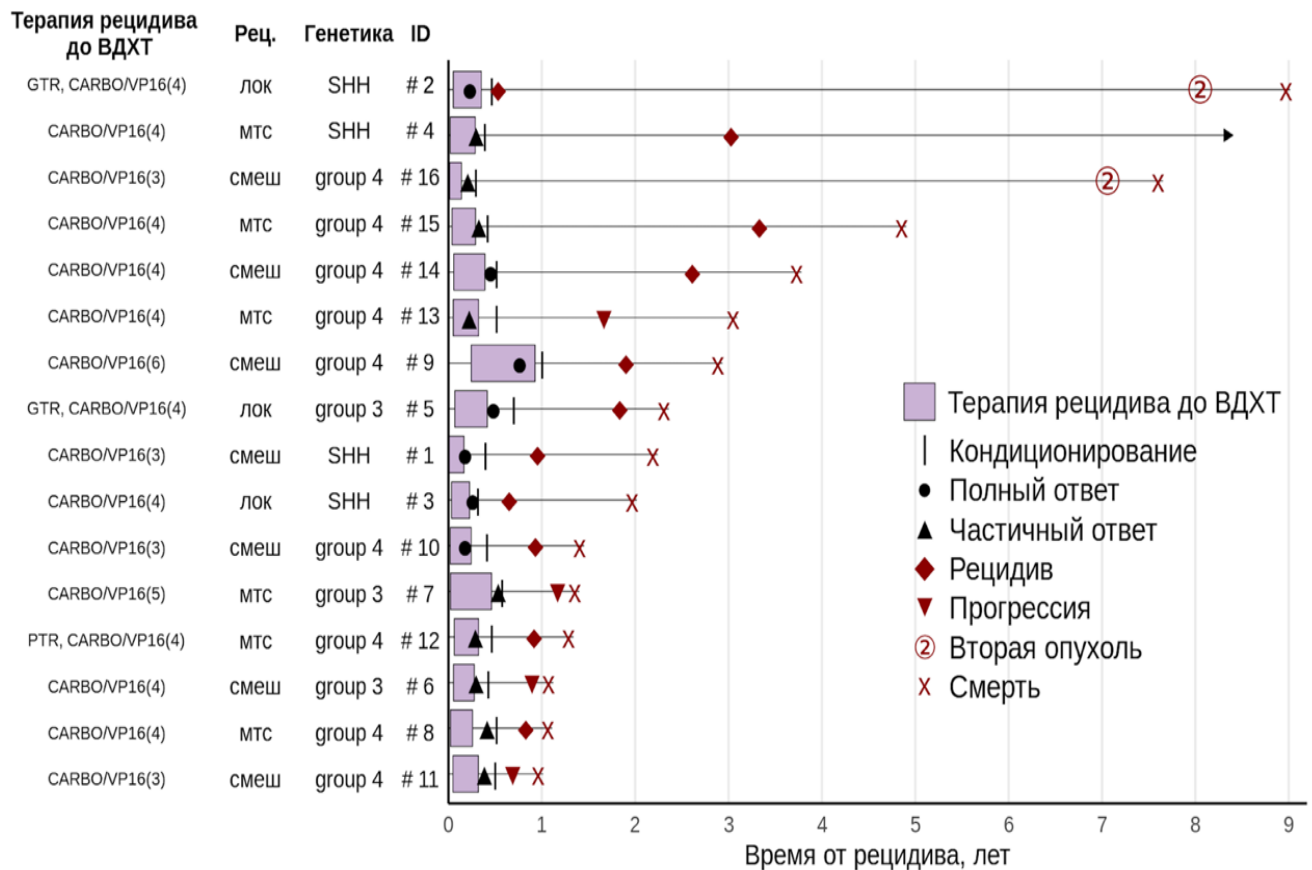
Таблица 13 – Пострецидивная общая выживаемость и пострецидивная бессобытийная выживаемость после противорецидивной ЛТ пациентов подгрупп №2 ($n = 15$) и №3 ($n = 43$)

Время от окончания противорецидивной ЛТ, годы	3	5
ПОВ _{после ЛТ} , %		
Подгруппа №2 ($n = 15$)	57 (36–90)	57 (36–90)
Подгруппа №3 ($n = 43$)	37 (23–59)	18 (7,2–46)
ПБСВ _{после ЛТ} , %		
Подгруппа №2 ($n = 15$)	58 (37–90)	58 (37–90)
Подгруппа №3 ($n = 43$)	14 (6,1–34)	14 (6,1–34)

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; ПБСВ_{после ЛТ} – пострецидивная бессобытийная выживаемость после противорецидивной лучевой терапии; ПОВ_{после ЛТ} – пострецидивная общая выживаемость после противорецидивной лучевой терапии.

Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК и результаты лечения

В анализ включены 16 пациентов с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления рецидива составил 8,9 (1,5–15,1) года. Всем пациентам ВДХТ с ауто-ТГСК проводилась в рамках лечения первого рецидива. Медиана времени наблюдения с момента рецидива составила 2,25 (1,0–9,0) года. Кондиционирование было представлено комбинацией тиотепа, карбоплатин, этопозид. Особенности противорецидивного лечения и исход пациентов отражены на Рисунке 13.



Примечание. ВДХТ – высокодозная химиотерапия; лок – локальный; мтс – метастатический; смеш – смешанный; CARBO – карбоплатин; GTR – тотальная резекция опухоли (англ. Gross Total Resection); PTR – частичная резекция опухоли (англ. Partial Tumor Resection); VP16 – этопозид.

Рисунок 13 – Особенности противорецидивного лечения и исход пациентов исследуемой группы ($n = 16$)

В раннем посттрансплантационном периоде у всех пациентов наблюдались серьезные НЯ (Grade ≥ 3 NCI CTCAE v. 5.0), среди которых у 1 – жизнеугрожающее состояние (Grade 4). НЯ, возникшие на фоне ВДХТ с ауто-ТГСК представлены в Таблице 14.

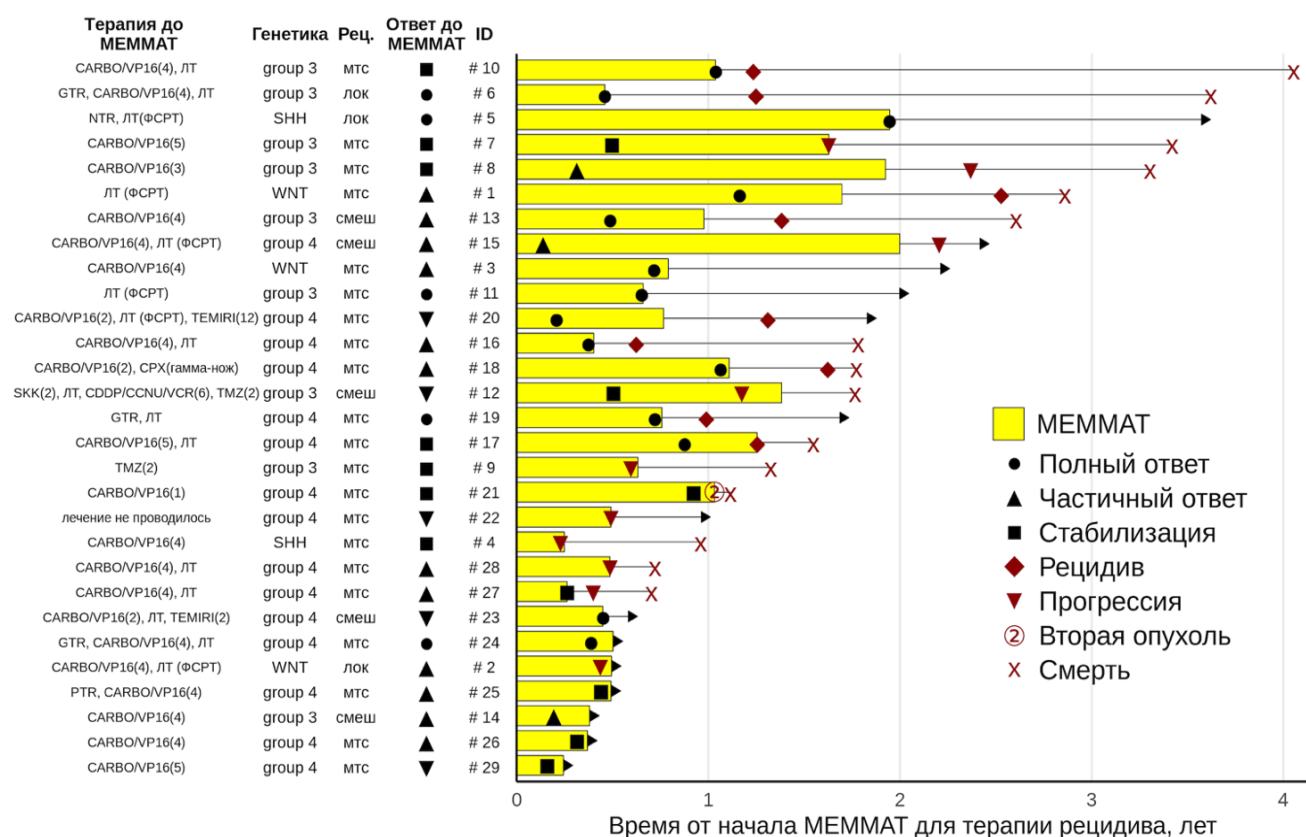
Таблица 14 – Нежелательные явления на фоне ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов исследуемой группы ($n = 16$)

Степень тяжести нежелательного явления	Grade < 3	Grade ≥ 3
Нежелательное явление, n (%)		
Анемия	0	16 (100)
Фебрильная нейтропения	0	15 (93,7)
Нарушение слуха	0	1 (6,2)
Сыпь (токсидермия)	2 (12,5)	0
Эзофагит	2 (12,5)	2 (12,5)
Пневмония	0	1 (6,2)
Энтероколит	6 (37,5)	9 (56,2)
Оральный мукозит	9 (56,2)	7 (43,7)
Тошнота	8 (50,0)	4 (25,0)
Рвота	6 (37,5)	4 (25,0)
Полиорганная недостаточность (септический шок)	0	1 (6,2)

Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности метрономной терапии МЕММАТ и результаты лечения

В анализ включены 29 пациентов с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления рецидива, по поводу которого была назначена терапия МЕММАТ (первый рецидив $n = 28$, второй рецидив $n = 1$), составил 9,9 (4,7–17,1) года. Медиана времени наблюдения с момента рецидива – 1,95 (0,8–4,5) года. Медиана длительности метрономного лечения составила 8 (3–24) мес; частота

ответа (доля пациентов с ПО, ЧО и СБ) – 83%. Особенности противорецидивного лечения и исход пациентов отражены на Рисунке 14.



Примечание. ЛТ – лучевая терапия; CPX – стереотаксическая радиохирurgia; ФСРТ – фракционированная стереотаксическая радиотерапия; лок – локальный; мтс – метастатический; смеш – смешанный; CARBO – карбоплатин; CCNU – ломустин; CDDP – цисплатин; GTR – тотальная резекция опухоли (англ. Gross Total Resection); МЕММАТ – европейское исследование многокомпонентной метрономной антиангиогенной терапии медуллобластомы (англ. Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial); NTR – почти тотальная резекция опухоли (англ. Near Total Resection); PTR – частичная резекция опухоли (англ. Partial Tumor Resection); SKK – режим химиотерапии младенцы и маленькие дети (нем. Saulinge und Klein Kinder); TEMIRI – темозоломид/иринотекан; TMZ – темозоломид; VCR – винкристин; VP16 – этопозид.

Рисунок 14 – Особенности противорецидивного лечения и исход пациентов исследуемой группы ($n = 29$)

На фоне метрономной терапии МЕММАТ у 21 пациента отмечалось развитие серьезных НЯ (Grade ≥ 3 NCI CTCAE v. 5.0), среди которых у 2 – жизнеугрожающих состояний (Grade 4). 1 пациент скончался от вторичной лейкемии (Grade 5). НЯ, возникшие на фоне метрономной терапии МЕММАТ представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Нежелательные явления на фоне метрономной терапии МЕММАТ у пациентов исследуемой группы ($n = 29$)

Степень тяжести нежелательного явления	Grade < 3	Grade \geq 3
Нежелательное явление, n (%)		
Анемия	19 (65,5)	10 (34,5)
Фебрильная нейтропения	0	8 (27,6)
Энцефалопатия	3 (10,3)	0
КАИК	0	1 (3,4)
Острое почечное повреждение	0	3 (10,3)
Энтероколит	0	5 (17,2)
Цистит	2 (6,9)	0
Инфекция мягких тканей (область гастростомы)	1 (3,4)	0
Пневмония	0	3 (10,3)
Воспаление среднего уха	1 (3,4)	0
Панкреатит	1 (3,4)	0
Воспаление слюнных желез	1 (3,4)	0
Гидроцефалия (дисфункция ВПШ)	0	1 (3,4)
Пиелонефрит	0	2 (6,9)
Фарингит (COVID-19)	2 (6,9)	0
Реактивация <i>H. Simplex</i>	1 (3,4)	0
Цистит неинфекционный (геморрагический)	0	1 (3,4)
Внутричерепное кровоизлияние (бессимптомное)	3 (10,3)	0
Вторичная лейкемия (ОМЛ)	0	1 (3,4)
Реактивация <i>H. Zoster</i>	1 (3,4)	0
PRES	0	1 (3,4)
Судороги (эпистатус)	0	1 (3,4)
Воспаление вульвы	2 (6,9)	0

Примечание. ВПШ – вентрикулоперитонеальный шунт; КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; COVID-19 – официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом (англ. «Coronavirus disease 2019»); PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии (англ. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome).

Сравнительный анализ эффективности и переносимости ВДХТ с ауто-ТГСК и метрономной терапии МЕММАТ у пациентов с рецидивами медуллобластомы

Статистически значимого превосходства в эффективности одного метода перед другим обнаружено не было. Показатели ПОВ и ПБСВ пациентов при применении метрономной терапии МЕММАТ (как из общей группы, так и из подгруппы с ПО и ЧО на предшествующее лечение ($n = 17$)) и ВДХТ с ауто-ТГСК оказались равнозначными (Рисунки 15, 16, 17, 18 и Таблицы 16, 17).

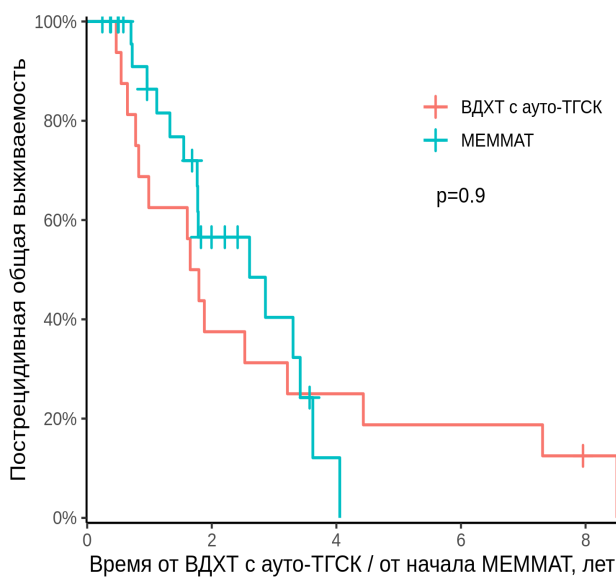


Рисунок 15 – Пострецидивная общая выживаемость пациентов исследуемых групп после ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$) и начала МЕММАТ ($n = 29$)

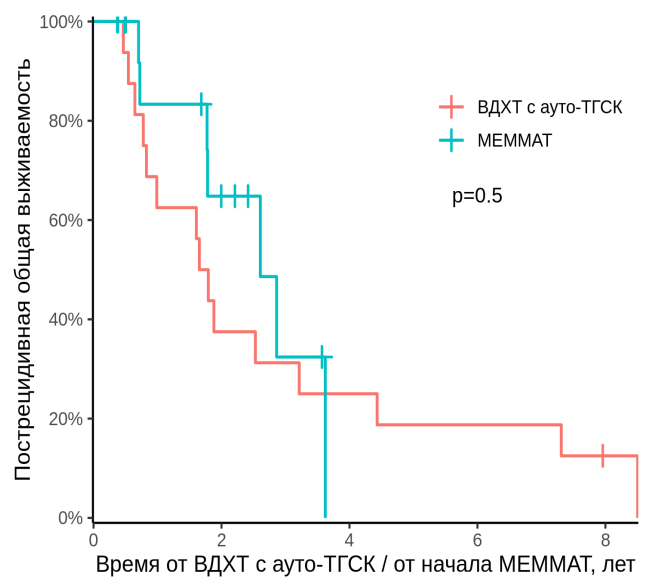


Рисунок 16 – Пострецидивная общая выживаемость пациентов исследуемых групп после ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$) и начала МЕММАТ ($n = 17$)

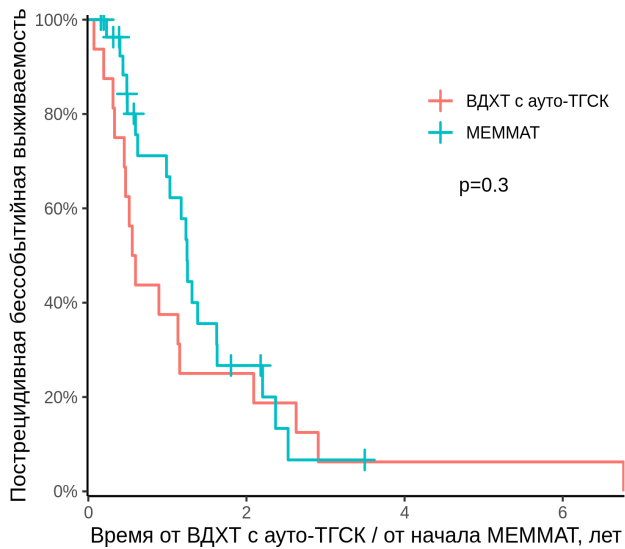


Рисунок 17 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов исследуемых групп после ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$) и начала МЕММАТ ($n = 29$)

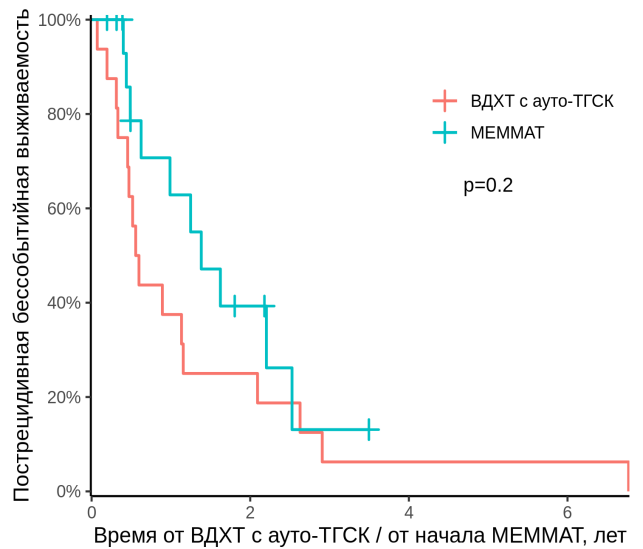


Рисунок 18 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов исследуемых групп после ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$) и начала МЕММАТ ($n = 17$)

Таблица 16 – Распределение времени от ВДХТ с ауто-ТГСК/начала МЕММАТ до смерти/события у пациентов исследуемых групп ($n = 16, n = 29, n = 17$)

Подгруппа	Время от ВДХТ с ауто-ТГСК/начала МЕММАТ до смерти, годы	Время от ВДХТ с ауто-ТГСК/начала МЕММАТ до события, годы
ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$)	1,7 (0,47–8,50)	0,58 (0,07–6,77)
МЕММАТ ($n = 29$)	2,6 (0,70–4,05)	1,2 (0,23–2,53)
МЕММАТ ($n = 17$)	2,6 (0,70–3,62)	1,4 (0,40–2,53)

Примечание. Медиана (диапазон).

Таблица 17 – Пострецидивная общая выживаемость и пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов исследуемых групп после ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$) и начала МЕММАТ ($n = 29, n = 17$)

Время от ВДХТ с ауто-ТГСК/начала МЕММАТ, годы	1	2	3
ПОВ _{ВДХТ с ауто-ТГСК} / ПОВ _{МЕММАТ} , %			
ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$)	63 (43–91)	38 (20–71)	31 (15–65)
МЕММАТ ($n = 29$)	86 (73–100)	57 (39–83)	40 (22–74)
МЕММАТ ($n = 17$)	83 (65–100)	65 (42–100)	32 (11–95)
ПБСВ _{ВДХТ с ауто-ТГСК} / ПБСВ _{МЕММАТ} , %			
ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 16$)	38 (20–71)	25 (11–58)	6,3 (0,9–42)
МЕММАТ ($n = 29$)	67 (50–89)	27 (13–53)	6,7 (1,1–42)
МЕММАТ ($n = 17$)	63 (42–95)	39 (20–77)	13 (2,3–74)

Примечание. ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ПБСВ_{ВДХТ с ауто-ТГСК} – пострецидивная бессобытийная выживаемость после ВДХТ с ауто-ТГСК; ПБСВ_{МЕММАТ} – пострецидивная бессобытийная выживаемость от начала МЕММАТ; ПОВ_{ВДХТ с ауто-ТГСК} – пострецидивная общая выживаемость после ВДХТ с ауто-ТГСК; ПОВ_{МЕММАТ} – пострецидивная общая выживаемость от начала МЕММАТ; МЕММАТ – европейское исследование многокомпонентной метронормной антиангиогенной терапии медуллобластомы (англ. Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial).

Применение обеих лечебных опций было сопряжено с широким профилем НЯ. Серьезные НЯ наблюдались в 100% случаев применения ВДХТ с ауто-ТГСК и в 72,4% случаев применения метронормной терапии МЕММАТ. Частота и степень тяжести гематологической токсичности и инфекционных осложнений в группе пациентов с метронормной терапией МЕММАТ оказались ниже, чем в группе с ВДХТ с ауто-ТГСК (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота серьезных нежелательных явлений, тяжелой гематологической токсичности и инфекционных осложнений на фоне ВДХТ с ауто-ТГСК и метрономной терапии МЕММАТ у пациентов исследуемых групп ($n = 16, n = 29$)

Степень тяжести нежелательного явления	Grade ≥ 3	
	ВДХТ с ауто-ТГСК	МЕММАТ
Нежелательное явление, n (%)		
Серьезные нежелательные явления	16 (100)	21 (72,4)
Анемия	16 (100)	10 (34,5)
Фебрильная нейтропения	15 (93,7)	8 (27,6)
Инфекции	15 (93,7)	10 (34,5)

Примечание. ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; МЕММАТ – европейское исследование многокомпонентной метрономной антиангиогенной терапии медуллобластомы (англ. Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно считать доказанным, что молекулярно-генетические группы МБ имеют значение для прогнозирования клинического поведения не только первичных форм заболевания, но и его рецидивов. Установлена более высокая корреляция локальных рецидивов с группой SHH; напротив, МБ Групп 3 и 4 чаще демонстрируют рецидивы с метастатическим компонентом. Более агрессивное поведение рецидивов МБ Группы 3 подтверждено наибольшим количеством случаев метастатической диссеминации среди пациентов с первичным локальным процессом, самыми ранними сроками развития рецидива заболевания, а также наихудшим показателем кумулятивной частоты смерти от ПБ. Результаты исследования доказывают превосходство метрономной терапии МЕММАТ перед ВДХТ с ауто-ТГСК в отношении частоты и степени тяжести гематологической токсичности и инфекционных осложнений при равнозначной эффективности; а также крайне важную роль ЛТ в противорецидивном лечении, особенно у пациентов без облучения в анамнезе.

Корреляция между молекулярно-генетическими группами МБ и клиническим поведением опухоли на момент рецидива заболевания будет отражена в будущих схемах стратификации пациентов на группы риска, а результаты оценки эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК, метрономной терапии МЕММАТ и облучения – в алгоритме, предполагающем персонифицированный подход к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Клинические и прогностические различия рецидивов МБ зависели от молекулярно-генетических характеристик опухоли. По анатомической локализации МБ SHH чаще имели изолированные рецидивы в опухолевом ложе (11 из 21 локальных рецидивов в исследуемой группе), а МБ Групп 3 и 4 обычно рецидивировали с метастатическим компонентом (68 из 79 метастатических и смешанных рецидивов в исследуемой группе). По временным характеристикам рецидивы МБ Группы 4 и SHH оказались более поздними (медиана времени до рецидива 2,32 (1,20–7,14) года и 2,07 (0,73–8,69) года соответственно), чем МБ Группы 3 (медиана времени до рецидива 1,53 (0,13–3,49) года) (время до рецидива: МБ Группа 3 vs МБ SHH: $p=0,07$; МБ Группа 3 vs МБ Группа 4: $p=0,0012$).
2. Наиболее агрессивными были рецидивы МБ Группы 3. Кумулятивная частота смерти от ПБ у пациентов с рецидивами МБ Группы 3 оказалась самой высокой ($p=0,023$). 75,8% пациентов с рецидивами МБ Группы 3 скончались от ПБ, что было в 1,5–2 раза выше в сравнении с пациентами с рецидивами МБ других молекулярно-генетических групп. Статистически значимые различия ПОВ и ПБСВ в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли обнаружены не были. Медиана дожития после рецидива у пациентов с МБ Группы 3 составила 1,6 (0,26–4,57) года; 5-летняя ПОВ – 12% (4,3–35%).
3. Выживаемость пациентов с ЛТ при рецидиве МБ оказалась выше, по сравнению с теми, кому в рамках противорецидивного лечения облучение не

проводилось (ПОВ и ПБСВ: ЛТ только при рецидиве vs ЛТ только первично: $p=0,002$ и $p=0,002$ соответственно; ЛТ первично и при рецидиве vs ЛТ только первично: $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). 3-летняя ПОВ у пациентов без ЛТ при рецидиве заболевания в исследуемой группе составила 10% (3,0–37%). Среди пациентов с ЛТ при рецидиве МБ выживаемость была выше у тех, кому не проводилось облучение в рамках первичного лечения (ПОВ и ПБСВ: ЛТ только при рецидиве vs ЛТ первично и при рецидиве: $p=0,062$ и $p=0,013$ соответственно). 5-летняя ПОВ у пациентов с облучением только при рецидиве заболевания составила 55% (34–90%) против 15% (5,8–41%) с повторным облучением.

4. Метрoномная терапия МЕММАТ в лечении детей и подростков с рецидивами МБ продемонстрировала равнозначную ВДХТ с ауто-ТГСК эффективность при более управляемой токсичности. При анализе выживаемости статистически значимого превосходства одного метода перед другим обнаружено не было (ПОВ и ПБСВ: метрoномная терапия МЕММАТ vs ВДХТ с ауто-ТГСК: $p=0,9$ и $p=0,3$ соответственно). Медиана ПОВ и ПБСВ у пациентов от начала МЕММАТ составила 2,6 (0,70–4,05) года и 1,2 (0,23–2,53) года, после ВДХТ с ауто-ТГСК – 1,7 (0,47–8,50) года и 0,58 (0,07–6,77) года соответственно. Показатель ПОВ спустя 2 года от начала МЕММАТ составил 57% (39–83%), от ВДХТ с ауто-ТГСК – 38% (20–71%). Показатель ПБСВ через 2 года от начала МЕММАТ составил 27% (13–53%), от ВДХТ с ауто-ТГСК – 25% (11–58%). Частота и степень тяжести гематологической токсичности и инфекционных осложнений в группе пациентов с метрoномной терапией МЕММАТ оказались ниже, чем в группе с ВДХТ с ауто-ТГСК. Серьезные НЯ наблюдались в 100% случаев применения ВДХТ с ауто-ТГСК и в 72,4% случаев применения метрoномной терапии МЕММАТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке стратификации на группы риска и лечебно-диагностического алгоритма для детей и подростков с рецидивами МБ необходимо учитывать молекулярно-генетические характеристики опухоли.
2. ЛТ должна рассматриваться у всех пациентов с рецидивами МБ, за исключением случаев, когда ее проведение невозможно.
3. В связи с низкой куративной эффективностью и выраженной токсичностью ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов МБ не рекомендована. Равнозначная эффективность и менее выраженная токсичность метрономного режима МЕММАТ в сравнении с ВДХТ с ауто-ТГСК подтверждают целесообразность его включения в противорецидивное лечение первой линии в сочетании с методами локального контроля.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сысоев, А.Е. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов медуллобластомы у детей / А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Процветкина, А.А. Меришавян, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – № 23(2). – Стр. 40–46. – DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-40-46.
2. Сысоев, А.Е. Эпидемиология, клинические особенности и прогноз рецидивов медуллобластомы разных молекулярно-генетических групп у детей и подростков / А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, А.И. Карачунский, А.В. Процветкина, Н.Б. Юдина, Л.Г. Фечина, Г.Р. Казарян, О.Е. Никонова, А.А. Меришавян, И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, А.В. Артемов, А.Е. Друй, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – № 23(3). – Стр. 24–35. – DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35.

3. Сысоев, А.Е. Эффективность стереотаксических методов облучения с последующей метрономной терапией МЕММАТ у детей с олигометастатическим рецидивом медуллобластомы / А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – № 22(4). – Стр. 108–113. – DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВПШ – вентрикулоперитонеальный шунт

Гр – Грей

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока

КСО – краниоспинальное облучение

ЛТ – лучевая терапия

МБ – медуллобластома

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЯ – нежелательное явление

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПБ – прогрессия болезни

ПБСВ – пострецидивная бессобытийная выживаемость

ПО – полный ответ

ПОВ – пострецидивная общая выживаемость

СБ – стабилизация болезни

СОД – суммарная очаговая доза

СРХ – стереотаксическая радиохирurgia

ФСРТ – фракционированная стереотаксическая радиотерапия

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧО – частичный ответ

CARBO – карбоплатин

CCNU – ломустин

CDDP – цисплатин

COVID-19 – официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом (англ. «Coronavirus disease 2019»)

GTR – тотальная резекция опухоли (англ. Gross Total Resection)

МЕММАТ – Европейское исследование многокомпонентной метрономной антиангиогенной терапии медуллобластомы (англ. Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial)

NCI CTCAE – Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака (англ. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

NTR – почти тотальная резекция опухоли (англ. Near Total Resection)

PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии (англ. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

PTR – частичная резекция опухоли (англ. Partial Tumor Resection)

SKK – режим химиотерапии младенцы и маленькие дети (нем. Saulinge und Klein Kinder)

ТЕМИРИ – темозоломид/иринотекан

ТМЗ – темозоломид

VCR – винкристин

VP16 – этопозид