

Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы у детей: обзор литературы

Ю. В. Диникина^{✉1}, О. Г. Желудкова², М. Б. Белогурова¹, Д. М. Спельников³, Н. Н. Осипов^{4,5}, И. Л. Никитина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

³ТОО «Darwin Tech Labs», Астана, Казахстан;

⁴ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы у детей. Несмотря на использование комбинированных методов противоопухолевого лечения, рефрактерные и рецидивирующие формы заболевания, составляющие примерно 30%, остаются в большинстве случаев фатальными. В качестве пролонгирующих жизнь методов лечения применяют повторные оперативные вмешательства, облучение, химиотерапию, однако следует подчеркнуть отсутствие стандартизированных подходов, основанных на существующих представлениях о молекулярно-генетических вариантах МБ. Очевидно, что только глубокое понимание биологических механизмов в совокупности с клиническими аспектами при рефрактерных и рецидивирующих формах МБ позволит персонализировать терапию 2-й и последующих линий с целью достижения максимальной эффективности, минимизировать проявления ранней и отдаленной токсичности. В статье отражено современное представление о прогностических факторах при рецидивирующих и рефрактерных формах МБ, методах современной диагностики, а также о существующих и перспективных методах лечения, основанных на совокупности биологических и клинических аспектов заболевания.

Ключевые слова: детская онкология, медуллобластома, рецидив, персонифицированная терапия, таргетная терапия, метронормальная химиотерапия

Для цитирования: Диникина Ю. В., Желудкова О. Г., Белогурова М. Б., Спельников Д. М., Осипов Н. Н., Никитина И. Л. Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы у детей: обзор литературы. Современная Онкология. 2023;25(4):454–465. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202521

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение: основы молекулярно-генетической стратификации МБ

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) у детей с преимущественной локализацией в мозжечке и задней черепной ямке, составляя 20–30% всех злокачественных новообразований ЦНС [1]. Пик заболеваемости МБ приходится на 5–7 лет, у 80% детей диагностируется до 15 лет, однако нередко она встречается и у молодых взрослых [2, 3].

В большинстве случаев МБ носит спорадический характер, но также отмечены ассоциации с наследственными синдромами [4, 5], герминальными и соматическими мутациями в генах, играющих роль в различных этапах клеточной трансформации [6]. Важно отметить, что некоторые из них могут иметь прогностическое значение в отношении агрессивности течения заболевания и чувствительности к противоопухолевому лечению (ПЛ), а также являться мишенями для проведения таргетной терапии (ТТ) [5].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Диникина Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, зав. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». E-mail: dinikinayulia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2003-0982

Желудкова Ольга Григорьевна – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям». E-mail: clelud@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8607-3635

Белогурова Маргарита Борисовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». E-mail: deton.hospital31@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7471-7181

Спельников Дмитрий Михайлович – ст. науч. сотр. «Darwin Tech Labs». E-mail: d.spelnikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3475-1780

Осипов Николай Николаевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. математического анализа ФГБУН ПОМИ РАН, науч. сотр. лаб. «Вероятностные методы в анализе» ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru; ORCID: 0000-0002-5391-3917

Никитина Ирина Леоровна – д-р мед. наук, проф., зав. Научно-исследовательской лаб. детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». E-mail: nikitina0901@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4013-0785

[✉]Yulia V. Dinikina – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: dinikinayulia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2003-0982

Olga G. Zheludkova – D. Sci., Voino-Yasenevskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children. E-mail: clelud@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8607-3635

Margarita B. Belogurova – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7471-7181

Dmitry M. Spelnikov – Senior Research Officer, Darwin Tech Labs. E-mail: d.spelnikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3475-1780

Nikolay N. Osipov – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Saint Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute, Saint Petersburg State University. E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru; ORCID: 0000-0002-5391-3917

Irina L. Nikitina – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: nikitina0901@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4013-0785

Personalized treatment options of refractory and relapsed medulloblastoma in children: literature review

Yulia V. Dinikina^{✉1}, Olga G. Zheludkova², Margarita B. Belogurova¹, Dmitry M. Spelnikov³, Nikolay N. Osipov^{4,5}, Irina L. Nikitina¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children, Moscow, Russia;

³Darwin Tech Labs, Astana, Kazakhstan;

⁴Saint Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Medulloblastoma (MB) is the most common malignant tumor of the central nervous system in pediatric patients. Despite the complex anticancer therapy approach, refractory and relapsing forms of the disease remain fatal in most cases and account for approximately 30%. To date, repeated surgery, radiation, and chemotherapy can be used as life-prolonging treatment options; nevertheless, it should be emphasized that there are no standardized approaches based on existing data of molecular variants of MB. It is obvious that only a deep understanding of the biological mechanisms in association with clinical aspects in refractory and relapsing forms of MB would make it possible to personalize second- and subsequent-line therapy in order to achieve maximum efficiency and minimize early and long-term toxicity. The article presents the current understanding of prognostic factors in relapsed/refractory forms of MB, methods of modern diagnostics, as well as existing and perspective treatment options based on the biological and clinical aspects of the disease.

Keywords: children oncology, medulloblastoma, relapse, precision medicine, targeted therapy, metronomic chemotherapy

For citation: Dinikina YuV, Zheludkova OG, Belogurova MB, Spelnikov DM, Osipov NN, Nikitina IL. Personalized treatment options of refractory and relapsed medulloblastoma in children: literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):454–465. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202521

Герминальные мутации при МБ могут встречаться в генах *SUNU*, *PTCH1*, *ELP1* (синдром Горлина), *TP53* (синдром Ли-Фраумени), *APC* (семейный аденоматозный полипоз), *CREBBP* (синдром Рубинштейна–Тейби), *NBS1* (синдром Неймегена), *PALB2*, *GPR161*, *BRCA2* и др. При этом они могут быть диагностированы как во время проведения инициальной терапии, так и в рецидиве, но определенно требуют индивидуализации ПЛ с учетом особенностей течения заболевания у данной когорты больных [7].

Комплексные геномные и метиломные исследования за последние 15 лет показали, что МБ представляет собой не единую нозологию, а, скорее, гетерогенную группу заболеваний с уникальными молекулярными, клиническими и прогностическими характеристиками [8, 9]. В связи с этим современная классификация Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС от 2021 г. на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных выделяет 4 подтипа МБ (табл. 1): WNT (МБ_{WNT}), SHH (МБ_{SHH}), группа 3 (МБ_{Группа3}) и группа 4 (МБ_{Группа4}) [8].

МБ_{WNT} является самой редкой подгруппой, которая обычно ассоциирована с соматическими мутациями в гене *CTNNB1*, почти никогда не проявляется метастатической формой заболевания и имеет наиболее благоприятное течение [9]. МБ_{SHH} характеризуется гиперактивацией сигнального пути SHH вследствие возникновения герминальных/соматических мутаций или амплификации компонентов пути SHH, имея заметно варибельный прогноз. Следует отметить, что более ¼ больных с опухолями SHH имеют лежащую в основе герминальную мутацию *TP53* или *BRCA*, что должно являться показанием к генетическому консультированию всех пациентов [9]. При этом мутации в гене *TP53* у пациентов МБ_{SHH} имеют высокую отрицательную прогностическую значимость [10, 11]. МБ_{Группа3} насчитывает около 25% всех случаев, встречается преимущественно у младенцев, детей раннего возраста и имеет наихудший прогноз. Характерными генетическими альтерациями в этой группе являются амплификация протоонкогена *MYC* и образование изохромосомы 17q, которая, являясь одним из основных событий в патогенезе МБ, ассоциирована с плохим прогнозом, а потеря гетерозиготности 17q коррелирует с плохим ответом на ПЛ. МБ_{Группа4} – наиболее распространенный подтип, который в большинстве случаев дебютирует метастатической стадией, характеризуясь

промежуточным прогнозом для жизни. Следует отметить свойственную МБ_{Группа4} гетерогенность и малое число идентифицированных молекулярно-генетических аномалий, лежащих в основе заболевания. Нередко встречается изохромосома 17q, но в данном случае не наблюдается корреляции с неблагоприятным прогнозом [9].

В табл. 1 представлена многофакторная стратификация МБ по молекулярным подгруппам в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС от 2021 г. [2].

Исторически МБ стратифицировались на «промежуточный» и «высокий» риски с учетом возраста пациента, наличия метастазов на момент диагностики, объема остаточной опухоли после резекции. Однако выделение подгрупп МБ и их соответствующее независимое влияние на прогноз заболевания способствовали созданию новой риск-стратифицирующей схемы (табл. 2) [9].

За короткий период времени дальнейшее выявление ассоциаций между клиническими данными (возраст, гистологический тип опухоли, наличие метастазов, выживаемость) и соответствующими генетическими аберрациями, различиями в профилях метилирования ДНК позволило выделить дополнительные подтипы МБ, что представлено в нескольких работах [10, 12, 13]. В табл. 3 в качестве примера приведены результаты анализа F. Cavalli и соавт. (2017 г.), в котором исследовано 763 образца ДНК и РНК МБ путем геномного метилирования и изучения профиля экспрессии генов [10].

Однако вследствие отличий пациентов в исследуемых когортах и разных аналитических методов оценки подтипов МБ получаемые результаты являлись противоречивыми [10, 12, 13]. Основные различия касались преимущественно МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4} [10, 12–14]. С целью согласования указанных подтипов МБ в исследовании T. Sharma и соавт. (2019 г.) выполнен анализ 1501 образца МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4} с учетом данных ДНК-метилирования и 852 случаев с соответствующими данными транскриптома. Идентифицировано VIII подгрупп МБ, из которых I, V и VII (VII-A, VII-B) имели смешанные черты МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4}, что указывало на их общие биологические особенности [14].

На сегодняшний день очевидно, что для определения подклассов МБ и объяснения их различий необходимо получение транскриптомных и метиломных паттернов ДНК. Кроме

Таблица 1. Молекулярные подгруппы медуллобластомы (МБ) с уникальными клиническими, генетическими и прогностическими характеристиками
Table 1. Molecular subgroups of medulloblastoma (MB) with unique clinical, genetic, and prognostic characteristics

Параметр	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Частота, %	10	30	25	35
Возраст	Дети	Ранний возраст, взрослые	Ранний возраст	Дети
Распределение по полу, м:д	1:1	1:1	2:1	2,5:1
Локализация	СР/СРА*	Полушария мозжечка	Срединная локализация	Срединная локализация
Метастазы на момент диагностики, %	5–10	15–20	40–50	35–40
Генетические альтерации	<i>CTNNB1, DDX3X, SMARCA4, TP53</i>	<i>PTCH1, SMO, SUFU, TP53, GLI2, MYCN</i>	<i>GLI1, GFL1B, MYC, OTX2, SMARCA4</i>	<i>KDM6A, SNCAIP, CDK6, MYCN</i>
Цитогенетические aberrации	Моносомия 6	3q gain, 9q, 10q, 17p loss	117q, 1q7, 18 gain, 10q, 11, 17p loss	117q, 7q, 18q gain, 8p, 11p, X loss
Потенциальные возможности ТТ	Дезэскалация терапии, ингибиторы белка актина, PARP ¹ **	SMO ⁱ , GLI1/2 ⁱ , PI3Ki, PLKi	BET ⁱ , CDKi, HDAC ⁱ , PI3Ki, MTOR ⁱ , WEE1 ⁱ	CDKi, MYCN ⁱ , HDAC ⁱ

Примечание. *СР/СРА – мозжечок-мост/мостомозжечковый угол, **¹ – ингибиторы, м – мальчики, д – девочки.

Таблица 2. Стратификация МБ на группы риска [9]
Table 2. Stratification of MB into risk groups [9]

Группа риска (выживаемость), %	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Низкий риск, >90	Все*	–	–	Утрата Ch11*** и не метастатическая
Стандартный риск, 75–90	–	Не метастатическая (<i>TP53</i> диккий тип) – <i>MYCN</i> без амплиф	Не метастатическая – <i>MYCN</i> без амплиф	Не метастатическая без утраты Ch11
Высокий риск, 50–75	–	Метастатическая (<i>TP53</i> диккий тип) – <i>MYCN</i> амплиф	–	Метастатическая
Очень высокий риск, <50	–	Мутация <i>TP53</i>	Метастатическая – <i>MYCN</i> амплиф**	–

*Метастатические опухоли МБ_{WNT} встречаются редко, статус естественного течения заболевания не известен, **неметастатические МБ с амплификацией *MYC*, вероятно, имеют очень высокую группу риска и часто рецидивируют метастатической формой заболевания, прогноз не ясен, ***Ch11 – хромосома 11.

Таблица 3. Стратификация подгрупп МБ на подтипы на основании геномного метилирования и профиля экспрессии генов [10]
Table 3. Stratification of MB subgroups into subtypes based on genomic methylation and gene expression profile [10]

Подгруппа МБ/ частота, %	Подтип МБ	Частота, %	Возраст (лет), гистология	Ключевые генетические события	МТС, %	ОВ, %
WNT/9	WNT α	70	>3–10, >10–17	Моносомия 6	8,6	97
	WNT β	30	>10–17, >17	–	21,4	100
SHH/29	SHH α	29	>10–17, >17; LCA; DMB	9q ⁺ , 10q ⁺ , 17p ⁻ TP 53 мутации <i>MYCN/GLI2/YAP1</i> амплификации	20	69,8
	SHH β	16	0–3; DMB	Потеря <i>PTEN</i>	33	67,3
	SHH γ	21	0–3; MBEN; DMB	Сбалансированный геном	8,9	88
	SHH δ	34	>17; DMB	Мутации <i>TERT promoter</i> , 10q22 ⁻ ; 11q23,3 ⁻	9,4	88,5
Группа 3/19	Группа 3 α	47	0–3; >3–10	7 ⁺ , 8 ⁻ , 10 ⁻ , 11 ⁻ , i17q	43,4	66,2
	Группа 3 β	25	>3–10; >10–17	Активация <i>GFI1/1B</i> ; увеличение <i>OTX2</i> ; потеря <i>DDX31</i>	20	55,8
	Группа 3 γ	28	0–3; >3–10	8 ⁺ ; i17q; <i>MYC</i> амплификации	39,4	41,9
Группа 4/43	Группа 4 α	30	>3–10; 10–17	7q ⁺ , 8p ⁻ , i17q <i>CDK6, MYCN</i> амплификации	40	66,8
	Группа 4 β	33	>3–10; 10–17	i17q; <i>SNCAIP</i> дупликация	40,7	75,4
	Группа 4 γ	37	>3–10; 10–17	7q ⁺ , 8p ⁻ , i17q (реже); <i>CDK6</i> амплификации	38,7	82,5

Примечание. MBEN – МБ с экстенсивной нодулярностью, LCA – анапластическая МБ, DMB – десмопластическая МБ, МТС – метастазы.

того, важное значение в стратификации отведено специфическим цитогенетическим альтерациям, последние из которых не имеют самостоятельного значения. Подтверждений в поддержку дополнительных подгрупп, кроме 8 идентифицированных на основании изучения более 1500 опухолей и доступных в настоящее время геномных данных, не найдено. В табл. 4 представлены основные характеристики выделенных подгрупп МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4} на основании молекулярно-генетического анализа II поколения [14].

Следует отметить, что точная верификация подгруппы МБ в период инициальной постановки диагноза помимо выбора объема 1-й линии терапии будет способствовать определению прогноза заболевания, тактике мониторинга и подходов к лечению рецидива в случае его развития. В качестве примера можно привести идентифицированный феномен позднего рецидива заболевания у пациентов с подгруппой МБ_{WNT}, что инициально определяет необходимость продолжительного наблюдения после завершения терапии с целью своевременного его выявления и проведения дифференциального диагноза со вторичными опухолями [14].

Стандартное ПЛ 1-й линии МБ включает максимально допустимую резекцию опухоли, краниоспинальное облучение (КСО) у детей, достигших разрешенного возраста, и многокомпонентную химиотерапию (ХТ). Следует отметить, что на сегодняшний день выделение подгрупп МБ снижает прогностическую значимость объема хирургического вмешательства [9, 15]. Несмотря на то что расширенные резекции остаются стандартом оказания помощи, удаление небольших резидуальных очагов не рекомендовано, что обусловлено высокими рисками неврологических осложнений и отсутствием преимуществ тотального удаления опухоли перед частичным [15].

Комбинированная ХТ включает альтернирующие режимы «циклофосфамид/винкристин», «карбоплатин/этопозид», «высокодозный метотрексат» в сочетании с интратекальным/интравентрикулярным введением цитостатиков. У пациентов младшего возраста с химиочувствительными опухолями определены показания к интенсификации лечения с применением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с поддержкой аутологичными стволовыми клетками [16]. Кроме того, наличие неблагоприятных мутаций в генах

Таблица 4. Стратификация II поколения МБ _{группа3} и МБ _{группа4} на подтипы [14]								
Table 4. Stratification of II generation MB _{Group3} and MB _{Group4} into subtypes [14]								
Параметр оценки	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Демографические данные								
Частота, %	4	13	9	10	8	9	22	25
Возрастные особенности	<3	3–16	3–16	<33–16	3–16	3–16	3–16	3–16
Соотношение м:д	3:2	4:1	4:1	3:2	3:1	3:2	3:2	3:1
Гистологический вариант	СМВ>DMB >LCA	СМВ>LCA >DMB	СМВ>LCA	СМВ>DMB=LCA	СМВ>DMB=LCA	СМВ>LCA>DMB	СМВ>DMB>LCA	СМВ>DMB>LCA
Метастатическая стадия, %	35	57	56	58	62	45	45	50
Общая выживаемость – 5 лет, %	Стандартный риск, 77	Высокий риск, 43–50	Высокий риск, 43–50	Стандартный риск, 80	Высокий риск, 43–50	Стандартный риск, 81	Стандартный риск, 85	35, поздние рецидивы
Молекулярные особенности								
Драйверные события	GF11/GF11B активация OTX ₂ амплификация	MYC амплификация GF11/GF11B активация KBTBD4, SMARCA4, CTDP1, KMT2D мутации	MYC/MYCN амплификация	Нет	MYCN амплификация	PRDM6 активация MYCN амплификация	KBTBD4 мутация	PRDM6 активация KDM6A, ZMYM3, KMT2C мутации
Цитогенетические поломки								
Амплификация	1q+	1q+; 5+6+8+; i17q	7+, i17q	7+; 14q+; i17q	7+; 12+; i17q; 18+	7+; 12+; i17q; 18+	7+; i17q; 18+	4+; 7+; i17q
Потеря	–	10q-; 16q-	8; 10q-; 11-; 16q-	3-; 8-; 10-; 11-; 16q-	8-; 11-; 16q-	3-; 8-; 11-	3-; 8-	8-
Примечание. СМВ – классическая МБ, DMB – десмопластическая нодулярная МБ, LCA – крупноклеточная анапластическая МБ.								

TP53 и MYCN у пациентов с МБ требует использования новых интенсивных терапевтических опций уже в 1-й линии терапии [10, 11].

Факторами, определяющими объем лучевой терапии (ЛТ), являются стадия заболевания, ответ на проведенную ХТ, возраст пациента. При ЛТ используется КСО с бустами на ложе опухоли и очагах метастатического поражения. Однако высокий риск развития острых и отсроченных нежелательных явлений после ее проведения обуславливает необходимость редукции интенсивности облучения, использования методов сниженной токсичности (протонная ЛТ), а в ряде случаев – отказ от ее применения у детей раннего возраста и в группах благоприятного прогноза [17].

Однако даже в случаях использования комплексного ПЛ в качестве 1-й линии у 1/3 пациентов с МБ будет отмечаться прогрессирование или рецидив заболевания с высоким уровнем атрибутивной летальности, достигающей, согласно различным источникам, 59–90% [1, 18–21]. Следует отметить, что период рецидивов МБ может значимо варьировать, в том числе прогрессирование возможно и через 5 лет после завершения лечения [1, 22, 23]. При этом определенную долю подозреваемых на рецидив МБ опухолей в результате гистологической и молекулярно-генетической верификации составят вторичные, радиоиндуцированные глиомы высокой степени злокачественности с принципиально другой биологией заболевания [7], которые вносят большой вклад в летальность, составляющую до 12% случаев [1, 22].

Особенности рецидивов МБ у детей

Рецидив МБ после 1-й линии терапии, вероятно, обусловлен формированием лекарственно-резистентных клонов опухоли, что определяет неудовлетворительный ответ

на противорецидивное лечение и крайне неблагоприятный прогноз по результатам многих исследовательских групп [1, 18–21]. Следует отметить, что в настоящее время наблюдается различие в течении рецидивов МБ, наиболее вероятной причиной чего является ассоциация с молекулярно-генетическими особенностями опухоли [18]. Несмотря на то что взаимосвязь между молекулярными классами МБ и клиническими характеристиками рецидивов и рефрактерных форм изучена не в полной мере, именно совокупность указанных данных должна определять прогнозирование рисков и выбор тактики 2-й и последующих линий ПЛ, но с учетом оценки вероятности отдаленных осложнений терапии [18, 20]. На сегодняшний день продолжено изучение биологии МБ в рецидиве по сравнению с первичной опухолью, ее возможной эволюции и новых драйверных событий [7]. Выявление рецидив-специфичных повреждений хроматина подтверждает роль эпигенетической дисрегуляции как потенциального механизма опухолевой резистентности [20], однако степень влияния дополнительных молекулярных альтераций в неизвестных генах, некодирующих регионах или редких субклонах на выбор ТТ должна быть дополнительно оценена [20].

Следует отметить, что клиническая картина в рецидиве заболевания будет отличаться от первичной, когда основными являются нарастание общемозговой симптоматики и симптомы, ассоциированные с локальным ростом опухоли (например, атаксии) [7]. Бессимптомные рецидивы заболевания обычно являются случайной находкой при проведении плановой визуализации в периоды динамического наблюдения [7, 24]. В то же время у многих больных может иметь место неврологический дефицит, обусловленный очаговым поражением ЦНС, при этом симптоматика будет варьировать

в зависимости от локализации и размеров очагов, степени лептоменингеального поражения [7]. Рецидивы МБ с отдаленным экстракраниальным метастазированием являются редкими и чаще наблюдаются у взрослых пациентов, при этом лидирующей локализацией будут кости и/или костный мозг с клиническими симптомами в виде болей в костях и цитопении [25].

Основным методом диагностики рецидива МБ остается радиологическая оценка с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) с обязательным исследованием всех структур ЦНС. При подозрении на экстракраниальное метастазирование на основании клинических симптомов показана визуализация с применением в качестве скрининговой опции МРТ всего тела [7]. Необходимость использования позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) определяется индивидуально, но может иметь диагностическую ценность при поражении костей и костного мозга [7, 26].

Фотонное и протонное облучения могут приводить к отеку или накоплению контраста облученными зонами, что будет способствовать возникновению трудностей в дифференциации истинной прогрессии заболевания, псевдопрогрессии и недостаточного ответа на проводимое ПЛ. При этом в настоящее время отсутствуют режимы МРТ, позволяющие со 100% специфичностью дифференцировать указанные изменения, что обуславливает необходимость сочетания нескольких характеристик опухоли при инициальной диагностике и последующем наблюдении [27].

Лептоменингеальное поражение диагностируется у 50–80% пациентов [18, 24], а в качестве диагностических методов рекомендовано сочетание цитологического исследования ликвора (не ранее чем через 15 дней после операции) и МРТ (перед началом адьювантной терапии) [28]. При наличии резервуара Оммаи для повышения точности диагностики рекомендовано дополнительное исследование ликвора, при этом объем материала должен составлять не менее 2,5 мл у детей до 5 лет, чуть большие объемы – у детей старшего возраста и взрослых [28]. Цитологическое исследование ликвора является рекомендуемым методом для стадирования и оценки ответа при рецидиве МБ, однако всегда следует учитывать наличие противопоказаний и риски осложнений, ассоциированные с манипуляцией [28, 29].

Жидкостная биопсия, в основе которой лежит идентификация опухолеспецифичных событий в биологических жидкостях (кровь, моча, ликвор), может стать потенциально эффективным методом для ранней диагностики, мониторинга ответа и определения минимальной остаточной болезни, а также исключения прогрессирования/рецидива заболевания. Тем не менее в настоящее время необходима идентификация конкретных молекулярных мишеней для МБ с оптимизацией методов их выявления [7, 30].

Комбинация методов диагностики для верификации диагноза МБ является строго обязательной как на этапе первичного обследования, так и во время рецидива заболевания [7]. Следует помнить о рисках наличия герминальных мутаций, которые наиболее часто регистрируют у пациентов с МБ_{SHH}, что требует генетического консультирования до принятия решения о тактике лечения, особенно в отношении применения ЛТ [31].

В исследованиях, посвященных изучению характеристик рецидивов МБ (сроки развития, радиологические особенности, исходы), продемонстрировано, что доминирующим гистологическим вариантом обычно является классическая МБ (70–81,7%), преобладают МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4} [18–20, 32], а также отмечена высокая частота метастатических стадий в целом (32–89,3%) [18, 19]. Согласно проведенным исследованиям, у пациентов группы МБ_{SHH} чаще наблюдают локально-нодулярные рецидивы по сравнению с МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4}, в которых выявлена тенденция к диссеминированному метастатическому поражению [18, 32].

Следует отметить, что пациенты с МБ_{Группа4} обычно демонстрируют индолентное течение заболевания (медленную

биологическую прогрессию), что выражается в увеличении периода до развития рецидива после 1-й линии терапии или времени до летального исхода [7, 18, 20, 33]. В связи с этим авторы акцентируют внимание на необходимости более длительного наблюдения после завершения лечения сроком до 10 лет [18, 20, 32]. Проведение ЛТ в 1-й активной фазе заболевания увеличивало время до развития рецидива, в то время как у не получавших КСО опухоли рецидивировали в короткие сроки (в пределах 18 мес) после завершения терапии [18, 32].

К факторам риска раннего рецидива заболевания относятся амплификация МУС и МБ_{Группа3}, при этом последнюю характеризует стремительное течение с короткими сроками летальности после его развития [7, 18, 20]. Неблагоприятный прогноз для общей выживаемости (ОВ) отмечен в отношении крупноклеточного анапластического варианта МБ [18], амплификации МУС [18], МБ_{Группа3} [7, 18–20], раннего рецидива заболевания (<18 мес от инициальной верификации диагноза) [18]. В то же время рецидив МБ_{SHH}, десмопластической/нодулярной МБ, а также изолированное поражение задней черепной ямки или нодулярные единичные множественные очаги имеют более благоприятный прогноз [7, 18, 24]. В исследованиях других авторов не отмечено строгих ассоциаций выживаемости в рецидиве с возрастом, МУС статусом, метастатической стадией [1, 32, 34], что может быть связано и с малочисленными когортами, невозможностью полноценной оценки молекулярно-генетических особенностей заболевания [32]. По совокупности данных риски летальности в зависимости от подгруппы МБ распределяются следующим образом: МБ_{Группа3} > МБ_{Группа4} > МБ_{SHH} > МБ_{WNT} [18, 32].

Использование относительно новой стратификации II поколения на молекулярно-генетические подгруппы МБ на основании дополнительных генетических и клинических особенностей (МБ_{SHH} [α, β, γ, δ]), а также МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4} (I–VIII) [10, 12, 35, 36] на сегодняшний день не определило более четких закономерностей в отношении течения и прогнозов для рецидивов МБ [18, 20].

Возможности ПЛ при рецидивах/рефрактерных формах МБ у детей

Следует указать на отсутствие стандартизированных подходов к терапии 2-й и последующих линий по сравнению с достигнутым консенсусом в отношении используемых программ лечения заболевания в 1-й активной фазе, что предполагает выбор тактики на основании решения врачей-специалистов конкретной клиники, а также с учетом предпочтений родителей пациента. Большая часть исследований в отношении лечения рецидивов и рефрактерных форм МБ ограничивается небольшими по численности когортами больных [19, 20, 37, 38]. Существующие куративные опции включают повторные операции и ЛТ, стандартные режимы ХТ и ВДХТ, комбинированную метронормную химиотерапию (МХТ) в сочетании с ингибиторами ангиогенеза [9, 21, 39]. Продолжительные ремиссии в рецидиве заболевания удается достичь у пациентов младшего возраста (<3–5 лет) и получающих отсроченное КСО в качестве терапии спасения [18, 23], тогда как у детей старшего возраста (>3–5 лет), несмотря на использование различных опций противорецидивного лечения, результаты остаются неудовлетворительными. Как правило, отдаленная выживаемость не превышает 5% [18, 19, 24, 39]. Соответственно, особенно актуальными остаются вопросы продолжения паллиативной терапии с целью поддержания хорошего качества жизни пациентов [19]. Самое крупное многоцентровое исследование по оценке результатов терапии рецидивов МБ у детей выполнено R. Hill и соавт. (2020 г.) с включением 247 пациентов [18].

Хирургические опции лечения рецидивов МБ

Учитывая высокую частоту метастатического поражения при рецидиве МБ с вовлечением задней черепной ямки или без него, лимитированные показания к хирургическому вмешательству и малочисленные когорты пациентов не позволяют

в полной мере оценить роль данного метода в увеличении выживаемости [18, 20, 24]. Тем не менее в ряде исследований удаление опухоли (тотальная/субтотальная резекция) является благоприятным фактором для увеличения ОВ и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, которым операция не проводилась или выполнялась только в объеме биопсии [18, 19, 24]. Так, R. Hill и соавт. (2020 г.) показали улучшение ОВ у пациентов после резекции (отношение рисков – ОР 0,5; $p=0,0026$) [18]. В исследовании С. Gaab и соавт. (2022 г.) также продемонстрированы преимущества хирургического лечения, но стоит отметить меньшую статистическую значимость для ОВ (ОР 0,6; $p=0,07$) и безрецидивной выживаемости (ОР 0,56; $p=0,04$) [19]. Сопоставимые результаты получены М. Sabel и соавт. (2016 г.) [24].

Достоверная разница между тотальным, субтотальным и частичным удалением опухоли не выявлена, что, вероятно, может быть обусловлено высокой частотой метастатических форм заболевания (~90%) и малой численностью исследуемых когорт [19]. Целью оперативного вмешательства является получение ткани опухоли МБ с последующим проведением гистологического и молекулярно-генетического исследований, что реализуются в нескольких аспектах:

1) определение молекулярной подгруппы, которая может измениться в рецидиве заболевания, что подтверждает субклональную эволюцию и появление новых генетических альтераций;

2) определение возможностей молекулярно направленной терапии, например в случаях выявления аббераций в генах *TP53*, *SMO*, *PTCH*, *MYC/MYCN*;

3) исключение опухолей другого генеза (например, радиоиндуцированных глиом высокой степени злокачественности) или диагностика радионекроза;

4) в качестве паллиативной опции для улучшения качества жизни [7, 19, 20].

Следует подчеркнуть, что большая часть исследований подтверждает относительную стабильность между гистологическими вариантами и молекулярно-генетическими подтипами МБ как в 1-й фазе заболевания и в период рецидива, так и в первичной опухоли и метастатических очагах [10, 20, 33, 40–43]. Однако в исследовании R. Kumar и соавт. (2021 г.) продемонстрирован редкий феномен переключения групповой принадлежности опухоли: с МБ_{Группа4} в дебюте на МБ_{Группа3} в рецидиве, что подтверждает возможную опухолевую пластичность между указанными группами, требующую проведения дополнительных исследований с целью валидации полученных данных [20]. А. Morrisey и соавт. (2016 г.) в своем исследовании подчеркивают, что для достоверного определения групповой принадлежности МБ достаточно проведения одной биопсии по сравнению с другими опухолями (например, глиобластомы). При этом диагностируемые соматические мутации, затрагивающие гены с потенциальной возможностью ТТ, демонстрируют высокий уровень пространственной гетерогенности, редко являются клоными для всей опухоли, что ставит под сомнение эффективность опций ТТ в монорежимах в отношении какой-то определенной мишени [41].

Суммируя изложенное, следует отметить, что хирургический метод должен использоваться для удаления изолированных нодулярных очагов поражения в качестве опции, способствующей увеличению выживаемости, для проведения биопсии с целью углубленной диагностики МБ и в случаях нарастающей неврологической симптоматики с паллиативной целью [7].

Возможности ЛТ при рецидивах МБ

Метод ЛТ в рецидиве заболевания показал значимые преимущества в выживаемости у пациентов, не получавших облучение в 1-й линии терапии вне зависимости от подгруппы МБ с возможностью его применения в качестве единственной терапевтической опции [10, 18, 19, 23]. Отношение к повторному облучению неоднозначно, тем не менее показана его эффективность у пациентов с остаточной опухолью,

у которых хирургическое вмешательство выполнялось только в объеме биопсии или частичного удаления [19]. При этом у детей раннего возраста целесообразно максимально откладывать проведение ЛТ с целью снижения рисков отдаленных осложнений [10].

Отдаленное метастазирование МБ после инициально проведенного КСО дифференцируют на нодулярное, более характерное для МБ_{СНН}, и диффузное, в большинстве случаев регистрируемое при МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4}. При этом нодулярное поражение характеризуется увеличением выживаемости в двух последних группах [18]. В таких случаях может быть оправдано использование локальных терапевтических опций (повторная резекция, локальное облучение) [18, 32].

Сравнение эффективности локального облучения и КСО в проводимых исследованиях показывает неоднозначные результаты [18–20, 23]. Авторы демонстрируют, что отсроченное проведение КСО в качестве терапии спасения может быть эффективно в послеоперационном периоде, хотя и акцентируют внимание на высоких рисках неврологического дефицита и других тяжелых последствий [23, 44]. Следует учитывать и риски развития радиоиндуцированных вторичных опухолей, требующих учета суммарных доз ЛТ, зон облучения и редукции экспозиции ЛТ на зону ствола мозга, по причине повышения частоты случаев диффузной глиомы ствола [1, 45]. Рекомендовано использовать существующие руководства по прогнозированию радиоиндуцированных поздних эффектов на ЦНС у детей [46].

При выборе метода ЛТ необходимо руководствоваться персонализированным подходом, в частности учитывать локализацию, размеры опухоли, объем предшествующей терапии, инициальную дозу ЛТ, интервал от предшествующего лечения, неврологический и соматический статус пациента с рассмотрением в качестве возможных опций стереотаксической, протонной ЛТ, радиохирургии [37, 47–49]. Допустимым интервалом между 1 и 2-м курсами ЛТ является 6 мес [50].

Принимая во внимание неоднородность исследуемых когорт, их малую численность, отсутствие данных о молекулярно-генетических подгруппах у всех пациентов, необходимо провести дополнительные исследования по определению прогностической роли повторного облучения в терапии рецидивов и рефрактерных форм МБ, а также ассоциированной токсичности метода [51]. В настоящее время ЛТ может применяться в качестве терапевтической опции, но с учетом индивидуальных показаний, факторов прогноза, пожеланий семьи [7].

ХТ при рецидивах МБ

ХТ при рецидиве МБ в качестве монотерапии или в комбинации с методами локального контроля должна быть направлена на увеличение выживаемости пациентов, но с минимизацией возможных рисков ассоциированной токсичности. Определяющими факторами для выбора определенного режима являются индивидуальные особенности течения заболевания, предшествующие опции терапии и ее осложнения, сопутствующие заболевания, мнения врачей-специалистов и предпочтения родителей пациента [7, 19].

Современные исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности различных режимов ХТ в комбинации с локальными методами контроля (резекция, ЛТ), ВДХТ и поддерживающей комбинированной ХТ, крайне малочисленны. В опубликованных результатах протокола NCT-005 продемонстрированы преимущества режима «карбоплатин/этопозид» в сравнении с монотерапией темозоломидом [19, 52] и с другими менее интенсивными режимами, такими как «темозоломид/топотекан» [53] или «темозоломид/иринотекан/бевацизумаб» [21, 54, 55]. Следует отметить преимущества перорального темозоломида как одной из возможных куративных опций, такие как хорошая переносимость в ЦНС, управляемая токсичность и переменная эффективность (16–47%), что зачастую определяет выбор клиницистов в пользу его применения в качестве

моно- и комбинированной терапии при рецидиве МБ [21, 52, 54, 55]. В исследовании A. Levy и соавт. (2021 г.) показаны преимущества включения бевацизумаба в режимы ХТ со значимым снижением риска летальности без повышения токсичности терапии при рецидиве МБ, что может являться приемлемой опцией даже у пациентов с выраженной предлеченностью [21]. Использование бевацизумаба основано на доклинических данных, демонстрирующих экспрессию сосудистого эндотелиального ростового фактора VEGF и рецепторов VEGF в МБ [21, 56]. Однако ассоциированная токсичность бевацизумаба, проявляющаяся в артериальной гипертензии, слабости, носовых кровотечениях, протеинурии, может являться причиной стоп-терапии, что требует пристального мониторинга при его применении [57].

Проводимые исследования подтверждают эффективность МХТ у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими опухолями ЦНС с удовлетворительным профилем токсичности, что позволяет достигать контроля над заболеванием в 30–50% случаев, при этом наибольшая эффективность отмечается при их использовании в отношении минимальной остаточной болезни [7, 19, 21, 39, 58–60]. К преимуществам относят отсутствие возрастных ограничений, управляемую токсичность, возможность амбулаторного назначения и экономическую эффективность. Хотя в настоящее время назначение МХТ является эмпирическим, продолжают клинические исследования, направленные на поиск предикторов выбора конкретной схемы терапии.

Принципиальными отличиями МХТ от стандартной ХТ являются режим использования (дозы, путь и сроки введения) и механизм действия. Использование интенсивной ХТ обычно требует соблюдения интервалов, необходимых для восстановления деятельности костного мозга, что дает возможность мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток, приводя к агрессивной эндотелиальной пролиферации и прогрессивному опухолевому росту. Использование ХТ низкими дозами в постоянном, так называемом метромном, режиме может являться более эффективным ввиду непрерывного повреждающего воздействия на эндотелиальные клетки с реализацией ангиогенного эффекта, стимуляцией апоптоза и иммунологического контроля, при этом имеющей удовлетворительную переносимость и дозозимитированную миелосупрессию [61–64]. Одним из важных процессов естественного течения злокачественных опухолей является состояние покоя, которым характеризуются очень ранняя фаза заболевания и период после завершения терапии (фаза ремиссии), которая регулируется и инициацией ангиогенеза, позволяя предположить, что именно использование ингибиторов сосудистого роста и пролиферации при назначении МХТ может предотвратить прогрессирование опухоли и ее метастазирование [65].

Рекомендуемыми препаратами для МХТ являются этопозид, циклофосфамид, что обусловлено их управляемой токсичностью, удовлетворительной переносимостью, эффективностью в отношении опухолей ЦНС [13, 66, 67]. Однако следует помнить о рисках вторичных лейкозов, например на фоне длительного приема фазы этопозида [21]. Продemonstrирована эффективность использования ингибиторов циклооксигеназы-2, реализация эффекта которых осуществляется путем подавления фермента циклооксигеназы-2, приводя к снижению опухолевого ангиогенеза и клеточного роста [68]. Использование целекоксиба у детей с рецидивами онкологических заболеваний не ассоциировано с высокой токсичностью, согласно результатам ряда клинических исследований [8, 33]. Описаны и другие препараты, используемые в схемах МХТ, включая изотретиноин (ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует дифференцировку), талидомид (иммуномодулятор с мощной антиангиогенной активностью) [69], вальпроевая кислота [70], бевацизумаб [70], рапамицин [71]. В исследовании A. Peurl и соавт. (2012 г.) многокомпонентная ХТ в сочетании с препаратами, ингибирующими ангиогенез (бевацизумаб,

Таблица 5. Метромные режимы химиотерапии при рефрактерных и рецидивирующих формах МБ у детей
Table 5. Metronomic chemotherapy regimens for refractory and relapsing forms of pediatric MB

Режим ХТ	Используемые препараты	Эффективность	Токсичность
MEMMAT [72]	1 цикл = 3 нед: целекоксиб, талидомид, фенофибрат, этопозид, циклофосфамид, бевацизумаб, интравентрикулярный этопозид/липосомальный цитарабин	Медиана ОВ – 44 мес, ОВ 5 лет – 44±10%, БПВ 5 лет – 33±10%	Нейтропения, инфекционные осложнения, периферическая вторичная (талидомид) нейропатия, гипотиреоз, протеинурия, гематурия; вторичные лейкозы
MEMMAT-like [7, 73]	интравентрикулярный этопозид/липосомальный цитарабин	Медиана ОВ – 29,5 мес, ОВ 5 лет – 34,3±8,8%, БПВ 5 лет – 29,4±9%	Гематологическая токсичность 3–4 степени, инфекционные осложнения, геморрагический цистит, вторичные лейкозы
TOTEM [53]	Темозоломид, топотекан	ОО – 20–30%	Гематологическая токсичность
TEMIRI [54]	1 цикл = 3 нед: темозоломид, иринотекан 10 мг/м ² медиана циклов, n=6	ОО после 4 циклов: БСВ – 4,3 мес, ОВ – 16,7 мес, медиана ДО – 27 нед, медиана ОВ – 16,7 мес	Диарея (7,6%), нейтропения (16,7%), тромбоцитопения (12,1%), анемия (9,1%), лимфопения (9%)
COMBAT [74, 75]	Темозоломид, этопозид, 13-цисретиноевая кислота, целекоксиб, витамин D, фенофибрат, вальпроевая кислота	ОВ 2-летняя – 67,4%, БСВ 2-летняя – 25,8%	Вторичные лейкозы, гематологическая токсичность, гепатотоксичность, хейлит
Сиролимус в комбинации с МХТ [76]	Сиролимус, целекоксиб, этопозид/циклофосфамид (альтернирующий прием)	Для МБ – нет данных	Лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, рвота
Примечание. ОО – объективный ответ, ДО – длительность ответа, БПВ – выживаемость без прогрессирования.			

талидомид, целекоксиб), показала свою эффективность в лечении рецидивирующих форм МБ, при этом уровень 2-летней ОВ составил 68,6% [39].

Наиболее часто используемые режимы МХТ и их эффективность, согласно данным различных исследователей, приведены в табл. 5.

Отношение к использованию метода ВДХТ с аутологичными стволовыми клетками является неоднозначным, хотя некоторыми авторами и продемонстрирована его эффективность с преимуществами использования тиотепы в режимах кондиционирования у пациентов с рецидивирующими МБ [77]. Тем не менее последние исследования демонстрируют отсутствие вклада данной опции в увеличение ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) [19], которая, учитывая высокий риск развития ранних и отдаленных осложнений, включая недостаточность трансплантата, ограничивающую использование других возможных методов ПЛ [8, 19], более не рекомендована к использованию у указанной категории пациентов [19, 78, 79].

Результаты проводимых исследований в отношении эффективности интракраниальной ХТ (и/т ХТ) различаются, например отсутствие преимущества использования таковой продемонстрировано в исследовании С. Gaab и соавт. (2022 г.) [19], тогда как в работе К. Rajtler и соавт. (2016 г.) указывается на возможность достижения клиренса ликвора и/или стабилизации со стороны лептоменингеального поражения, способствующих увеличению выживаемости [80]. Значимой эффективности при назначении и/т ХТ как локального метода лечения у пациентов с лептоменингеальными и паренхиматозными очагами поражения не ожидается, в первую очередь по причине неспособности противоопухолевых препаратов

проникать через менингеальные оболочки и гематоэнцефалический барьер в требуемой концентрации, что в случаях наличия большой опухолевой массы однозначно определяет необходимость использования системной терапии или других методов локального контроля [81].

Наиболее часто используемыми препаратами являются метотрексат, цитарабин, этопозид, топотекан, при этом на сегодняшний день отсутствует стандарт назначения и/т (и/в) ХТ по причине малого числа контролируемых клинических исследований по оценке данной опции [7].

Прежде всего использование и/т (и/в) ХТ следует рассматривать у пациентов с ограниченными возможностями применения системной ХТ и других методов локального лечения [7]. При ее назначении следует помнить о рисках развития острой и отсроченной токсичности, включая арахноидит, радикулит, энцефалопатию, миелопатию, что требует использования методов профилактики (например, дексаметазон), контроля нежелательных явлений и отказа от использования других вариантов терапии, способствующих ее усилению (ЛТ). Кроме того, следует акцентировать внимание на возможных рисках непредсказуемого повышения концентрации химиопрепаратов в спинномозговой жидкости в случаях нарушения ликвородинамики, являющейся высоким риском усугубления нейротоксичности [7, 13]. При сравнении показателей ассоциированной токсичности с использованием и/т ХТ отмечены преимущества резервуара Оммая, что позволяет достигать фракционирования доз цитостатиков, улучшая их экспозицию и предотвращая потенциально нейротоксические пиковые уровни [7, 82].

В настоящее время ТТ в лечении МБ не является стандартом оказания помощи у детей, хотя и обсуждается в случаях рефрактерного и рецидивирующего течения заболевания. Подходы к использованию препаратов направленного действия обоснованы выявляемыми молекулярно-генетическими альтерациями, характерными для каждой конкретной подгруппы МБ. Так, избыточная экспрессия пути WNT/ β -катенина может определять чувствительность опухоли к ингибиторам актина или PARP-ингибиторам (поли [АДФ-рибоза]-полимеразы – ферменты, катализирующие поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков). У пациентов с МБ_{СНН} продолжены клинические испытания висмодегиба – перорального ингибитора сигнального пути Hedgehog через белок SMO (Smothered transmembrane protein), демонстрирующего безопасность и улучшение прогрессивной выживаемости в качестве как монотерапии, так и в комбинации со стандартными режимами ХТ [9, 17]. При этом наличие соматической или герминальной мутации в гене *PTCH1* может являться предиктором хорошего ответа на терапию SMO-ингибиторов. Однако, несмотря на достижение хороших частичных и полных ответов у пациентов с МБ_{СНН}, часто регистрируется развитие последующей резистентности на фоне терапии [83]. Другой привлекательной мишенью является нисходящий фактор транскрипции – глиома-ассоциированный онкоген (GLI) [9].

Значительная биологическая гетерогенность МБ_{Группа3} и МБ_{Группа4} затрудняет разработку клинически применимого таргетного подхода. Тем не менее продолжено изучение ингибитора киназы WEE1, являющегося ключевым регулятором контрольных точек клеточного цикла в сочетании с иринотеканом [9]. Сигнальный путь Notch может являться мишенью для ингибиторов γ -секретазы [9]. Путь PI3K/AKT/mTOR играет важную роль во многих метаболических процессах и механизмах выживания клеток, соответственно, его блокирование может быть эффективно и при МБ. В настоящее время в исследовании Pediatric MATCH тестируют двойной ингибитор PI3K/mTOR при МБ с мутациями PI3K/TSC/mTOR. Ингибиторы PI3K, гистондеацетилазы и бромодоменов ВЕТ-семейства, особенно при МБ с амплификацией *MYC*, демонстрируют предварительные доклинические перспективы в ранних фазах исследований (PBTC-026) [9].

Для МБ_{Группа4} определена возможная роль в отношении эпигенетических факторов с использованием деметилирующих агентов (децитабин, азатидин) и ингибиторов гистондеацетилаз (вориностат, панобиностат) [84, 85]. Для МБ_{Группа3}, МБ_{Группа4} и МБ_{СНН} характерна мутация циклинзависимой киназы 6 (CDK6), что может являться субстратом для использования ингибиторов CDK4/6 (PBTC-042 и SJDAWN) [9]. Помимо перечисленных опций продолжены исследования в отношении ингибиторов EGFR, VEGF-A и MEK, мишенью которых является активированный при МБ путь RAS/MEK/ERK [9].

Как и при других детских опухолях, потенциал использования врожденного противоопухолевого иммунитета обсуждается все больше в аспекте лечения МБ. В ранних исследованиях продемонстрировано, что большая часть МБ имеет лишь номинальную инфильтрацию иммунными клетками, а опухолевые клетки обладают недостаточным или вовсе отсутствующим антиген-презентирующим механизмом. Предполагается оценить эффективность использования ингибиторов контрольных точек, иммунной или вирусной терапии [7, 9]. Известно, что педиатрическая МБ является «холодной» опухолью с низким уровнем экспрессии PD-L1 и низкой мутационной нагрузкой, более того, иммунное микроокружение МБ не является воспалительным, что определяет отсутствие рекрутирования иммунных клеток [7, 86]. Тем не менее в небольшом числе исследований *in vitro* выявлены различные фенотипы микроокружения в зависимости от молекулярной группы МБ, что, следовательно, предопределяет различия ответа на блокаду иммунных контрольных точек, при этом интересным является факт наибольшей экспрессии PD-L1 в МБ_{СНН} [86–88]. В настоящее время продолжены попытки использования различных ингибиторов иммунных контрольных точек при рецидивирующих и рефрактерных опухолях ЦНС (ниволумаб, пембролизумаб, дурвалумаб) [7].

Клинические исследования продолжены в отношении применения опции и/т радиоиммунотерапии [89], региональной CAR-T-клеточной терапии, специфичной в отношении *IL13Ralpha2*, *EGFR806*, *HER2* и *B7-H3*, однако результатов использования в клинической практике на сегодняшний день не представлено [7]. Персонализированная иммуновиротерапия с использованием онколитических вирусов и CAR-T-клеточная терапия демонстрируют большой потенциал в доклинических и клинических исследованиях ранней фазы, но, вероятно, для рефрактерных/рецидивирующих МБ приведенные методы будут эффективными именно в сочетании с ХТ и/или ЛТ [90].

Перспективным направлением индивидуализации ПЛ при рецидивирующих/рефрактерных МБ является верификация молекулярно-генетического диагноза на основании методов полноэкзомного секвенирования ткани опухоли. Ограничительными факторами могут являться недостаточное количество биологических образцов, а также, в большинстве случаев, исследование опухолевого материала, фиксированного в формалине без образцов здоровой ткани, что позволяет выявлять только ранее аннотированные драйверные гены и делает невозможным определение роли герминальной предрасположенности. Технологии single-cell и глукского полногеномного секвенирования, вероятно, смогут обеспечить дальнейшее понимание механизмов опухолевой эволюции и онкогенного каскада, определяющих развитие рецидива МБ [20].

Ассоциация методов ПЛ с развитием ранней и отдаленной токсичности со стороны различных органов систем, включая нейрокогнитивные, эндокринные нарушения, кардио-и нефротоксичность, костномозговую недостаточность с рисками тяжелых инфекционных осложнений, вторичные опухоли, определяет необходимость разработки и использования менее агрессивных методов терапии с целью сохранения качества жизни излеченных пациентов [19, 21, 53].

Поддерживающая терапия для пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами МБ вне зависимости

от использования активных методов ПЛ должна быть направлена на нормализацию качества жизни ребенка и семьи, купирование тяжелых симптомов заболевания. Более того, по мере расширения знаний в отношении молекулярно-биологических особенностей рецидивов различных групп МБ и выявления дополнительных aberrаций, ассоциированных с поведением опухоли, возможна разработка руководств по междисциплинарному ведению пациентов с целью полноценного обеспечения потребностей ребенка и его семьи [7, 30].

Некоторые особенности анализа выживаемости для нерандомизированных данных по лечению МБ

Следует отметить, что получаемые данные по лечению рецидивов МБ, как правило, не являются рандомизированными, что в первую очередь обусловлено необходимостью выбора максимально эффективной и безопасной опции терапии для конкретного пациента. Соответственно, 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 затрудняет интерпретацию результатов одномерного анализа и не позволяет ограничиться только его использованием. Так, например, на принятие решения о хирургическом вмешательстве могут влиять локализация опухоли и ее объем, наличие очагов отдаленного метастазирования, скорость прогрессирования и другие факторы, что в случаях использования одномерного анализа данных повлечет за собой неадекватную оценку влияния операции на выживаемость. В качестве иного примера можно отметить влияние возраста на выбор терапии, когда он, с одной стороны, может иметь положительную прогностическую значимость, а с другой, является противопоказанием к использованию ряда возможных методов лечения (например, ЛТ), что опять же ограничивает значимость одномерного анализа. С целью частичного решения проблем, обусловленных нерандомизированными данными, используется многомерный анализ (multivariate analysis), в котором учитываются все взаимозависимые факторы (covariates). Для многофакторного анализа выживаемости основным инструментом является модель пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazards model) [91], которая каждому фактору, участвующему в модели, сопоставляет коэффициент риска (hazard ratio), при этом крайне важна правильная интерпретация этих коэффициентов. Так, для факторов, имеющих двоичную природу (есть/нет), сопоставленный ему коэффициент риска оценивает отношение вероятности смерти на малом временном интервале при наличии данного фактора к вероятности смерти на том же интервале при его отсутствии. Факт независимости коэффициентов риска от выбора временного интервала, на котором сравниваются вероятности смерти, является важным модельным предположением и может нуждаться в проверке в каждом случае.

Примером того, как значимость хирургического вмешательства скачкообразно увеличивается после перехода от одномерного анализа к многомерному, может являться анализ данных R. Hill и соавт. (2020 г.) [18] для подгруппы пациентов, не получавших облучение до рецидива заболевания. В исследовании С. Gaab (2022 г.) можно увидеть, как при переходе от одномерного анализа данных к многомерному становится значимым ранний возраст пациентов. Следует отметить и наблюдаемую обратную ситуацию в отношении хирургического вмешательства, которое перестает демонстрировать значимость после перехода к многомерному анализу [19].

Учитывая изложенное, необходимо акцентировать внимание на том, что одномерный анализ данных не может рассматриваться в качестве универсального метода определения значимых факторов для последующего многомерного анализа. Что же касается практического применения одномерного и многомерного анализов выживаемости, то исчерпывающая реализация регрессии Кокса и других инструментов

содержится в пакете Survival [92, 93] для открытой программной среды [94].

Заключение

На сегодняшний день рецидивирующие и рефрактерные случаи МБ остаются предметом исследований, направленных на разработку и внедрение перспективных опций ПЛ. Очевидно, что стратификация риска МБ при инициальной диагностике на основании клинических и молекулярно-генетических данных дает возможность улучшить показатели ОВ при одновременном снижении интенсивности лечения у пациентов, имеющих лучший прогноз. Тем не менее все еще не определены закономерности в отношении выбора тактики противорецидивной терапии на основании радиологических, гистологических, молекулярно-генетических особенностей рецидивов и рефрактерных МБ. При этом гетерогенность МБ, стремительное появление новых биологических маркеров, затрудняющих отнесение опухоли к определенной молекулярной подгруппе, варибельность данных геномного и транскриптомного профилирования опухолей у одного и того же пациента в разные периоды лечения являются факторами, подчеркивающими неприменимость одинакового подхода ко всем больным.

Следует отметить, что должна быть нивелирована предвзятость в отношении выбора тактики лечения пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами МБ, например использование более интенсивных опций терапии у пациентов с лучшей ожидаемой выживаемостью, тогда как у пациентов с паллиативным статусом заболевания – низкодозных режимов терапии. Кроме того, зачастую признание паллиативного статуса заболевания у пациента приводит к более редкому использованию диагностических методов исследований, в частности МРТ, что может привести к неадекватной оценке БСВ.

Перспективными направлениями являются разработка стратегий моделирования лечения и наблюдения за пациентами с МБ, внедрение в рутинную практику методов таргетной и иммунотерапии, что может способствовать предотвращению рецидивов заболевания или появлению новых эффективных опций лечения, доступных для рефрактерных и рецидивирующих форм заболевания.

Вопросы ранней и отдаленной токсичности у детей остаются крайне важными и должны учитываться при выборе тактики противорецидивной терапии с целью максимально возможного сохранения качества жизни пациентов и их семей. Рутинное использование существующих методов профилактики и преодоления известных осложнений терапии, активной и пассивной реабилитации, междисциплинарного наблюдения и консультирования пациентов будет также способствовать повышению эффективности лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю. В. Диникина – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы; О. Г. Желудкова – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи; М. Б. Белогунова, И. Л. Никитина – научное редактирование статьи; Д. М. Спельников – научное редактирование статьи, анализ используемых математических методов; Н. Н. Осипов – научное редактирование статьи, анализ используемых математических методов.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu. V. Dinikina – conceptualization of the article, analysis of literature data, writing the text of the article, preparation of a list of references; O. G. Zheludkova – conceptualization

of the article, analysis of literature data, scientific edition of the article; M. B. Belogurova, I. L. Nikitina – scientific edition of the article; D. M. Spelnikov – edition of the article, analysis of the mathematical methods being applied; N. N. Osipov – edition of the article, analysis of the mathematical methods being applied.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301). Анализ используемых математических методов выполнен при поддержке гранта Правительством Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, выполненных под руководством ведущих ученых (соглашение №075-15-2021-602).

Funding sources. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No.075-15-2022-301). Analysis of the mathematical methods being applied was carried out with the support of a grant of the Government of the Russian Federation for the state support of scientific research, carried out under the supervision of leading scientists (agreement 075-15-2021-602).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2015;122:321-7. DOI:10.1007/s11060-014-1712-y
- Johnston DL, Keene D, Strother D, et al. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):e159-63. DOI:10.1097/MPH.0000000000001095
- Board PPT. Childhood Medulloblastoma and Other Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries (Internet): National Cancer Institute (US). 2008.
- Onodera S, Nakamura Y, Azuma T. Gorlin Syndrome: Recent Advances in Genetic Testing and Molecular and Cellular Biological Research. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7559. DOI:10.3390/ijms21207559
- Langenberg KPS, Meister MT, Bakhuizen JJ, et al. Implementation of paediatric precision oncology into clinical practice: The Individualized Therapies for Children with cancer program 'iTHER'. *Eur J Cancer.* 2022;175:311-25. DOI:10.1016/j.ejca.2022.09.011
- Kuhlen M, Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr.* 2015;174:987-97. DOI:10.1007/s00431-015-2565-x
- Hill RM, Plasschaert SLA, Timmermann B, et al. Relapsed Medulloblastoma in Pre-Irradiated Patients: Current Practice for Diagnostics and Treatment. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):126. DOI:10.3390/cancers14010126
- Lafay-Cousin L, Dufour C. High-Dose Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(837):1-14. DOI:10.3390/cancers14030837
- Kram DE, Henderson JJ, Baig M, et al. Embryonal Tumors of the Central Nervous System in Children: The Era of Targeted Therapeutics. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):78. DOI:10.3390/bioengineering5040078
- Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2017;31:737-54.e6. DOI:10.1016/j.ccell.2017.05.005
- Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131:821-31. DOI:10.1007/s00401-016-1569-6
- Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18:958-71. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30243-7
- Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature.* 2017;547:311-17. DOI:10.1038/nature22973
- Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, et al. Second-generation molecular sub-grouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):309-26. DOI:10.1007/s00401-019-02020-0
- Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: A retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484-95. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00581-1
- Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2009;11(2):201-10. DOI:10.1215/15228517-2008-084
- St. Jude Children's Research Hospital; Genentech, Inc; National Cancer Institute. A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617>. Accessed: 01.05.2023.
- Hill RM, Richardson S, Schwalbe EC, et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:865-74. DOI:10.1016/S2352-4642(20)30246-7
- Gaeb C, Adolph JE, Tippelt S, et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-Rez 2005 Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):471. DOI:10.3390/cancers14030471
- Kumar R, Smith KS, Deng M, et al. Clinical Outcomes and Patient-Matched Molecular Composition of Relapsed Medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):807-21. DOI:10.1200/JCO.20.01359
- Levy AS, Krailo M, Chi S, et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68:e2903. DOI:10.1002/pbc.29031
- Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol.* 2013;15(1):97-103. DOI:10.1093/neuonc/nos267
- Müller K, Mynarek M, Zwiener I, et al. Postponed is not canceled: role of cranio-spinal radiation therapy in the management of recurrent infant medulloblastoma – an experience from the HIT-REZ 1997 & 2005 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:1019-24. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.01.013
- Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol.* 2016;129:515-24. DOI:10.1007/s11060-016-2202-1
- Mokhtech M, Morris CG, Indelicato DJ, et al. Patterns of Failure in Patients With Adult Medulloblastoma Presenting Without Extraneural Metastasis. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(10):1015-18. DOI:10.1097/JCO.0000000000000407
- Cistaro A, Albano D, Alongi P, et al. The Role of PET in Supratentorial and Infratentorial Pediatric Brain Tumors. *Curr Oncol.* 2021;28(4):2481-95. DOI:10.3390/curronc28040226
- Le Fevre C, Constans J-M, Chambrelant I, et al. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review. Part 2 – Radiological features and metric markers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;159:103230. DOI:10.1016/j.critrevonc.2021.103230
- Warren KE, Vezina G, Poussaint TY, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology committee. *Neuro Oncol.* 2018;20(1):13-23. DOI:10.1093/neuonc/nox087
- Tumani H, Peteriet HF, Gerritzen A, et al. S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract.* 2020;2:8. DOI:10.1186/s42466-020-0051-z
- Liu APY, Smith KS, Kumar R, et al. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies. *Cancer Cell.* 2021;39(11):1519-30.e4. DOI:10.1016/j.ccell.2021.09.012
- Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785-98. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30242-0
- Huybrechts S, Le Teuff G, Tauziède-Espariat A, et al. Prognostic Clinical and Biologic Features for Overall Survival after Relapse in Childhood Medulloblastoma. *Cancers (Basel).* 2020;13(1):53. DOI:10.3390/cancers13010053
- Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1200-07. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70449-2
- Koschmann C, Bloom K, Upadhyaya S, et al. Survival After Relapse of Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(4):269-73. DOI:10.1097/MPH.0000000000000547

35. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, et al. Second-generation molecular sub-grouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):309–26. DOI:10.1007/s00401-019-02020-0
36. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):768–84. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30204-3
37. Lefkowitz IB, Packer RJ, Siegel KR, et al. Results of treatment of children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors with lomustine, cisplatin, and vincristine. *Cancer.* 1990;65(3):412–7. DOI:10.1002/1097-0142(19900201)65:3<412::aid-cnrcr2820650306>3.0.co;2-4
38. Friedman HS, Mahaley MS Jr, Schold SC Jr, et al. Efficacy of vincristine and cyclophosphamide in the therapy of recurrent medulloblastoma. *Neurosurgery.* 1986;18(3):335–40. DOI:10.1227/00006123-198603000-00014
39. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):511–7. DOI:10.1002/pbc.24006
40. Wang X, Dubuc AM, Ramaswamy V, et al. Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments. *Acta Neuropathol.* 2015;129(3):449–57. DOI:10.1007/s00401-015-1389-0
41. Morrissy AS, Cavalli FMG, Remke M, et al. Spatial heterogeneity in medulloblastoma. *Nat Genet.* 2017;49(5):780–8. DOI:10.1038/ng.3838
42. Morrissy AS, Garzia L, Shih DJH, et al. Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence. *Nature.* 2016;529(7586):351–7. DOI:10.1038/nature16478
43. Wu X, Northcott PA, Dubuc A, et al. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma. *Nature.* 2012;482(7386):529–33. DOI:10.1038/nature10825
44. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3720–8. DOI:10.1200/JCO.1999.17.12.3720
45. Gits HC, Anderson M, Stallard S, et al. Medulloblastoma therapy generates risk of a poorly-prognostic H3 wild-type subgroup of diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG Registry. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):67. DOI:10.1186/s40478-018-0570-9
46. Constine LS, Olch AJ, Jackson A, et al. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Assess Normal Tissue Radiation Dose-Volume-Response Relationships for Children With Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;S0360-3016(21)00129-2. DOI:10.1016/j.ijrobp.2020.10.040
47. Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol.* 2019;144(2):283–91. DOI:10.1007/s11060-019-03225-9
48. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1350–60. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.08.015
49. Paul S, Sesikeran BN, Patro KC, Bhattacharya K. Re-irradiation in central nervous system tumors. *J Curr Oncol.* 2018;1(1):40–2. DOI:10.4103/jco.jco_11_17
50. Baroni LV, Freytes C, Ponce NF, et al. Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2021;155(1):53–61. DOI:10.1007/s11060-021-03842-3
51. Tsang DS, Sarhan N, Ramaswamy V, et al. Re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma in Toronto, Canada: A 20-year experience. *J Neurooncol.* 2019;145(1):107–14. DOI:10.1007/s11060-019-03272-2
52. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2007;110(7):1542–50. DOI:10.1002/cncr.22961
53. Le Teuff G, Castaneda-Heredia A, Dufour C, et al. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(1):e28032. DOI:10.1002/pbc.28032
54. Grill J, Georger B, Gesner L, et al. 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. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1236–43. DOI:10.1093/neuonc/not097
55. Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):589–96. DOI:10.1007/s00381-012-2013-4
56. Slongo ML, Molena B, Brunati AM, et al. Functional VEGF and VEGF receptors are expressed in human medulloblastomas. *Neuro Oncol.* 2007;9(4):384–92. DOI:10.1215/15228517-2007-032
57. Fangusaro J, Gururangan S, Poussaint TY, et al. Bevacizumab (BVZ)- associated toxicities in children with recurrent central nervous system tumors treated with BVZ and irinotecan (CPT-11): a Pediatric Brain Tumor Consortium Study (PBTC-022). *Cancer.* 2013;119(23):4180–7. DOI:10.1002/cncr.28343
58. Alammari H, Nassani R, Alshehri MM, et al. Deficiency in the Treatment Description of mTOR Inhibitor Resistance in Medulloblastoma, a Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):464. DOI:10.3390/ijms23010464
59. Stempak D, Gammon J, Halton J, et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(11):720–8. DOI:10.1097/01.mph.0000243657.64056.c3
60. Sterba J, Valik D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Oncologie.* 2006;29(7):308–13. DOI:10.1159/000093474
61. Bahl A, Bakhshi S. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1617–22. DOI:10.1007/s12098-012-0759-z
62. Simsek C, Esin E, Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: a Systematic Review of the literature and Clinical Experience. *J Oncol.* 2019;5483791. DOI:10.1155/2019/5483791
63. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+ CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(5):641–8. DOI:10.1007/s00262-006-0225-8
64. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(6):423–36. DOI:10.1038/nrc1369
65. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):401–10. DOI:10.1038/nrc1093
66. Bowers DC, Aquino VM, Leavey PJ, et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(1):93–8. DOI:10.1002/pbc.10456
67. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(4):616–7. DOI:10.1002/pbc.22382
68. Yoshida S, Amano H, Hayashi I, et al. COX-2/VEGF-dependent facilitation of tumor-associated angiogenesis and tumor growth in vivo. *Lab Invest.* 2003;83(10):1385–94. DOI:10.1097/01.lab.0000090159.53224.b9
69. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(9):4082–5. DOI:10.1073/pnas.91.9.4082
70. Carcamo B, Francia G. Cyclic Metronomic Chemotherapy for Pediatric Tumors: Six Case Reports and a Review of the Literature. *J Clin Med.* 2022;11(10):2849. DOI:10.3390/jcm11102849
71. Vo KT, Karski EE, Nasholm NM, et al. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors. *Oncotarget.* 2017;8(14):23851–61. DOI:10.18632/oncotarget.12904
72. Slavic I, Peyrl A, Gojo J, et al. MBCL-43. Recurrent medulloblastoma – long-term survival with a “MEMMAT” based antiangiogenic approach. *Neuro-Oncology.* 2020;22(Suppl. 3):iii397.
73. Slavic I, Mayr L, Stepien N, et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5128. DOI:10.3390/cancers14205128
74. ChinnaSwamy G, Sankaran H, Bhat V, et al. DEV-19. The role of COMBAT (Combined Oral Metronomic Bioifferentiating Antiangiogenic Areatment) in high-risk and relapsed medulloblastoma: A single institution experience. *Neuro Oncol.* 2018;20(Suppl. S2):i48–9. DOI:10.1093/neuonc/noy059.094
75. Zapletalova D, Andre N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology.* 2012;82(5):249–60. DOI:10.1159/000336483
76. Qayed M, Cash T, Tighiouart M, et al. A phase I study of sirolimus in combination with metronomic therapy in children with recurrent and refractory solid/CNS tumors. *Journal of Clin Oncology.* 2015;33:15.
77. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JJH, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(3):297–303. DOI:10.1093/neuonc/nop031
78. Valteau-Couanet D, Filipini B, Benhamou E, et al. High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: High toxicity and lack of efficacy. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):939–45. DOI:10.1038/sj.bmt.1705162
79. Park JE, Kang J, Yoo KH, et al. 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. *J Korean Med Sci.* 2010;25(8):1160–6. DOI:10.3346/jkms.2010.25.8.1160

80. Pajtler KW, Tippelt S, Siegler N, et al. Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors. *J Neurooncol*. 2016;128(3):463-71. DOI:10.1007/s11060-016-2133-x
81. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):1-31. DOI:10.2165/00003088-200544010-00001
82. De Oca Delgado MM, Diaz BC, Zambrano JS, et al. The Comparative Treatment of Intraventricular Chemotherapy by Ommaya Reservoir vs Lumbar Puncture in Patients With Leptomeningeal Carcinomatosis. *Front Oncol*. 2018;8:509. DOI:10.3389/fonc.2018.00509
83. Pereira V, Torrejon J, Kariyawasam D, et al. Clinical and molecular analysis of smoothened inhibitors in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1):vdab097. DOI:10.1093/oaajnl/vdab097
84. Fouladi M, Park JR, Stewart CF, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: a Children's Oncology Group phase I consortium report. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3623-29. DOI:10.1200/JCO.2009.25.9119
85. Muscal JA, Thompson PA, Horton TM, et al. A phase I trial of vorinostat and bortezomib in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study (ADVL0916). *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):390-5. DOI:10.1002/pbc.24271
86. Diao S, Gu C, Zhang H, Yu C. Immune cell infiltration and cytokine secretion analysis reveal a non-inflammatory microenvironment of medulloblastoma. *Oncol Lett*. 2020;20(6):397. DOI:10.3892/ol.2020.12260
87. Pham CD, Mitchell DA. Know your neighbors: Different tumor microenvironments have implications in immunotherapeutic targeting strategies across MB subgroups. *Oncoimmunology*. 2016;5(11): e1144002. DOI:10.1080/2162402X.2016.1144002
88. Martin AM, Nirschl CJ, Polanczyk MJ, et al. PD-L1 expression in medulloblastoma: An evaluation by subgroup. *Oncotarget*. 2018;9(27):19177-91. DOI:10.18632/oncotarget.24951
89. Kramer K, Pandit-Taskar N, Humm JL, et al. A phase II study of radioimmunotherapy with intraventricular (131) I-3F8 for medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1):10.1002/pbc.26754. DOI:10.1002/pbc.26754
90. Meric-Bernstam F, Larkin J, Taberero J, Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet*. 2021;397(10278):1010-22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32598-8
91. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34:187-202. DOI:10.1111/j.2517-6161-1972.tb00899.x
92. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R. 2023. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. Accessed: 01.05.2023.
93. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. NY: Springer, 2000.
94. R. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2023. Available at: <https://www.R-project.org>. Accessed: 01.05.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023