



Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы)

А.С. Левашов^{✉1}, С.Р. Загидуллина¹, Т.Т. Валиев¹, А.М. Строганова¹, Д.А. Хоченков¹, В.А. Григоренко¹, Е.В. Михайлова¹, Е.В. Тюрина¹, М.В. Рыжова², С.К. Горелышев², Ш.У. Кадыров², В.Г. Поляков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

За последние 30 лет накоплен уникальный международный опыт лечения детей с медуллобластомой, особенно в возрастной группе старше 3 лет. В данной статье отражены эволюционные представления об одном из наиболее известных протоколов – SJMB (в версиях от 1996 г. – SJMB96, от 2003 г. – SJMB03, от 2012 г. – SJMB12). При этом установлены инновационные критерии стратификации пациентов в группы риска в соответствии с клиническими, терапевтическими, морфологическими и молекулярно-биологическими прогностическими факторами. Несмотря на накопленный опыт, остается необходимость дополнительного изучения взаимосвязи между возрастными группами и молекулярной биологией опухолевых клеток с целью последующей оптимизации программного лечения.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, протокол SJMB, группы стандартного и высокого риска, краниоспинальная лучевая терапия, высокодозная химиотерапия, молекулярно-биологические факторы, прогноз

Для цитирования: Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т., Строганова А.М., Хоченков Д.А., Григоренко В.А., Михайлова Е.В., Тюрина Е.В., Рыжова М.В., Горелышев С.К., Кадыров Ш.У., Поляков В.Г. Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы). Современная Онкология. 2023;25(3):385–390. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Левашов Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухоль головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5081-3964

Загидуллина Светлана Рустамовна – врач – детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6606-3106

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-1469-2365

Строганова Анна Михайловна – канд. мед. наук, зав. молекулярно-биологической лаб. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и ПАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7297-5240

Хоченков Дмитрий Александрович – канд. биол. наук, зав. лаб. биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5694-3492

Григоренко Василий Андреевич – врач-радиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2391-4142

Михайлова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. рентгенодиагностическим отд-нием Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7630-7496

Тюрина Елизавета Владимировна – врач – детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №4 (детей раннего возраста) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4019-5247

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7206-6365

Горелышев Сергей Кириллович – д-р мед. наук, зав. 1-м нейрохирургическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-1318-7823

[✉]Andrey S. Levashov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5081-3964

Svetlana R. Zagidullina – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6606-3106

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Anna M. Stroganova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7297-5240

Dmitry A. Khochenkov – Cand. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5694-3492

Vasily A. Grigorenko – radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2391-4142

Elena V. Mikhaylova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7630-7496

Elizaveta V. Tyurina – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4019-5247

Marina V. Ryzhova – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-7206-6365

Serhii K. Horielyshev – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-1318-7823

International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review)

Andrey S. Levashov^{✉1}, Svetlana R. Zagidullina¹, Timur T. Valiev¹, Anna M. Stroganova¹, Dmitry A. Khochenkov¹, Vasily A. Grigorenko¹, Elena V. Mikhaylova¹, Elizaveta V. Tyurina¹, Marina V. Ryzhova², Serhii K. Horielyshev², Shavkat U. Kadyrov², Vladimir G. Polyakov¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

During the last 30 years, unique international experience has been accumulated in the treatment of children with medulloblastoma, especially in the age group over 3 years. Evolutionary representations about one of the most well – known international protocols – SJMB (in versions since 1996 – SJMB96, since 2003 – SJMB03, since 2012 – SJMB12) are shown in this article. Innovative criteria for stratifying patients into risk groups were established according to clinical, therapeutic, morphological and molecular-biological prognostic factors. Despite the accumulated experience, it is necessary to continue studying the relationship between age groups and the molecular biology of tumor cells for the purpose of subsequent optimization of the treatment program.

Keywords: children, medulloblastoma, SJMB protocol, standard and high-risk groups, craniospinal irradiation, high dosed chemotherapy, molecular-biological factors, prognosis

For citation: Levashov AS, Zagidullina SR, Valiev TT, Stroganova AM, Khochenkov DA, Grigorenko VA, Mikhaylova EV, Tyurina EV, Ryzhova MV, Horielyshev SK, Kadyrov SU, Polyakov VG. International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):385–390. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437

В структуре опухолей центральной нервной системы (ЦНС) группа эмбриональных составляет 13,5% случаев у детей в возрасте от 0 до 14 лет, 4,5% – от 15 до 19 лет, из которых 64,3% случаев представлены медуллобластомой. Показатель первичной заболеваемости детей с медуллобластомой снижается с возрастом и составляет 0,53, 0,56, 0,33 и 0,16 случаев на 100 тыс. детей в год в группе от 0 до 4 лет, от 5 до 9, от 10 до 14 и от 15 до 19 лет соответственно [1–3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС (в пересмотре от 2021 г.) к группе эмбриональных отнесены медуллобластома, атипичская тератоид-рабдоидная опухоль, крибриформная нейроэпителиальная опухоль, эмбриональная опухоль с многослойными розетками, нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2*-сигнального пути, нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности с наличием внутренней тандемной дупликации гена *BCOR*, эмбриональные опухоли ЦНС из категории NOS (Not Otherwise Specified) и NEC (Not Elsewhere Classified). В данной классификации сохранены представления о морфологических вариантах медуллобластомы (классическом, десмопластическом/нодулярном, медуллобластоме с выраженной нодулярностью, крупноклеточном – анапластическом) и сделан основной акцент на молекулярно-биологические особенности опухоли. В соответствии с результатами международных исследований по изучению профиля экспрессии генов и статуса метилирования генома в опухолевых клетках дополнительно выделены 2 подтипа в молекулярной группе WNT, 4 подтипа молекулярной группы SHH и 8 подтипов в объединенной молекулярной группе не-WNT/не-SHH (в молекулярных группах 3 и 4). Кроме того, в группе SHH выделены 2 варианта опухоли в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *TP53* [4, 5].

За последние 30 лет накоплен уникальный международный опыт лечения детей с данным заболеванием, особенно в возрастной группе старше 3 лет. При проведении многочисленных исследований достигнуты достаточно высокие показатели 5-летней бессобытийной и общей выживаемости (БСВ и ОВ соответственно) пациентов в группе стандартного риска (с тотальным или практически тотальным удалением первичного опухолевого очага – R0-статусом – и отсутствием метастатического поражения), которые варьировали от 71 до 83% и от 84 до 87% соответственно (табл. 1) [6–15].

Среди пациентов в группе высокого риска (с наличием остаточной опухоли – R1-статусом и/или метастатического поражения) показатели 5-летней БСВ составили от 58 до 78%, а ОВ – от 70 до 78% (табл. 2) [7, 16–20].

В мультицентровое клиническое исследование SJMB96 (NCT00003211, A. Gajjar и соавт., St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США [7]) включены 134 пациента с медуллобластомой (*de novo*) в возрастной группе от 3 лет до 21 года, из которых 86 (64,2%) стратифицированы в группу стандартного риска, 48 (35,8%) пациентов – в группу высокого риска. R0-статус установлен во всех случаях в группе стандартного риска, в 41 (85%) случае – в группе высокого риска. У 42 (87,5%) пациентов в группе высокого риска выявлено наличие метастатического поражения. При этом изолированный M1-статус установлен в 9 (21,4%) случаях, M2-статус – в 6 (14,3%), M3-статус – в 27 (64,3%).

На I этапе всем пациентам проводилось оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения.

Особенность протокола SJMB96 – применение адьювантного программного лечения в соответствии с группой риска. В группе стандартного риска использовалась краниоспинальная лучевая терапия (или краниоспинальное облучение – КСО) в суммарной очаговой дозе (СОД) 23,4 Гр с последую-

Информация об авторах / Information about the authors

Кадыров Шавкат Умидович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5879-1333

Поляков Владимир Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8096-0874

Shavkat U. Kadyrov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-5879-1333

Vladimir G. Polyakov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8096-0874

щим облучением задней черепной ямки до СОД 36 Гр, зоны удаленного первичного очага опухолевого поражения – до СОД 55,8 Гр, при разовой очаговой дозе (РОД) – 1,8 Гр.

В группе высокого риска проведена рандомизация пациентов в зависимости от наличия или отсутствия 2 индукционных курсов монокимиотерапии с применением топотекана в средней курсовой дозе 5,5 мг/м² в Window-режиме. Краниоспинальный этап лучевой терапии (ЛТ) проводился в СОД 36 Гр при наличии М0-/М1-статуса, 39,6 Гр – при наличии М2-/М3-статуса, облучение зоны удаленного первичного очага опухолевого поражения – до СОД 55,8 Гр, области локализации метастатических очагов – до СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр.

В обеих группах риска этап консолидации предусматривал проведение 4 курсов полихимиотерапии: винкристин (1,5 мг/м², дни -4, +6), цисплатин (75 мг/м², день -4) в сочетании с высокодозным циклофосфамидом (2 г/м², дни -3, -2) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в каждом курсе (день 0). Продолжительность курса составляет 28 дней. Химиотерапевтический этап консолидации начинался через 6 нед после ЛТ. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполнены перед этапом ЛТ. При этом в результате процедуры афереза на курс терапии нужно было получить не менее 2×10⁶/кг CD34+ клеток.

Перед началом адъювантного лечения из 36 пациентов, которым проводилась терапия топотеканом, у 29 (80,5%) детей установлено наличие метастатического поражения, у 8 (22%) – наличие R1-статуса. В 5 (13,8%) случаях во время проведения индукционной химиотерапии установлено прогрессирование заболевания, в 14 (39%) случаях – полный или частичный ответ. Далее 31 пациенту продолжено программное лечение. В группе сравнения из 17 детей адъювантное лечение начиналось с ЛТ.

В группе стандартного риска показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 83 и 85% соответственно. Для 27 пациентов в группе высокого риска, у которых достигнуты полный и частичный ответы или стабилизация заболевания во время лечения с топотеканом, 5-летняя БСВ составила 70%, а у 17 пациентов без терапии топотеканом – 71% ($p=0,8$). В когорте пациентов с наличием метастатического варианта течения заболевания получена 5-летняя БСВ 66%. В группе высокого риска у пациентов с установленным R1-статусом и отсутствием метастатического поражения при медиане наблюдения 8,2 года прогрессирование или рецидивы заболевания не выявлены.

В исследовании SJMB96 оценка гистологического варианта опухоли выполнена у 116 (86,5%) пациентов. Классический гистологический вариант выявлен в 71 (61,2%) случае (45 – в группе стандартного риска, 26 – в группе высокого риска), десмопластический вариант – в 22 (18,9%) случаях (16 – в группе стандартного риска, 6 – в группе высокого риска), крупноклеточный – анапластический вариант – в 23 (19,9%) случаях (12 – в группе стандартного риска, 11 – в группе высокого риска).

Показатели 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами составили 84 и 77% соответственно. При наличии крупноклеточного – анапластического гистологического варианта опухоли 5-летняя БСВ оказалась значительно ниже и составила 57% ($p=0,04$). При этом в группе стандартного риска среди детей с крупноклеточным – анапластическим гистологическим вариантом опухоли рецидив заболевания выявлялся в 3,9 раза чаще, чем у пациентов с другими гистологическими подтипами.

Иммуногистохимическое исследование опухолевого материала с применением антител к белку β-катенину (CTNNB1) выполнено в 69 (51,5%) случаях. Молекулярная группа WNT установлена в 7 (8%) случаях в группе стандартного риска, в 3 (6%) – в группе высокого риска. Между тем ни у одного из 10 детей с молекулярным вариантом опухоли WNT не выявлено прогрессирования или рецидива заболевания в сравнении с контрольной группой (5-летняя БСВ 100 и 70% соответственно; $p=0,03$).

Таблица 1. Результаты международных исследований у детей с медуллобластомой в группе стандартного риска
Table 1. Results of international studies in standard-risk children with medulloblastoma

Программа	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %	Сроки проведения, годы
CCG POG 9961 [6] CCNU/CDDP/VCR (n=193) CPM/CDDP/VCR (n=186)	87 88 85	82 84 80	1996–2000
SJMB96 (n=86) [7]	85	83	1996–2001
HIT SIOP PNET 4 [8–10] HFRT (n=108) CFRT (n=110)	– –	83 79	2001–2006
Like-CCG 9892 (n=28) [11]	86	71	2001–2010
SJMB03 (n=227) [12, 13]	Н/д	83	2003–2013
COG ACNS0331 [14, 15] IFRT (n=227) PFRT (n=227)	84 85	82 80	2004–2015

Таблица 2. Результаты международных исследований у детей с медуллобластомой в группе высокого риска
Table 2. Results of international studies in children with medulloblastoma in the high-risk group

Программа	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %	Сроки проведения, годы
POG 9031 (M+ 48%) [16] CT1 (n=112) RT1 (n=112)	73 76	66 70	1990–1996
SJMB96 (M+ 88%) [7, 17] C Window-режимом (n=31) Без Window-режима (n=17)	70 – –	70 70 71	1996–2001
HIT 2000 (M+ 100%) [18] Группа 3 (n=20) Группа 4 (n=41)	74 59 81	62 50 65	2001–2007
PNET HR 5 (M+ 80%) [19] SHH (n=7) Группа 3 (n=17) Группа 4 (n=14)	– – – –	78 71 58 100	2001–2010
SJMB03 (n=103) (M+ 98%) [12, 13]	Н/д	58	2003–2013
COG ACNS 0332 (n=261) (M+ 72,4%) [20]	73	62	2007–2018

В структуре событий развитие локального рецидива заболевания в зоне первичного очага поражения установлено в 4 (3%) случаях (в 3 – в группе стандартного риска, в 1 – в группе высокого риска). Диссеминированный рецидив выявлен у 3 (2,2%) пациентов (у 1 – в группе стандартного риска, у 2 – в группе высокого риска), с поражением только других отделов головного или спинного мозга – у 19 (14,2%) пациентов (у 9 – в группе стандартного риска, у 10 – в группе высокого риска), с распространением за пределы ЦНС – у 1 (0,7%) пациента в группе высокого риска. Вторая опухоль (острый лимфобластный лейкоз) обнаружена только у 1 пациента.

Таким образом, при использовании данной программы терапии получен достаточно высокий показатель 5-летней БСВ в группе стандартного риска. Применение индукционной терапии топотеканом в Window-режиме перед началом ЛТ не привело к увеличению показателя 5-летней БСВ в группе высокого риска. Впервые установлено, что молекулярная группа опухоли WNT является фактором благоприятного прогноза заболевания [7, 17].

В 2021 г. представлены результаты III фазы международного риск-адаптированного клинического протокола SJMB03 (NCT01878617, A. Gajjar и соавт., St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США), в которое включены 330 пациентов с медуллобластомой (de novo) в возрастной группе от 3 лет до 21 года. В группу стандартного риска стратифицированы 227 (69%) пациентов, в группу высокого риска – 103 (31%) пациента. При этом в группе стандартного риска у всех больных установлен R0- и M0-статус, в группе высо-

кого риска R0-статус – у 88 (85,4%) пациентов, R1-статус – у 14 (13,6%), R_x-статус – у 1 (1%), метастатическое поражение (M+ -статус) – у 101 (98%), R1M0-статус – у 2 (2%). В группе высокого риска M1-статус выявлен в 17 (16,8%) случаях, M2-статус – в 28 (27,8%), M3-статус – в 56 (55,4%) случаях.

На I этапе всем пациентам проводилось оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения.

Адьювантная терапия начиналась с ЛТ, КСО в СОД 23,4 Гр – в группе стандартного риска, в СОД 36 Гр – при установлении M0-/M1-статуса, в СОД 39,6 Гр – при M2-/M3-статусе в группе высокого риска. Далее проводилась локальная ЛТ на зону удаленного первичного очага опухолевого поражения до СОД 55,8 Гр в группе стандартного риска, до СОД 55,8–59,4 Гр в группе высокого риска. Метастатические очаги размером больше 0,5 см облучались до СОД 50,4–59,4 Гр, РОД 1,8 Гр.

Спустя 6 нед после завершения ЛТ предполагалось проведение 4 курсов высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК: винкристин (1 мг/м², дни -4, +6), цисплатин (75 мг/м², день -4), циклофосфамид (2 г/м², дни -3, -2), ауто-ТГСК (день 0). Продолжительность курса составляла 28 дней. Мобилизация и сбор ауто-ТГСК выполнены перед этапом ЛТ.

В рамках данного исследования проведено изучение морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток и оценена их прогностическая значимость. У 305 (93%) пациентов выполнено молекулярно-генетическое исследование ДНК опухолевых клеток методом оценки профиля метилирования (с применением технологии illumina Infinium human methylation 450/850K BeadChip), у 293 (89%) – методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing), в том числе у 145 (44%) пациентов определяли наличие или отсутствие герминальных мутаций.

При морфологической диагностике классический гистологический вариант опухоли установлен в 249 (75,4%) случаях, десмопластический вариант – в 27 (8,2%), крупноклеточный – анапластический вариант – в 52 (15,7%) случаях. Наличие молекулярной группы опухоли WNT зарегистрировано у 53 (17,4%) пациентов, SHN – у 48 (15,7%), группы 3 – у 65 (21,3%), группы 4 – у 139 (45,6%). В группы стандартного и высокого риска стратифицированы 46 и 7 пациентов с наличием молекулярного варианта опухоли WNT, 40 и 8 – SHN, 33 и 32 – молекулярной группы 3, 87 и 52 – молекулярной группы 4.

Классический гистологический вариант опухоли в 124 (50%) случаях обнаружен в сочетании с молекулярной группой 4, десмопластический вариант – в 26 (9,6,3%) случаях в комбинации с молекулярной группой опухоли SHN, крупноклеточный – анапластический вариант – в 24 (46,2%) случаях при молекулярной группе 3.

При этом наличие метастатического варианта медуллобластомы установлено в 52 (37,4%) случаях молекулярной группы 4, в 31 (47,6%) случае – молекулярной группы 3. Наиболее часто M1- и M2-статус зарегистрированы при молекулярной группе 4 – 11 (64,7%) и 16 (57%) случаев соответственно, M3-статус – при молекулярных группах 3 и 4 – 22 (39,3%) и 25 (44,6%) случаев соответственно.

Наиболее частые генетические изменения выявлены в генах *CTNNB1* (96%), *DDX3X* (37%), *SMARCA4* (24%), *CREBBP* (12%), *TP53* (8%), *APC* (4%) при наличии молекулярной группы опухоли WNT, в генах *PTCH1* (38%), *TP53* (21%), *DDX3X* (19%), *SUFU* (4%), *N-MYC* (17%) – в SHN – молекулярной группе опухоли, в генах *SMARCA4* (15%), *KBTBD4* (5%) – в группе 3, в генах *KDM6A* (8%), *TBR1* (7%) – в группе 4. Важно отметить, что установленные мутации в генах *PTCH1* и *SUFU* носили исключительно соматический характер, в гене *TP53* в случаях молекулярной группы опухоли WNT – соматический, герминальный – только в единичных наблюдениях при SHN-варианте. Кроме того, в опухоли SHN – молекулярной группы в 7 (14,6%) случаях обнаружены мутации в гене *ELP1*, из которых 5 – герминального характера (у пациентов с синдромом семейной дизавтономии). В соответствии с результатами исследования S. Waszak и соавт. наличие мутации в гене *ELP1* (OMIM: 603722) выявлено в клетках

медуллобластомы исключительно SHN-подтипа и связано с биаллельной инактивацией гена *ELP1* вследствие делеции длинного плеча хромосомы 9 (9q) [12, 13, 21–23].

Характерные хромосомные нарушения установлены в молекулярных группах медуллобластомы: моносомия хромосомы 6 (89%) – в молекулярной группе опухоли WNT, делеции 9q (53%), 17p (26%), 10q (21%) – в молекулярной группе опухоли SHN, изохромосома 17q (27%), делеции 16q (43%), 10q (33%), амплификация 17q (37%) – в группе 3, изохромосома 17q (55%), делеции 8 (39%), 11 (14%) хромосом, дупликации 7 (31%), 18 (20%) хромосом, амплификация 17q (73%) – в группе 4. Наличие амплификации гена *C-MYC* в опухолевых клетках обнаружено в 15% случаев при выявлении молекулярной группы 3, амплификации гена *N-MYC* – в 6 и 7% случаев соответственно – в молекулярных группах 3 и 4.

При исследовании опухолевого материала методом анализа метилирования ДНК выделены опухоли с 3 подтипами молекулярной группы SHN: SHN α – в 32 (66,7%) случаях, SHN β – в 4 (8,3%), SHN δ – в 12 (25%). При этом в опухоли с наличием подтипа SHN α в 67% случаев выявлены мутации в генах *PTCH1*, *ELP1*, *TP53*, *N-MYC*, *GLI2* и хромосомные aberrации в виде изохромосомы 9, делеции 10q, 17p. Среди опухолевых образцов с установленными молекулярными группами 3 и 4 определены 8 подтипов опухоли: подтип I – в 13 (6,4%) случаях, II – в 28 (13,8%), III – в 18 (8,8%), IV – в 8 (3,9%), V – в 19 (9,3%), VI – в 17 (8,3%), VII – в 50 (24,5%), VIII – в 51 (25%) случае. Молекулярно-биологические особенности подтипов медуллобластомы связаны с наличием специфических амплификаций и мутаций: амплификации гена *OTX2* в клетках опухоли I подтипа, амплификации гена *C-MYC* – в опухоли II подтипа, мутации в гене *SMARCA4* – в опухоли I и II подтипов, амплификации гена *N-MYC* – в опухоли V и VI подтипов, мутаций в генах *KDM6A*, *ZMYM3*, *KMT2C*, *TBR1* – в опухоли VIII подтипа.

Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и ОВ составили 75 и 82% соответственно для всей когорты, при этом показатель 5-летней ВБП 83% для группы стандартного риска, 58% – для группы высокого риска. Показатели 5-летней ВБП в группах стандартного и высокого риска достигли 100% при наличии молекулярной группы опухоли WNT, 77 и 25% соответственно – при наличии молекулярной группы опухоли SHN, 66 и 40% соответственно – при наличии группы 3, 87 и 68% соответственно – при наличии группы 4.

Достоверно более высокий показатель 5-летней ВБП установлен у пациентов с десмопластическим гистологическим вариантом опухоли – 92%, более низкий показатель – при наличии крупноклеточного – анапластического – варианта – 51%. При выявлении классического гистологического варианта опухоли показатель 5-летней ВБП составил 78% ($p < 0,0001$).

В случаях молекулярной группы опухоли SHN определены новые критерии стратификации в группу высокого риска (в дополнение к наличию метастатического поражения): крупноклеточный – анапластический гистологический вариант опухоли, мутации в гене *TP53*, амплификации генов *N-MYC* и *GLI2*, делеция 17p в опухолевых клетках. Наличие данных маркеров приводило к значительному снижению показателя 3-летней ВБП (100% при их отсутствии и 48% – при их наличии; $p < 0,0001$).

В случаях выявления принадлежности опухоли к молекулярным группам 3 и 4 установлены дополнительные критерии стратификации в группу низкого риска (VII подтип с M0-статусом), высокого риска (M+ -статус, амплификация гена *C-MYC*, III подтип опухоли), промежуточного риска (с отсутствием критериев низкого и высокого риска). При этом показатели 3-летней ВБП составили 97, 60 и 90% соответственно ($p < 0,0001$). Наиболее низкий показатель 5-летней ВБП получен у пациентов с наличием III подтипа опухоли – 33,3%, высокий – среди пациентов с наличием VII подтипа – 92% ($p < 0,0001$). Прогностической значимости наличия в опухолевых клетках амплификации гена *N-MYC* не отмечено. Однако важно обозначить, что в рамках дан-

ной работы не представлены результаты анализа показателей ВВП пациентов с установленными молекулярными группами 3 и 4 в сочетании с наличием метастатического варианта опухоли и изохромосомой 17q в опухолевых клетках.

Рецидивы заболевания диагностированы в 14 (29%) случаях с наличием молекулярной группы опухоли SHN (в 6 – локальный рецидив, в 7 – диссеминированный, в 1 – комбинированный), в 26 (40%) случаях – при наличии молекулярной группы 3 (в 4 – локальный, в 21 – диссеминированный, в 1 – комбинированный, в 3 – за пределами ЦНС), в 24 (17%) случаях при наличии молекулярной группы 4 (в 3 – локальный, в 20 – диссеминированный, в 1 – комбинированный).

Развитие вторых опухолей зарегистрировано у 4 пациентов при выявлении молекулярной группы WNT (у 1 пациента с наличием герминальной мутации в гене APC), у 1 пациента – с молекулярной группой SHN (с глиомой высокой степени злокачественности при наличии синдрома Ли-Фраумени), у 3 пациентов – при наличии молекулярной группы 4 (с менингиомой, эстезионейробластомой и глиомой высокой степени злокачественности).

Наиболее поздние события фиксируются при наличии классического гистологического варианта ($p < 0,0001$), молекулярной группы опухоли WNT у пациентов стандартного риска ($p = 0,65$). Наиболее ранние события установлены у пациентов с опухолью молекулярной группы SHN ($p = 0,001$) и молекулярной группы 3 ($p = 0,024$) при наличии критериев высокого риска.

Таким образом, III фаза исследования SJMB03 выполнена на большой когорте пациентов с применением риск-адаптированного подхода к определению дозо- и волюметрических параметров ЛТ. При этом установлены морфологические и молекулярно-биологические прогностические факторы, определены новые критерии стратификации пациентов в группы риска [12, 13].

Учитывая результаты исследований SJMB96, CCGPOG 9961, POG 9031, промежуточные результаты исследований SJMB03, HIT 2000, PNET HR5, PBTC025, с 2012 г. по настоящее время проводится программа терапии SJMB12 [6, 7, 12, 13, 16, 18, 19, 24, 25].

В соответствии с протоколом SJMB12 (NCT01878617, St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США) предусмотрена стратификация пациентов в группы риска с учетом молекулярной группы опухоли, морфологического варианта, наличия или отсутствия R1-статуса, метастатического поражения, амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, моносомии хромосомы 6 в опухолевых клетках.

Отличительными особенностями данного протокола являются:

1) в группе низкого риска (с R0M0-статусом, молекулярным подтипом опухоли WNT, классическим гистологическим вариантом и наличием моносомии хромосомы 6) – редукция дозы КСО до СОД 15 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 51 Гр, курсовой дозы циклофосфида до 3 г/м^2 (суммарно предусмотрено 4 курса терапии без ауто-ТГСК);

2) в группе с атипичным вариантом молекулярного подтипа опухоли WNT (с R0M0-статусом, крупноклеточным – анапластическим вариантом, без моносомии хромосомы 6), в стандартной группе риска с SHN- (с R0M0-статусом), молекулярными подтипами опухоли не-WNT/не-SHN (с R0M0-статусом, без крупноклеточного – анапластического варианта) – проведение стандартных доз ЛТ (КСО до СОД 23,4 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр), редукция курсовой дозы циклофосфида – до 3 г/м^2 (суммарно предусмотрено проведение 4 курсов терапии без ауто-ТГСК);

3) в группе высокого риска с молекулярным подтипом опухоли WNT или SHN (с M1–M4 статусом и/или R1 статусом и/или с наличием в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*) предусмотрены проведение КСО в СОД 36–39,6 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления пер-

вичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр, редукция курсовой дозы циклофосфида до 3 г/м^2 (суммарно предусмотрено проведение 4 курсов терапии без ауто-ТГСК);

4) в группе промежуточного риска с молекулярным подтипом опухоли не-WNT/не-SHN (с R0M0-статусом, с крупноклеточным – анапластическим вариантом и/или наличием в опухолевых клетках увеличения количества копий генов *C-MYC*, *N-MYC*) – проведение стандартных доз ЛТ (КСО до СОД 23,4 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр), в группе высокого риска (с M1–/M4-статусом и/или с R1-статусом и/или наличием в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*) – КСО в СОД 36–39,6 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр, далее в обеих группах риска – 7 курсов химиотерапии в следующей последовательности: ААВААВВ (А: винкристин 1 мг/м^2 , дни +1, +8; цисплатин 75 мг/м^2 , день +1; циклофосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$, дни +1, +2; В: пеметрексед 600 мг/м^2 , дни +1, +15; гемцитабин 1250 мг/м^2 , дни +1, +15);

5) в группе поддерживающей терапии SMO-ингибитором висмодегибом у пациентов с SHN – молекулярным подтипом опухоли [25].

Кроме всего сказанного, интересно отметить, что с 2008 по 2016 г. проведено межцентровое исследование like-SJMB03 при участии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», целью которого было оценить потенциальную возможность редукции дозы КСО и локального этапа ЛТ у пациентов в группах стандартного и высокого риска, выявить клинические, морфологические и молекулярно-биологические факторы, определяющие прогноз заболевания. Результаты данного исследования будут опубликованы в следующем номере журнала.

Обсуждение

Опираясь на опыт проведения первого протокола SJMB96, из программы SJMB03 в группе высокого риска были исключены 2 индукционных курса химиотерапии с применением топотекана в монорежиме и для всех пациентов редуцирована разовая доза винкристина с $1,5$ до 1 мг/м^2 . Критерии стратификации на группы риска в обеих программах идентичны. Достоверно значимой разницы в показателях 5-летней БСВ, ВВП и ОВ не отмечено.

В рамках исследования SJMB03 проведен детальный анализ молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток. Сделан существенный акцент на поиск герминальных мутаций. Впервые установлена взаимосвязь между наличием герминальной мутации в гене *ELP1* и молекулярной группой опухоли SHN. В случаях молекулярной группы опухоли SHN установлены следующие критерии стратификации в группу высокого риска (в дополнение к наличию метастатического поражения): крупноклеточный – анапластический гистологический вариант опухоли, мутации в гене *TP53*, амплификации генов *N-MYC* и *GLI2*, делеция 17p в опухолевых клетках. При выявлении молекулярных групп 3 и 4 установлены критерии стратификации пациентов в группу низкого риска (VII подтип с M0-статусом), высокого риска (M+ статус, амплификация гена *C-MYC*, III подтип опухоли), промежуточного риска (с отсутствием критериев низкого и высокого риска). Однако в публикациях А. Gajjar и соавт. и R. Kumar и соавт. не отражено соотношение между возрастом пациентов и молекулярной биологией опухоли [12, 13].

Учитывая результаты предшествующих программ терапии SJMB, данные других исследовательских групп, в соответствии с протоколом SJMB12 предусмотрена стратификация пациентов в группы риска с учетом молекулярного подтипа опухоли, морфологического варианта, наличия или отсутствия R1-статуса, метастатического поражения, амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, моносомии хромосомы 6 в опухолевых клетках.

Заключение

В настоящей работе детально отражена эволюция представлений об одном из наиболее известных протоколов лечения детей с медуллобластомой SJMB в возрастной группе старше 3 лет. Установлены новые критерии стратификации пациентов в группы риска в соответствии с клиническими, терапевтическими, морфологическими и молекулярно-биологическими прогностическими факторами. Особенно важным аспектом является необходимость дополнительно изучения взаимосвязи между возрастными группами и молекулярной биологией опухолевых клеток, что в конечном итоге может привести к созданию программы терапии с оптимальным профилем эффективности и токсичности.

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. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981-98. DOI:10.1016/j.ncl.2016.06.014
- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(Suppl. 5):v1-v75. DOI:10.1093/neuonc/now207
- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(Suppl. 4):iv1-iv86. DOI:10.1093/neuonc/now131
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. DOI:10.1093/neuonc/naab106
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III Study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4202-8. DOI:10.1200/JCO.2006.06.4980
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): Long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):813-20. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70867-1
- Clifford SC, Laninger B, Schwalbe EC, et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP PNET4 clinical trial. *Oncotarget.* 2015;6(36):38827-39. DOI:10.18632/oncotarget.5149
- Kennedy C, Bull K, Chevignard M, et al. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(2):292-300. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.09.046
- Laninger B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3187-93. DOI:10.1200/JCO.2011.39.8719
- Minturn JE, Mochizuki AY, Partap S, et al. A pilot study of low-dose craniospinal irradiation in patients with newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Front Oncol.* 2021;11:744739. DOI:10.3389/fonc.2021.744739
- Gajjar A, Robinson GW, Smith KS, et al. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk – adapted therapy: Results of an International phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol.* 2021;39(7):822-35. DOI:10.1200/JCO.20.01372
- 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
- Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, et al. Children's Oncology Group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2685-97. DOI:10.1200/JCO.20.02730
- Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, et al. Results of COG ACNS0331: A phase III trial of Involved-Field Radiotherapy (IFRT) and Low Dose Craniospinal Irradiation (LD-CS) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Int J Rad Oncol.* 2016;96(5):937-8. DOI:10.1016/j.ijrobp.2016.09.046
- Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma: A pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2936-41. DOI:10.1200/JCO.2012.43.9984
- Stewart CF, Iacono LC, Chintagumpala M, et al. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3357-65. DOI:10.1200/JCO.2004.10.103
- von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, et al. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4151-60. DOI:10.1200/JCO.2016.67.2428
- Dufour C, Foulon S, Geoffroy A, et al. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high risk medulloblastoma treated in the French prospective trial PNET HR+5. *Neuro Oncol.* 2021;23(7):1163-72. DOI:10.1093/neuonc/naaa301
- Leary SES, Packer RJ, Li Y, et al. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high – risk medulloblastoma: A randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1313-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.2224
- Rubin BY, Anderson SL. IKBKAP/ELP1 gene mutations: Mechanisms of familial dysautonomia and gene-targeting therapies. *Appl Clin Genet.* 2017;10:95-103. DOI:10.2147/TACG.S129638
- Waszak SM, Robinson GW, Guden BL, et al. Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Nature.* 2020;580(7803):396-401. DOI:10.1038/s41586-020-2164-5
- Tauziède-Espariat A, Guerrini-Rousseau L, Perrier A, et al. Immunohistochemistry as a tool to identify ELP1 associated medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2022;143(4):523-5. DOI:10.1007/s00401-022-02409-4
- Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog–subgroup medulloblastoma: Results from phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2646-54. DOI:10.1200/JCO.2014.60.1591
- Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):11. DOI:10.1038/s41572-019-0063-6.

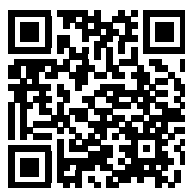
Статья поступила в редакцию /

The article received: 01.02.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU