

# Прогностическое значение молекулярно-генетических и клинических характеристик медуллобластом группы SHH

Л.И. Папуша<sup>1</sup>, А.Е. Друй<sup>1</sup>, Л.А. Ясько<sup>1</sup>, Ж.С. Супик<sup>1</sup>, Л.В. Земцова<sup>1</sup>, А.П. Эктова<sup>1</sup>,  
Д.М. Коновалов<sup>1</sup>, К.А. Воронин<sup>1</sup>, А.А. Меришавян<sup>1</sup>, И.Д. Бородин<sup>1</sup>, А.П. Шапочник<sup>2</sup>,  
М.Б. Белогурова<sup>3</sup>, В.Б. Махонин<sup>4</sup>, А.Н. Зайчиков<sup>5</sup>, Г.Р. Шарাপова<sup>6</sup>, Ю.А. Нестерова<sup>7</sup>,  
Е.М. Тарасова<sup>8</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, А.И. Карачунский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

<sup>5</sup> ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1», Екатеринбург

<sup>6</sup> БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

<sup>7</sup> ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>8</sup> Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Медуллобластомы группы SHH – гетерогенные опухоли, которые отличаются по своим молекулярно-генетическим характеристикам и прогнозу заболевания. Цель исследования: анализ клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза у пациентов с медуллобластомой группы SHH. В ретроспективно-проспективное исследование включили 28 пациентов (20 мальчиков и 8 девочек) с медуллобластомой группы SHH, в том числе 15 детей младше 3 лет и 13 – старше 3 лет. Проведены оценка экспрессии генов методом *Nanostring* и иммуногистохимический анализ. Поиск мутаций в гене *TP53* был выполнен методом секвенирования по Сэнгеру. Проанализированы клинические и молекулярно-генетические факторы прогноза заболевания. У всех пациентов с мутацией в гене *TP53* ( $n = 3$ ) прогноз был неблагоприятным. У детей старшего возраста ( $\geq 3$  лет) отмечено большее количество неблагоприятных событий по сравнению с детьми младше 3 лет: бессобытийная выживаемость составила  $49,2 \pm 31,3\%$  и  $78,8 \pm 13,9\%$  соответственно. Рецидивы выявлены у 7 (25%) пациентов, при этом у детей младшего возраста в большинстве случаев противорецидивная терапия оказалась эффективной. Мутации в гене *TP53* определяют плохой прогноз в группе SHH. Необходим поиск дополнительных молекулярно-генетических факторов прогноза для дальнейшей оптимизации терапии.

**Ключевые слова:** медуллобластома, группа SHH, прогноз, *TP53*, возраст

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 43–49.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-43-49

## Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна,  
канд. мед. наук, врач-онколог боксированного отделения гематологии/онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru

© 2018 by NMRC PHOI

## Correspondence:

Lyudmila I. Papusha, MD, PhD,  
Oncologist, Department of pediatric hematology, oncology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru

## Prognostic value of molecular, genetic and clinical characteristics of SHH group medulloblastoma

L.I. Papusha<sup>1</sup>, A.E. Druy<sup>1</sup>, L.A. Yasko<sup>1</sup>, Z.S. Supik<sup>1</sup>, L.V. Zemtsova<sup>1</sup>, A.P. Ektova<sup>1</sup>, D.M. Kononov<sup>1</sup>, K.A. Voronin<sup>1</sup>,  
A.A. Merishavyan<sup>1</sup>, I.D. Borodina<sup>1</sup>, A.P. Shapochnik<sup>2</sup>, M.B. Belogurova<sup>3</sup>, V.B. Makhonin<sup>4</sup>, A.N. Zaychikov<sup>5</sup>,  
G.R. Sharapova<sup>6</sup>, Y.A. Nesterova<sup>7</sup>, E.M. Tarasova<sup>8</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>, A.I. Karachunsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

<sup>4</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Ufa

<sup>5</sup> Regional Children's Clinical Hospital No 1, Ekaterinburg

<sup>6</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Nizhnevartovsk

<sup>7</sup> St. Luke's Clinical Research Center for children, Moscow

<sup>8</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

SHH group of medulloblastoma is a heterogeneous tumor cohort. The neoplasms differ by biological characteristics as well as clinical features and prognosis of the disease. Purpose of the study is the analysis of clinical, molecular and genetic features for prognosis defining in patients with SHH group medulloblastoma. 28 patients with SHH group medulloblastomas were included in the study. The MB molecular group verification was performed in parallel by *Nanostring* gene expression profiling and immunohistochemical assessment of tumor samples. The detection of *TP53* gene mutations was carried out with Sanger sequencing. The prognostic impact of the clinical, molecular and genetic factors of the disease was analyzed by calculating 5-years event-free survival (EFS). The median of follow up time achieved 38.9 months. All patients harboring the *TP53* mutation ( $n = 3$ ) had dismal outcome (two patients died from the progression of the disease, one patient has secondary tumor). Children from older age group ( $> 3$  years) had more adverse events comparing to younger children ( $< 3$  years): EFS  $49.2 \pm 31.3\%$

vs.  $78.8 \pm 13.9\%$ . The relapse of the disease occurred in 7 patients (25%). Notably, that in younger children the second line treatment was effective. The presence of *TP53* mutations as well as age above 3 years are associated with poor prognosis in SHH group medulloblastomas. The novel molecular and genetics markers are needed for precise prognosis defining.

**Key words:** medulloblastoma, SHH group, prognosis, *TP53* gene, age

Papusha L.I., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 43–49.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-43-49

**К**лассификация медуллобластом (МБ) на молекулярно-генетические группы – WNT, SHH, группа 3 и группа 4 – стандарт диагностики данного вида опухоли. Принципиальные биологические и клинические различия этих групп многократно описаны в мировой и отечественной литературе и нашли отражение в современной классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1–5]. Впервые их удалось выявить благодаря методике анализа экспрессии генов, варианты которой до сих пор используют в клинической практике (*micro array*, *Nanostring*). Позднее было показано, что полногеномный анализ метилирования ДНК позволяет классифицировать медуллобластомы на молекулярные группы, а также проводить дифференциальную диагностику других первичных опухолевых поражений ЦНС [6–8].

Медуллобластомы группы SHH составляют 30% общего числа опухолей данного вида и характеризуются гиперактивацией сигнального пути *sonic hedgehog* (SHH) [9]. Этот внутриклеточный каскад служит для тонкой регуляции сложных биологических процессов: развитие конечностей, морфогенез лица, развитие волосяного покрова тела, контроль двусторонней симметрии тела в онтогенезе и дифференцировке нейронов. В норме он активируется при связывании лиганда SHH с трансмембранным рецептором PTCH1. Степень активации сигнального пути зависит от концентрации лиганда во внеклеточном пространстве. Комплекс SHH-PTCH1 ингибирует мембранно-ассоциированный белок SMO, вне активации блокирующий транскрипционные факторы семейства GLI, специфический антагонист которых – белок SUFU. Мутации в компонентах сигнального пути SHH приводят к его активации вне связи лиганда с рецептором – это ключевое событие молекулярного патогенеза опухоли. Они имеют значение в определении риска у пациентов с данным типом медуллобластомы.

Большинство медуллобластом группы SHH локализуется латерально в гемисферах мозжечка, что подтверждает гипотезу о происхождении опухоли из клеток-предшественников гранулярного слоя коры мозжечка [10–11]. Они встречаются в различных возрастных группах, но преимущественно у детей младшего возраста и взрослых пациентов. У 20% больных

на момент инициальной диагностики определяется метастатическое распространение опухоли.

В зависимости от наличия нуклеотидных замен в гене *TP53* выделяют два типа опухолей группы SHH, что нашло отражение в классификации ВОЗ 2016 года. Мутации в гене *TP53* встречаются в 20–30% случаев и сопровождаются амплификацией генов *MYCN* или *GLI2*. Для этих опухолей характерны анапластическая морфология, метастатическое распространение и плохой прогноз [12–13].

Современная стратификация пациентов с медуллобластомой старше 3 лет на группы риска для группы SHH предполагает выделение группы стандартного риска (отсутствие метастазов, амплификации *MYCN* и мутаций в гене *TP53*); группы высокого риска (наличие амплификации *MYCN* или метастазов) и группы сверхвысокого риска (наличие мутации в гене *TP53*) [14].

У детей младшего возраста (< 3 лет) до недавнего времени стратификация на группы риска осуществлялась в зависимости от гистологического варианта опухоли. Пациенты с десмопластической и нодулярной МБ были стратифицированы в группу благоприятного прогноза независимо от наличия метастазов [15–18]. Однако попытки дальнейшей деэскалации терапии у данных пациентов не увенчались успехом. Так, исследование ACNS-1221, в котором детям с десмопластическим строением опухоли в возрасте до 4 лет проводили химиотерапию в режиме SKK без интравентрикулярного введения метотрексата, было закрыто в связи с высоким процентом рецидивов [19]. Неудовлетворительными оказались и результаты протокола исследования SJYC07, в котором детям с десмопластической МБ и МБ с экстенсивной нодулярностью и отсутствием метастазов в возрасте менее 3 лет проводили химиотерапию со сниженной интенсивностью без интравентрикулярного введения метотрексата. В этом исследовании у 9 из 23 пациентов произошли ранние рецидивы (медиана – 9,3 мес. после начала терапии), при этом значительная часть пациентов развила генерализованную прогрессию [20].

Группа *P. Northcott* продемонстрировала гетерогенность внутри подгруппы SHH младшего возраста. С помощью полногеномного анализа метилирования ДНК были выделены два подтипа SHH: SHH-I и SHH-II, значимо различающиеся по мутационному

профилю и прогнозу заболевания. Для прогностически неблагоприятного подтипа SHN-I характерно наличие мутации в гене *SUFU* [21].

Данное исследование проведено с целью изучения молекулярно-генетических и клинических факторов, влияющих на прогноз заболевания у пациентов с медуллобластомой группы SHN.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективно-проспективное исследование включены 134 пациента; у 34 из них верифицирована медуллобластома группы SHN. У большинства пациентов диагноз был выставлен в период с апреля 2013 по июль 2016 года.

Молекулярно-генетическая группа SHN во всех случаях была определена двумя независимыми методами. На первом этапе осуществлялся анализ экспрессии 26 генов методом Nanostring по технологии, предложенной *P. Northcott, et al.* (2012) с модификациями. Иерархическая кластеризация образцов на основании нормализованной величины экспрессии анализируемых генов позволяла однозначно идентифицировать опухоли как принадлежащие к молекулярной группе SHN [22].

Иммуногистохимический анализ был выполнен с антителами к YAP-1, *beta-catenin*, p75 (NGFR) и *otx2*. У всех пациентов, включенных в исследование, подтверждено наличие МБ группы SHN – выявлена очаговая экспрессия YAP-1 и p75 (NGFR), отрицательная экспрессия *otx2*, а локус экспрессии *beta-catenin* был цитоплазматическим.

Выявление амплификации генов *MYC* и *MYCN* проводили методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH); исследование нуклеотидных замен в гене *TP53* – методом секвенирования по Сэнгеру.

Оценка выживаемости выполнена методом Каплана–Майера; при расчетах использовали программное обеспечение R, версия 3.4.1.

В анализ выживаемости были включены 28 из 34 пациентов. Трое больных в данный момент находятся на различных этапах терапии; один потерян из-под наблюдения до окончания программы лечения; два пациента исключены из анализа – у одного из них опухоль была диагностирована в возрасте 41 года, он получал непрограммную терапию; у другого медуллобластома выявлена в контексте неуточненного синдрома предрасположенности к злокачественным опухолям (в составе первично множественной опухоли головного мозга в сочетании с колоректальной аденокарциномой).

Из 28 пациентов, включенных в анализ, 14 получали терапию в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева);

Таблица 1

### Клинические характеристики пациентов

Показатель		n = 28 (%)
Возраст	до 3 лет	15 (54)
	3 года и старше	13 (46)
Пол	мужской	20 (71)
	женский	8 (29)
М-стадия	M0	14 (50)
	M1	3 (11)
	M2	2 (7)
	M3	4 (14)
	Mx	5 (18)
R-стадия	R+	13 (46)
	R0	11 (40)
	Rx	4 (14)
Только ХТ	SKK + и/в mtx	12 (63)
	SKK – и/в mtx	5 (26)
	интенсивная индукция	2 (11)
ЛТ + ХТ	да	9 (32)
Доза ЛТ	23,4	2 (22)
	36	5 (56)
	40	1 (11)
	нет данных	1 (11)
Рецидив	да	7 (25)

14 – в других клиниках. Средний возраст пациентов – 3,6 года. Медиана времени наблюдения – 38,9 мес. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

У 15 из 28 пациентов опухоль была локализована в гемисферах мозжечка. Метастатическое распространение опухоли достоверно выявлено у 9 (32%) пациентов. У 5 пациентов с МБ с экстенсивной нодулярностью М-стадия не определена в связи с невозможностью проведения люмбальной пункции из-за больших размеров опухоли и угрозы вклинения ствола мозга. Кроме того, этим пациентам провели только частичную резекцию первичного очага, поскольку известно, что МБ с экстенсивной нодулярностью имеют хороший ответ на химиотерапию, а попытка проведения радикальной операции может повышать риск развития осложнений. У 4 пациентов наличие остаточной опухоли достоверно не определено, поскольку послеоперационная МРТ головного мозга осуществлялась в неадекватные сроки (после 72 ч).

После операции всем пациентам проводили терапию по различным версиям протокола HIT.

Большинству детей младшего возраста независимо от наличия метастазов проводили только химиотерапию в режиме SKK, предусматривающем как системное, так и интравентрикулярное введение метотрексата. Однако в нашей когорте 4 пациента получили интратекальное введение метотрексата, а один – только системное введение. Двум пациентам с М+ стадией была проведена интенсивная индукция по протоколу HIT.

Пациентам старшего возраста стандартной группы риска проводили лучевую терапию: КСО в дозе 23,4 Гр с бустом на область задней черепной ямки (ЗЧЯ) с последующей поддерживающей химиотерапией; а пациентам группы высокого риска – КСО в дозе 36,0 Гр с бустом на ЗЧЯ и метастазы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая 5-летняя выживаемость для всей когорты пациентов составила  $85,2 \pm 8,4\%$  (рисунки 1). Всего на момент проведения анализа живы 22 пациента. За весь период наблюдения произошло 6 смертей: 4 – в первые 1,5 года, еще две – спустя 7,5 года

наблюдения. Бессобытийная 5-летняя выживаемость составляет  $61,0 \pm 18,6\%$  (рисунки 2).

Неблагоприятные события преобладали в группе пациентов старше 3 лет ( $n = 13$ ): 6 рецидивов, две вторичные опухоли и в одном случае – рефрактерное течение болезни. Бессобытийная выживаемость –  $49,2 \pm 31,3\%$  (4,5 года). В то же время в группе детей в возрасте до 3 лет ( $n = 15$ ) были зарегистрированы три события: один рецидив, одно рефрактерное течение (у пациента с синдромом Ли–Фраумени) и одна токсическая смерть. Бессобытийная выживаемость –  $78,8 \pm 13,9\%$  (4,5 года) (рисунки 3). Медиана времени наблюдения в группе детей в возрасте до 3 лет – 2 года, а в группе старше 3 лет – 4 года, что не позволяет адекватно сравнивать выживаемость этих групп, требуется дальнейшее наблюдение (таблица 2).

Основными гистологическими вариантами опухоли у пациентов в возрасте до 3 лет были МБ с экстенсивной нодулярностью ( $n = 8$ ) и десмопластическая МБ ( $n = 5$ ). Все пациенты с данными гистологическими вариантами живы. У двух пациентов была анапластическая МБ (смерть от рефрактерного течения) и классическая МБ (токсическая смерть).

Таблица 2

### Результаты терапии в зависимости от возраста пациента

Возраст	До 3 лет		Старше 3 лет	
	n	%	n	%
<b>Всего</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>
Умерли	2	13,3	4	30,8
Живы	13	86,7	9	69,2
<b>События</b>				
Живы в ремиссии	12	80,0	4	30,8
Рецидив	1	6,7	6	46,2
Рефрактерность	1	6,7	1	7,7
Вторая опухоль	0	0	2	15,4
Токсическая смерть	1	6,7	0	0

Таблица 3

### Генетические варианты в гене TP53

№	Пациент	CDS*, белок	Экзон	ID dbSNP**
1	К.	c.524G > A	5	rs28934578
2	Т.	c.742C > T, p.R248W	7	rs121912651
3	Б.	c.273_309del, p.L91fs	4	–

\* CDS (from CoDiNG Sequence) – кодирующая последовательность.

\*\* dbSNP – база данных известных генетических вариантов человека.

Таблица 4

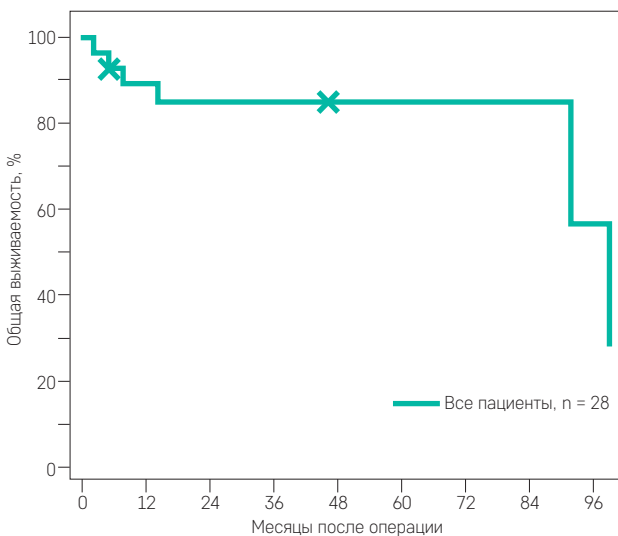
### Характеристика рецидивов

№	Возраст	Пол	Гистология	М-стадия	Р-стадия	Терапия	Рецидив, срок от первичной операции	Исход
1	5 мес.	Муж.	ЭН	Мх	R+	SKK – и/в mtx	Локальный, 12 мес.	Жив, полный ответ
2	3 года	Муж.	ДМБ	М0	R0	SKK + и/в mtx	Генерализованный, 13 мес.	Жив, полный ответ
3	3 года	Муж.	ДМБ	Мх	Rx	SKK – и/в mtx	Локальный, 18 мес.	Жив, полный ответ
4	4 года	Муж.	ЭН	М1	R0	SKK + и/в mtx	Генерализованный, 10 мес.	Смерть от прогрессии
5	3 года	Муж.	КМБ	М1	R+	ЛТ + ХТ	Локальный, 21 мес.	Жив, стабилизация
6	5 лет	Муж.	КМБ	М0	R0	ЛТ + ХТ	Локальный, 6 лет	Смерть от прогрессии
7	5 лет	Муж.	Нет данных	М0	R0	ЛТ + ХТ	Локальный, 7 лет	Смерть от прогрессии

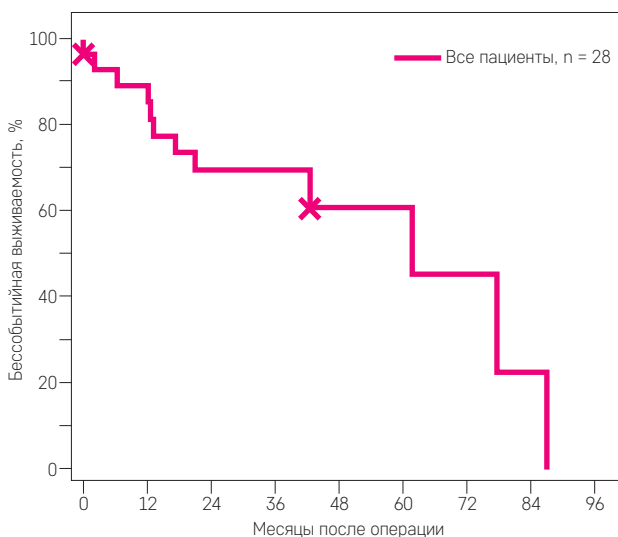
Примечание: ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; SKK + и/в mtx – режим SKK с интравентрикулярным метотрексатом; SKK – и/в mtx – режим SKK без интравентрикулярного метотрексата; ЭН – медуллобластома с экстенсивной нодулярностью; ДМБ – десмопластическая медуллобластома; КМБ – классическая медуллобластома.

**Рисунок 1**

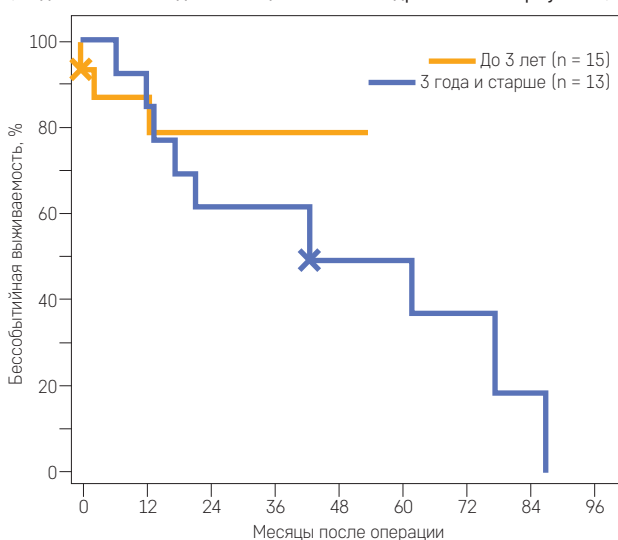
Общая выживаемость  
(выделены наблюдения пациентов с синдромом Ли-Фраумени)

**Рисунок 2**

Бессобытийная выживаемость  
(выделены наблюдения пациентов с синдромом Ли-Фраумени)

**Рисунок 3**

Бессобытийная выживаемость в зависимости от возраста  
(выделены наблюдения пациентов с синдромом Ли-Фраумени)



У детей старшего возраста встречались все варианты морфологического строения МБ: классическая – 2; анапластическая – 2; МБ с экстенсивной нодулярностью – 2; десмопластическая МБ – 6; у 3 пациентов гистологический вариант не был определен.

У 3 пациентов с анапластической МБ в ткани опухоли выявлены мутации в гене *TP53*, у 2 из них – герминальные (таблица 3). В одном случае герминальный статус мутации гена *TP53* не был верифицирован по причине недоступности конституционального материала пациента, который погиб в результате рефрактерного течения заболевания. У обоих пациентов с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Ли-Фраумени отмечены неблагоприятные события, связанные с особенностями функционирования мутантного *TP53*: в одном случае – вторичный ОМЛ, в другом – фатальное рефрактерное течение медуллобластомы. У пациентов с мутациями в гене *TP53* наблюдалось метастатическое распространение опухоли на момент постановки диагноза (М3-стадия); у двух пациентов – амплификация гена *MYCN*.

Рецидивы выявлены у 7 (25%) пациентов, что составило большую часть неблагоприятных событий (таблица 4). Среди 15 детей в возрасте до 3 лет произошел один локальный рецидив – у пациента, которому не проводили интравентрикулярное введение в связи с техническими сложностями. В настоящий момент данному пациенту проводится противорецидивная терапия по протоколу HIT REZ (проведено 4 курса 96-часовой инфузии Carbo/Vp) с полным ответом.

Среди 13 пациентов в возрасте старше 3 лет отмечена высокая частота рецидивов (6 случаев) – как локальных, так и генерализованных; в 4 случаях это были пациенты младше 5 лет, получавшие только химиотерапию. Кроме того, одному из них не проводили интравентрикулярное введение метотрексата. После второй линии терапии живы 3 пациента (длительность наблюдения – 18,7; 38,9 и 74,7 мес.). У двоих детей старше 5 лет зарегистрированы поздние локальные рецидивы, оказавшиеся фатальными.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МБ, принадлежащие к группе SHN, составляют гетерогенную когорту опухолей, которые отличаются молекулярно-генетическими характеристиками, демографическими признаками, клиническим течением и прогнозом. Выживаемость пациентов радикально отличается в зависимости от наличия мутации в гене *TP53*, которая наиболее часто выявляется у пациентов старше 3 лет и определяет крайне неблагоприятное течение болезни. В исследуемой когорте мутации в гене *TP53* выявлены у 3 пациентов. У всех



больных отмечали анапластическую морфологию МБ, МЗ стадию, у двоих – амплификацию в гене *MYCN* и как следствие – агрессивное течение опухоли. Два пациента погибли от основного заболевания, третьему проводится терапия вторичной опухоли (ОМЛ). У пациентов, страдающих МБ группы SHN с мутацией в гене *TP53*, стандартные методы терапии неэффективны, поэтому так важна разработка экспериментальных схем лечения. Пациентам с герминальной мутацией в гене *TP53* рекомендуют режимы терапии без использования алкилирующих агентов, высоких доз облучения; в качестве альтернативы рассматривается протонная терапия с целью уменьшения риска развития вторичных опухолей.

У детей младшего возраста группы SHN основные гистологические варианты опухоли – десмопластическая МБ и МБ с экстенсивной нодулярностью, что наблюдалось и в нашем исследовании. В отличие от других молекулярных вариантов опухоли, рецидивы у данной группы пациентов в большинстве случаев излечимы.

Группа НИТ представила обнадеживающие результаты противорецидивной терапии у 29 пациентов младшего возраста с ДМБ. Показатели 5-летней общей выживаемости составили  $64 \pm 10\%$ . Независимыми неблагоприятными прогностическими факторами были возраст старше 3 лет и наличие метастазов на момент инициальной диагностики [23].

В нашем исследовании также большинство рецидивов (6 из 7) выявлено у детей старше 3 лет. Частота развития рецидивов составила 25%, что согласуется с международными данными (22–37%) [24]. После проведения противорецидивной терапии живы 4 из 5 детей младшего возраста. Несмотря на то что в большинстве случаев прогрессия МБ группы SHN локальна, в нашей когорте у 2 из 7 пациентов выявлены генерализованные рецидивы.

Результаты современных исследований молекулярной генетики МБ группы SHN продемонстрировали прогностическое значение мутаций в генах, кодирующих ключевые компоненты сигнального пути SHN, у пациентов младшего возраста. В частности, нуклеотидные замены в гене *SUFU* ассоциированы с высоким риском развития рецидивов в данной, в целом благоприятной, когорте пациентов [21].

Исследование *F. Cavalli, et al.* (2017), в котором анализировали результаты полногеномного анализа экспрессии генов и метилирования ДНК, подтвердило гетерогенность медуллобластом внутри молекулярно-генетических групп. В частности, группа SHN была разделена на 4 подтипа. SHN $\alpha$  определялся у детей старшего возраста и часто был ассоциирован с наличием мутаций в гене *TP53* и плохим прогнозом. SHN $\beta$  и SHN $\gamma$  были характерны для детей младшего возраста, при этом драматически отличались по прогнозу, что соответствует данным, опубликованным *P. Northcott, et al.* Подтип SHN $\delta$  был выявлен у взрослых пациентов и сочетался с мутациями в промоторном регионе гена *TERT* [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации в гене *TP53* определяют плохой прогноз в группе SHN. При анализе клинических факторов, влияющих на прогноз, выявлена тенденция к лучшим показателям выживаемости у пациентов младше 3 лет с десмопластической медуллобластомой и медуллобластомой с экстенсивной нодулярностью. Необходимы дальнейшие исследования и поиск дополнительных молекулярно-генетических факторов прогноза.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Благотворительный фонд «Подари жизнь».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Papusha L.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>  
**Druy A.E.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>  
**Yasko L.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>  
**Supik Z.S.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4089-8284>  
**Ektova A.P.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-7442>  
**Kononov D.M.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>  
**Voronin K.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>  
**Borodina I.D.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6805-7797>  
**Shapochnik A.P.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0630-9618>  
**Belogurova M.B.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7471-7181>  
**Zaychikov A.N.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>  
**Sharapova G.R.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9420-4201>  
**Nesterova Y.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2797-6815>  
**Tarasova E.M.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1332-9123>  
**Novichkova G.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>  
**Karachunsky A.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

## Литература

1. Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S., et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29 (11): 1408–14.
2. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 465–72.
3. Папуша Л.И., Друй А.Е., Ясько Л.А., Ольшанская Ю.В., Кумирова Э.В., Новичкова Г.А., и др. Перспективы практического применения молекулярно-генетической стратификации групп

- риска у детей с медуллобластомой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (4): 74–80.
4. Друй А.Е., Папуша Л.И., Сальникова Е.А., Ольшанская Ю.В., Масчан А.А. Молекулярно-биологические характеристики медуллобластомы и их прогностическое значение. Вопросы онкологии 2017; 4: 536–44.
  5. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Brannger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica* 2016; 131 (6): 803–20.
  6. Northcott P.A., Shih D.J., Remke M., Cho Y.J., Kool M., Hawkins C., et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular subgrouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 615–26.
  7. Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T., Schlanstein M., Northcott P.A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 473–84.
  8. Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissey A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T., et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017; 547: 311–7.
  9. Northcott P.A., Hielscher T., Dubuc A., Mack S., Shih D., Remke M., et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol* 2011; 122 (2): 231–40.
  10. Gibson P., Tong Y., Robinson G., Thompson M.C., Currle D.S., Eden C., et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 2010; 468: 1095–9.
  11. Perreault S., Ramaswamy V., Achrol A.S., Chao K., Liu T.T., Shih D., et al. MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR* Am J Neuroradiol 2014; 35: 1263–9.
  12. Tabori U., Baskin B., Shago M., Alon N., Taylor M.D., Ray P.N., et al. Universal poor survival in children with medulloblastoma harboring somatic TP53 mutations. *J Clin Oncol* 2010; 28 (8): 1345–50.
  13. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (23): 2927–35.
  14. Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Baile S., Clifford S.C., Doz F., et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 821–31.
  15. Rutkowski S., von Hoff K., Emser A., Zwiener I., Pietsch T., Figarella-Brannger D., et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4961–8.
  16. Grill J., Sainte-Rose C., Jouvett A., Gentet J.C., Lejars O., Frappaz D., et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005; 6 (8): 573–80.
  17. Leary S.E., Zhou T., Holmes E., Geyer J.R., Miller D.C. Histology predicts a favorable outcome in young children with desmoplastic medulloblastoma: a report from the children's oncology group. *Cancer* 2011; 117 (14): 3262–26.
  18. von Bueren A.O., von Hoff K., Pietsch T., Gerber N.U., Warmuth-Metz M., Deinlein F., et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol* 2011; 13 (6): 669–79.
  19. Abdelbaki M., Boue D., Finlay J., Kieran M. Desmoplastic medulloblastoma in young children: a management dilemma. *Neuro Oncol* 2018 Jul 5; 20 (8): 1026–33.
  20. Upadhyaya S.A., Robinson G., Orr B., Onar-Thomas A., Billups C., Bowers D., et al. Outcomes for non-metastatic Desmoplastic/Nodular infant Medulloblastoma treated with reduced intensity chemotherapy and oral maintenance chemotherapy. *Neuro Oncol* 2016; 18 (suppl 6): vi148.
  21. Robinson G.W., Rudneva V.A., Buchhalter I., Billups C.A., Waszak S.M., Smith K.S., et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Jun; 19 (6): 768–84. Epub 2018 May 16.
  22. Друй А.Е., Ясько Л.А., Коновалов Д.М., Эктова А.П., Валиахметова Э.Ф., Ольшанская Ю.В. Определение молекулярно-генетических подгрупп медуллобластомы на основании анализа уровня экспрессии генов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 4: 85–9.
  23. Gerber N.U., Juhnke B.-O., Mynarek M., Benesch M., Bertozzi A.I., Kortmann R.-D., et al. Treatment failure in young children with Desmoplastic Medulloblastoma (DMB)/Medulloblastoma with Extensive Nodularity (MBEN) treated according to the HIT protocols [abstract] *Neuro Oncol* 2016; 18 (suppl 3).
  24. Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Faria C.C., Perreault S., Cho Y.J., et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14 (12): 1200–7.
  25. Cavalli F.M., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B., et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell* 2017; 31 (6): 737–54.