Клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллобластом группы WNT

Л.И. Папуша¹, Л.А. Ясько¹, А.П. Эктова¹, К.А. Воронин¹, А.А. Меришавян¹, И.Г. Стороженко¹, Е.А. Сальникова¹, И.Д. Бородин¹, А.В. Нечеснюк¹, Г.В. Терещенко¹, Н.А. Струмила¹, А.Н. Зайчиков², И.М. Юнусова³, Х.Э. Хасмагоматова⁴, А.А. Румянцев⁵, М.С. Кубиров⁶, И.В. Боталова⁷, Н.В. Микава⁸, Е.Н. Гришина⁹, С.К. Горелышев¹⁰, С.Г. Коваленко¹¹, А.Е. Друй¹, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский¹

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

² ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

³ ГБУ Республики Дагестан «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева», Махачкала

⁴ ГБУ Чеченской республики «Республиканский онкологический диспансер», Грозный

⁵ КГБУЗ Алтайского края «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Барнаул

⁶ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

⁷ ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь

⁸ ГБУЗ Краснодарского края «Детская краевая клиническая больница», Краснодар

⁹ ГАУЗ МЗ Республики Татарстан «Детская республиканская клиническая больница», Казань

¹⁰ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

¹¹ ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

Медуллобластомы (МБ) группы WNT составляют всего 10% общего числа медуллобластом и характеризуются благоприятным прогнозом у пациентов в возрасте младше 16 лет. Учитывая агрессивные схемы лечения медуллобластом, редукция интенсивности терапии для прогностически благоприятных опухолей представляется оправданной. Цель исследования: анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с медуллобластомой группы WNT. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В исследование включено 20 пациентов с медуллобластомой группы WNT. Для определения молекулярно-генетической группы проведена оценка экспрессии генов методом *Nanostring* и иммуногистохимический анализ. Кроме того, поиск мутаций в генах *CTNNB1* и *TP53* был выполнен методом секвенирования по Сенгеру и таргетного высокопроизводительного секвенирования. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза – 10 лет. У большинства пациентов (у 18 из 20) выявлена классическая МБ. Метастатическое распространение опухоли на момент постановки диагноза выявлено только у одного пациента, наличие остаточной опухоли по данным постоперационной МРТ – у двоих. Соматические мутации в гене *CTNNB1* выявлены у 17 пациентов; соматические мутации в гене *TP53* – у двоих. Все пациенты, включенные в исследование, живы без признаков прогрессии заболевания, кроме одного, который погиб от рецидива. Пациенты с МБ группы WNT имеют хороший прогноз, несмотря на наличие неблагоприятных факторов (M+R+ стадия, мутация в гене *TP53*). Снижение интенсивности терапии показано в данной группе пациентов при надежном определении молекулярно-генетической группы WNT МБ.

Ключевые слова: медуллобластома, группа WNT, прогноз, дезэскалация терапии

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 11–18.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-11-18

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 02.09.2019

Принята к печати 07.10.2019

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@

fcchomoscow.ru

Clinical and molecular characteristics of WNT medulloblastomas

L.I. Papusha¹, L.A. Yasko¹, A.P. Ektova¹, K.A. Voronin¹, A.A. Merishavyan¹, I.G. Storozhenko¹, E.A. Salnikova¹, I.D. Borodina¹, A.V. Nechesnyuk¹, G.V. Tereshchenko¹, N.A. Strumila¹, A.N. Zaichikov², I.M. Yunusova³, H.E. Khasmagomadova⁴, A.A. Romyantsev⁵, M.S. Kubirov⁶, I.V. Botalova⁷, N.V. Mikava⁸, E.N. Grishina⁹, S.K. Gorelyshev¹⁰, S.G. Kovalenko¹¹, A.E. Druy¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunsky¹

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

² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

³ N.M. Kuraev Children's Republican Clinical Hospital, Makhachkala

⁴ Republican Oncological Dispensary, Grozny

⁵ Altai Regional Clinical Center of Protection of Motherhood and Childhood, Barnaul

⁶ Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

⁷ Regional Children's Clinical Hospital, Perm

⁸ Regional Children's Clinical Hospital, Krasnodar

⁹ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan

¹⁰ N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

¹¹ Regional Oncohematological Center for Children and Adolescents, Chelyabinsk

© 2019 by NMRC PHOI

Received 02.09.2019

Accepted 07.10.2019

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@fcchomoscow.ru

WNT MB accounts for about 10% of all medulloblastomas and have a favorable outcome in patients under 16 years according international data. We analyzed clinical and molecular characteristics of 20 patients with WNT MB patients. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The molecular group verification was performed by Nanostring gene expression profiling. The detection of *CTNNB1* and *TP53* gene mutations was carried out with Sanger sequencing. WNT Medulloblastoma are mainly classic (18/20 patients), non-metastatic (19/20 patients). Gross total resection was performed in 18 patients. Somatic *CTNNB1* mutations were found in 17 patients, somatic *TP53* were identified in 2 patients. 19/20 assessable patients are disease-free with a median follow-up of 23 months. One patient died from the progression of the disease. WNT MB patients have an overall favorable outcome, even for metastatic and *TP53* positive tumors. The reduction in the intensity of therapy is indicated for WNT MB in case of reliable identification of WNT MB.

Key words: medulloblastoma, WNT group, prognosis, de-escalation therapy

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 11–18.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-11-18

Медуллобластомы (МБ) группы WNT – наиболее редкие, они составляют около 10% общего числа МБ. Согласно многочисленным международным и отечественным исследованиям, пациенты данной группы имеют благоприятный прогноз: показатели 5-летней общей выживаемости составляют более 95% [1–4].

Молекулярный механизм развития данного типа опухолей связан с активацией онкогенного сигнального пути WNT. В 85–90% случаев активация данного пути происходит вследствие соматической мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1*, что приводит к нарушению утилизации бета-катенина и его ядерной аккумуляции [5–7]. В редких случаях активация сигнального пути WNT происходит вследствие нуклеотидной замены в гене *APC* [8, 9].

Ряд зарубежных клинических протоколов использует режимы терапии, в которых снижена интенсивность химио- и лучевой терапии для пациентов группы WNT (NCT02066220, NCT01878617, NCT02724579). В России пациенты получают специфическую терапию по протоколу HIT, в котором не предусмотрено отдельной ветви терапии для пациентов группы WNT.

Цель данной работы – анализ клинических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с МБ группы WNT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ).

В ретроспективно-проспективное исследование включено 200 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом МБ; у большинства из них диагноз выставлен в период с 2014 по 2018 год. Всем

пациентам проводился референс гистологии в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У 20 из 200 пациентов верифицирована МБ группы WNT на основании профиля экспрессии генов *NanoString* (23 анализируемых и 3 референсных гена) [5]. На момент проведения анализа живы 19 пациентов; один погиб из-за рефрактерного течения рецидива. Всем пациентам проводили терапию по различным версиям протокола HIT, в котором отсутствует специально выделенная ветвь терапии для группы WNT. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получали терапию 11 пациентов; в других клиниках – 9 пациентов. Терапию для стандартной группы риска – краниоспинальное облучение в дозе 23,4 Гр с бустом на область задней черепной ямки (ЗЧЯ), еженедельным введением винкристина и последующим проведением блоков поддерживающей терапии – получали 17 пациентов; редукция доз химиопрепаратов в блоках поддерживающей терапии в связи с развитием токсичности была проведена 8 пациентам. Три пациента были отнесены к группе высокого риска в связи с наличием остаточной опухоли (двое) и метастазов (один). Основные характеристики пациентов с WNT МБ представлены в *таблице*. Обращает на себя внимание тот факт, что в нашей когорте пациентов WNT МБ встречалась в основном у девочек старшего возраста. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10,32 года; лишь 1 (5%) пациент был старше 16 лет (16 лет 10 мес.). Медиана времени наблюдения – 23 мес.

Для выявления соматических мутаций ткань опухоли подвергали молекулярно-генетическому исследованию. Для этого использовали 5 срезов парафинового блока, примененного при морфологическом и иммуногистохимическом исследованиях. Нуклеиновые кислоты были выделены и очищены с помощью набора FFPE RNA/DNA Purification Plus Kit (*Norgen*, Канада) согласно инструкции производителя.

Таблица

Основные характеристики пациентов с WNT МБ

Table

Patient characteristics with WNT MB

Пол Gender	
М M	4 (20%)
Ж F	16 (80%)
Возраст Age	
< 4 лет	1 (5%)
4–16 лет	18 (90%)
> 16 лет	1 (5%)
Возраст Age	
Средний Mean (SD)	10,34 (3,29)
Min–Max	3,19–16,87
Гистологический вариант Histology	
Классический Classic	18 (90%)
Десмопластический Desmoplastic	1 (5%)
Анапластический Anaplastic	1 (5%)
М-стадия Metastases at diagnosis	
M0	19 (95%)
M+	1 (5%)
R-стадия Extent of Resection	
R+	2 (10%)
R0	16 (80%)
Rx	2 (10%)
Терапия Treatment	
Лучевая терапия CSI	20 (100%)
Доза ЛТ (КСО), Гр CSI, dose, Gy	
23,4	17 (85%)
35,2	2 (10%)
40	1 (5%)
Исход Survival	
Жив Alive	19 (95%)
Умер Dead	1 (5%)

Для определения моносомии 6 как частого молекулярно-генетического события WNT МБ использовали метод множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, набор SALSA MLPA P301-A2 *Medulloblastoma mix 1* (MRC-Holland, Нидерланды).

С целью обнаружения нуклеотидных замен, небольших инсерций и делеций у 18 из 20 пациентов применяли методы секвенирования по Сенгеру кодирующей последовательности гена *CTNNB1* (5 пациентов) и целевого высокопроизводительного секвенирования (13 пациентов) ряда генов, перечень которых составлен на основании их значимости в этиопатогенезе медуллобластом.

Иммуногистохимический анализ был выполнен с антителом *beta-catenin* у 15 пациентов. Выявление амплификации генов *MYC* и *MYCN* проводили методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

MPT-характеристики WNT медуллобластом. У 10 пациентов проведена оценка дооперационных MPT-исследований. При анализе учитывали структуру опухоли, ее локализацию, характеристики опухоли на различных MPT последовательностях, интенсивность накопления контрастного препарата и параметр измеряемого коэффициента диффузии.

Структура опухоли. Все образования имели сферическую форму; средний объем – $36,7 \pm 12,36$ мл. По структуре опухоли было выделено две группы пациентов. Первая группа – 3 пациента с солидными опухолями, имеющими в своей структуре небольшие (< 5 мм в диаметре) гиперинтенсивные на T2ВИ включения. Вторая группа – 7 пациентов, в структуре опухолей которых присутствовали уже сформированные множественные кисты (> 5 мм в диаметре) (рисунки 1). Кроме того, у пациентов этих групп был разный объем опухоли: в первой группе – до 30 мл, а во второй – от 30 до 50 мл. Таким образом, можно предположить, что объем и структура опухоли связаны между собой.

Характеристики при различных MPT последовательностях. На преконтрастных T1ВИ все МБ имели гипоинтенсивный сигнал в сравнении с корой мозжечка. На T2ВИ все образования были гиперинтенсивными. На изображениях FLAIR свойства сигнала компонентов солидной опухоли были аналогичны данным T2ВИ для всех пациентов, у которых выполняли как T2-взвешенные, так и FLAIR-изображения. У 7 пациентов выполняли также диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), при этом все опухоли демонстрировали явный гиперинтенсивный сигнал. Среднее значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) составило 727 ± 84 мм²/с (рисунки 2). При введении парамагнетика все опухоли своей

Рисунок 1

МРТ T2ВИ в аксиальной плоскости: **А** – преимущественно солидная опухоль с мелкими гиперинтенсивными включениями (< 5 мм); **В** – опухоль со сформировавшимися множественными кистами

Figure 1

MRI axial T2WI: **A** – solid tumour with small hyperintensive inclusions (less than 5 mm); **B** – tumour with formed multiple cysts

Рисунок 2

МРТ-исследование в аксиальной плоскости у пациента с медуллобластомой: **А** – T1ВИ; **В** – T2ВИ; **С** – FLAIR; **Д** – ДВИ; **Е** – ИКД; **Ф** – T1ВИ после введения контрастного препарата

Figure 2

MRI of a patient with medulloblastoma: **A** – T1WI; **B** – T2WI; **C** – FLAIR; **D** – DWI; **E** – ADC; **F** – T1WI after contrast enhancement

Рисунок 3

T1ВИ изображения в аксиальной плоскости у пациентов: **A** – с умеренным накоплением опухолью контрастного препарата; **B** – с интенсивным характером накопления парамагнетика

Figure 3

T1WI axial images of patients: **A** – with moderate tumor accumulation of a contrast agent; **B** – with the intensive accumulation of a paramagnet

Рисунок 4

T2ВИ в аксиальной плоскости: **A** – с латерализацией опухоли в мосто-мозжечковую цистерну и в вещество мозжечка; **B** – без латерализации опухоли

Figure 3

Axial T2WI: **A** – with lateralization of the tumor into the cerebellar cistern and into the cerebellar substance; **B** – without lateralization of the tumor

солидной частью умеренно (50% пациентов) и интенсивно (50% пациентов) накапливали контрастное вещество, однако зависимости характера контрастирования от других параметров опухоли не выявлено (рисунок 3).

Локализация. У всех пациентов опухоли имели срединную локализацию и располагались в 4-м желудочке. У 40% пациентов МБ не смещались относительно срединной линии и не выходили за пределы 4-го желудочка – это пациенты без латерализации

опухоли. У остальных 60% пациентов наблюдался выход МБ за пределы 4-го желудочка, который оценивали по проникновению опухоли через отверстие Люшка в правую или левую мосто-мозжечковую цистерну – 3 случая; по прорастанию опухоли в вещество мозжечка (ножки, полушария) – 2 случая; в 1 (10%) случае имели место оба вида латерализации (рисунок 4). Этот параметр может играть важную роль при планировании тактики хирургического лечения.

Молекулярно-генетические и иммуногистохимические характеристики. Ядерная экспрессия бета-катенина, выявленная ИГХ-методом, имела место у 13 из 15 пациентов. Драйверным событием у пациентов с МБ группы WNT являются нуклеотидные замены в генах компонентов сигнального пути WNT. Среди них наиболее часто встречаются мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1* – в нашем исследовании они выявлены у 18 пациентов. У 15 пациентов значимые генетические варианты в гене *APC* отсутствовали (анализ проведен с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования).

У 2 пациентов выявлены патогенные соматические мутации в гене *TP53* – эти пациенты живы без признаков прогрессии заболевания. В работе *N. Zhukova* и соавт. не выявлено негативного прогностического значения генетических aberrаций гена *TP53* у пациентов с МБ группы WNT, в отличие от пациентов с опухолью группы SHH [10]. Однако в той же работе описаны взрослые пациенты с МБ группы WNT с наличием мутаций в гене *TP53*, погибшие от прогрессии заболевания, при этом ни в одном случае не было выявлено анапластической морфологии опухоли. В нашей работе у одной пациентки с выявленной мутацией в гене *TP53* определено анапластическое гистологическое строение опухоли.

Моносомия 6 – наиболее частая хромосомная aberrация у пациентов с МБ группы WNT. Наряду с генетическими вариантами в гене *CTNNB1* она может служить диагностическим критерием МБ этой группы. В нашем исследовании моносомия 6 была выявлена у 18 пациентов. Амплификация гена *MYC* не выявлена ни у одного из пациентов.

Клинические характеристики. Группа WNT практически не встречается у пациентов младшего возраста. В нашей когорте только у одной пациентки младше 4 лет был верифицирован данный вариант МБ.

В большинстве случаев была выполнена радикальная резекция опухоли; у 2 пациентов определялась остаточная опухоль размером более 1,5 см³. У 2 пациентов наличие остаточной опухоли достоверно оценить не удалось, поскольку послеоперационные МРТ головного мозга выполняли на поздних сроках после операции.

Метастатическое распространение опухоли выявлено только у одного пациента (M2 стадия – метастатическое поражение оболочек головного мозга).

Основным гистологическим вариантом был классический вариант МБ (n = 18); у 2 пациентов выявили десмопластический и анапластический варианты МБ.

Единственный рецидив был зафиксирован у пациентки 10 лет с диагнозом «классическая МБ, группа WNT, M0R0 стадия», получившей терапию по протоколу HIT MED 2014 для группы стандартного риска

(лучевая терапия КСО СОД – 23,4 Гр с бустом на ЗЧЯ до СОД 54 Гр с еженедельным введением винкристина и 8 блоков поддерживающей терапии без редукции доз химиопрепаратов). Локальный рецидив был выявлен через 8 мес. после завершения терапии. Несмотря на все проведенные противорецидивные режимы терапии (3 блока противорецидивной химиотерапии по протоколу HIT REZ – 96-часовые инфузии карбоплатина и этопозиды, локальная лучевая терапия на область ложа рецидивной опухоли в СОД – 50,4 Гр; монотерапия темозоломидом), пациентка погибла из-за дальнейшей прогрессии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота развития рецидива у пациентов группы WNT, по данным разных авторов, составляет всего 0–5% [11]. При этом у пациентов с другими молекулярно-генетическими группами МБ эта цифра может достигать 20–35%. В 2016 году группа HIT опубликовала результаты терапии рецидивов МБ, развившихся у пациентов стандартной группы риска. Из 8 пациентов группы WNT, развивших рецидив, от прогрессии болезни погибли 7; один пациент жив (стабилизация болезни) [12]. В нашем исследовании зафиксирован один рефрактерный рецидив. Таким образом, несмотря на изначально благоприятный прогноз и низкий риск развития рецидивов, они отличаются агрессивным течением и в большинстве случаев оказываются фатальными.

Наличие соматических мутаций в гене *TP53* не влияет на риск развития рецидива и не ухудшает прогноз у пациентов группы WNT, в отличие от пациентов группы SHH [10]. В нашей когорте пациентов у двоих были выявлены патогенные соматические мутации в гене *TP53*; оба пациента живы без признаков прогрессии заболевания.

Метастазирование опухоли в дебюте заболевания у пациентов с МБ группы WNT встречается крайне редко. В нашем исследовании M+ стадия (метастатическое поражение оболочек головного мозга) была выявлена только у одного пациента, он находится в ремиссии заболевания после проведения терапии по протоколу HIT для пациентов группы высокого риска (2 блока SKK, облучение, поддерживающая терапия); период наблюдения – 3 года.

По данным *Von Buren* и соавт., в когорте из 123 пациентов с метастатической МБ зарегистрированы только 4 человека группы WNT с макроскопическими метастазами на момент постановки диагноза. Все пациенты живы без признаков болезни; период наблюдения – более 5 лет [13]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов группы WNT метастатическое распространение опухоли не ухудшает прогноз.

Сигнальный путь WNT задействован во многих физиологических процессах, в том числе формировании костей, регенерации тканей, следовательно, ингибирование данного сигнального пути может приводить к серьезным осложнениям, таким как остеопороз и др. [14]. Таким образом, таргетные препараты не используются для терапии пациентов с WNT МБ, а современные протоколы предусматривают дезэскалацию химио- и лучевой терапии. Снижение риска развития поздних осложнений, связанных с лучевой терапией, может быть достигнуто как дезэскалацией дозы краниоспинального облучения (КСО), так и сокращением объема локального облучения (буста).

В современной версии протокола HIT буст лучевой терапии проводится на всю ЗЧЯ. Однако результаты 3-й фазы исследования ACNS0331 показали, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов с МБ стандартной группы риска не уменьшается при сокращении объема локального облучения с объема ЗЧЯ до объема ложа первичной опухоли.

Снижение дозы краниоспинального облучения до СОД 18 Гр и 15 Гр проводят в рамках клинических исследований PNET5 и *StJude* соответственно. Результаты пока не опубликованы. Еще одно зарубежное исследование (NCT02212574), в котором пациентам группы WNT проводили только операцию и химиотерапию, было закрыто в связи с высокой частотой развития рецидивов. Таким образом, облучение остается основным компонентом терапии у пациентов с МБ группы WNT.

В нашем исследовании все пациенты получили лучевую терапию с параллельным введением винкристина. У большинства пациентов доза КСО составляла 23,4 Гр при РОД 1,8 Гр; у 2 пациентов с R+ доза КСО 35,2 Гр с РОД 1,6 Гр; один пациент с M+ получил КСО 40 Гр в режиме гиперфракционирования (РОД 1 Гр, 2 фракции в день) после предшествующих блоков химиотерапии в режиме SKK. Эффективность винкристина на фоне лучевой терапии не доказана; ряд зарубежных протоколов отказался от данного подхода у пациентов с WNT МБ (NCT02066220, NCT01878617, NCT02724579).

После проведения лучевой терапии пациентам стандартной группы риска (MOR0) в рамках протокола HIT MED 2014 показано проведение 8 курсов поддерживающей терапии (цисплатин, ломустин, винкристин) независимо от молекулярно-генетической группы МБ. Этот режим химиотерапии достаточно токсичен и сопровождается развитием длительной аплазии кроветворения, нутритивной недостаточности, нейротоксичностью, ототоксичностью. Группа HIT показала, что большинство пациентов нуждается в редукции дозы химиопрепаратов в связи с токсичностью: из 56 пациентов у 40 проводили редукцию

дозы; у 6 пациентов терапия была прервана в связи с токсичностью (у 1 пациента – 4 блока; у 3 – 6 блоков; у 2 – 7 блоков). При этом редукция доз не влияла на показатели выживаемости. Показатель 10-летней ОВ для пациентов без редукции доз составил 80% ($\pm 11\%$); для пациентов с редукцией доз – 88% ($\pm 5\%$) [15].

В нашей когорте 8 пациентов стандартной группы риска (MOR0) получили поддерживающую терапию с редукцией доз химиопрепаратов: 7 блоков – 1 пациент; 6 блоков – 2 пациента; 5 пациентам, получившим 8 блоков поддержки, проводили редукцию доз винкристина и ломустина. Таким образом, существует достаточно оснований для безопасной редукции доз химиопрепаратов в блоках поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты WNT МБ характеризуются благоприятным прогнозом. Возможность снижения интенсивности терапии у этих пациентов указывает на необходимость надежного определения подгрупп МБ. Основной метод диагностики WNT подгруппы в России – анализ экспрессии генов методом *Nanostring*. В качестве вспомогательных методик возможно определение мутации в гене *CTNNB1* и моносомии 6 хромосомы. При молекулярно-генетическом подтверждении диагноза WNT МБ можно рассматривать редукцию объема лучевой терапии (буст на ложе удаленной опухоли) и химиотерапию (отказ от винкристина на фоне лучевой терапии и сокращение количества циклов поддерживающей терапии до 6) для группы WNT МБ, что позволит снизить риск развития осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>
Ektova A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-7442>
Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Merishavyan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5310-5928>
Storozhenko I.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6296-4305>
Salnikova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9846-2793>
Borodina I.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6805-7797>
Nechesnyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Strumila N.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4164-004X>
Zaichikov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
Kubirov M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-2175>
Druy A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

1. Ramaswamy V., Remke M., Adamski J., Bartels U., Tabori U., Wang X., et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: Who are the true high-risk patients? *Neuro-oncol* 2016; 18: 291–7.
2. Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey 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.
3. 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: 473–84.
4. Друй А., Ясько Л., Коновалов Д., Эктова А., Валиахметова Э., Ольшанская Ю.В. и др. Определение молекулярно-генетических подгрупп медуллобластомы на основании анализа уровня экспрессии генов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (4): 85–9.
5. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L., et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in nonmetastatic medulloblastoma: Results from the multicenter HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget* 2015; 6: 38827–39.
6. Pietsch T., Schmidt R., Remke M., Korshunov A., Hovestadt V., Jones D.T., et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 137–49.
7. Northcott P.A., Jones D.T., Kool M., Robinson G.W., Gilbertson R.J., Cho Y.J., et al. Medulloblastomics: The end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 818–34.
8. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M., et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839–47.
9. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018 Jun; 19 (6): 785–98.
10. 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.
11. 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 Nov; 14 (12): 1200–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70449-2. Epub 2013 Oct 17.
12. Sabel M., Fleischack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT SIOP. *J Neurooncol* 2016; 129 (3): 514–24.
13. von Bueren A.O., Kortmann R.D., von Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Müller K. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol* 2016 Dec; 34 (34): 4151–60.
14. Manolagas SC. WNT signaling and osteoporosis. *Maturitas* 2014; 78 (3): 233–7.
15. Von Hoff K., Hinkes B., Gerber N.U., Deinlein F., Mittler U., Urban C., et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicenter trial HIT91. *Eur J Cancer* 2009; 1209–17.

Для Вашего пациента с тяжелой инфекцией*

Высокая антипневмококковая
и антистафилококковая
активность^{1,2}

Первый β-лактам
с активностью
против MSSA и MRSA³

**ЗИНФОРО[®] – баланс скорости
эффекта^{4,5} и безопасности⁶**

*С небольшой пневмонией или осложненной инфекцией кожи и мягких тканей.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро[®] 7

МНН: цефтаролина фосамил

Фармакологические свойства: после внутривенного введения быстро превращается в активный цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием синтеза клеточной стенки за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus pneumoniae* (MRSA) и пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Показания к применению:

Препарат Зинфоро[®] показан для лечения у взрослых, подростков и детей (не младше 2 мес) следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к цефтаролину, фосамицу или L-аргинину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактадную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

• Детский возраст до 2 мес.

С осторожностью: судорожный синдром в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 5-60 мин или 120 мин.

Способ применения и дозы: Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию.

Режим дозирования у взрослых пациентов и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела ≥ 33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	Каждые 12 часов	5-60 минут	5-14 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные S. aureus с МПК, равной 2 мг/л – 4 мг/л	600 мг	Каждые 8 часов	120 минут	5-14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	Каждые 12 часов	5-60 минут	5-7 дней

¹ Только для лечения взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, точно или предположительно вызванными *S. aureus* с МПК цефтаролина от 2 мг/л до 4 мг/л.

Режим дозирования у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела < 33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии
От 12 до 18 лет, масса тела < 33 кг	12 мг/кг*	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 до 12 лет	12 мг/кг*	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 месяцев до 2 лет	8 мг/кг*	Каждые 8 часов	60 минут

* Разовая доза, вводимая каждые 8 часов, не должна превышать 400 мг

Применение у особых групп пациентов:

Коррекция дозы не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с КК-50 мл/мин

Почечная недостаточность: При клиренсе креатинина < 50 мл/мин требуется коррекция дозы согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, флебит, брадикардия, повышение активности трансаминаз, гипергликемия, гипокалиемия, лихорадка, реакция в месте инфузии.

Передозировка: Данные о передозировке ограничены. Вероятность передозировки выше у пациентов с нарушением функции почек. Лечение: симптоматическое. Цефтаролин частично выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: в исследованиях *in vitro* цефтаролин не ингибировал и не индуцировал основные изоферменты цитохрома P450, в связи с чем вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Тесты *in vitro* не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов.

Особые указания: У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллином или другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе, может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-001912 от 20.11.2012

Ссылки: 1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org>. 2. Козлов Р.С. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ. КМАХ. 2015, Том 17, № 3, 217-226. 3. Козлов Р.С. и соавт. Цефтаролин-sui generis. КМАХ, 2013, Том 15, № 2, 124-130. 4. Friedland HD, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil vs vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231-2236. 5. Eckburg PB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20:254-260. 6. Maggiore C, et al. Ceftaroline fosamil for treating skin and skin structure infections or community-acquired pneumonia in patients with renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8:141-153. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зинфоро[®] ЛП-001912.