

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132

# Результаты мультицентрового лечения атипичной тератоид-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей до 3 лет

Л.В. Ольхова<sup>1</sup>, О.Г. Желудкова<sup>2</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>3</sup>, А.Ю. Смирнова<sup>4</sup>, Ю.В. Диникина<sup>4,5</sup>, Ю.В. Кушель<sup>6</sup>, А.Г. Меликян<sup>6</sup>, С.К. Горелышев<sup>6</sup>, М.В. Рыжова<sup>6</sup>, Ю.Ю. Трунин<sup>6</sup>, Е.И. Шульц<sup>6</sup>, А.Г. Геворгян<sup>3</sup>, С.В. Горбатов<sup>7</sup>, А.Н. Кисляков<sup>7</sup>, В.Е. Попов<sup>8</sup>, Л.П. Привалова<sup>9</sup>, Н.Б. Юдина<sup>10</sup>, Е.М. Тарасова<sup>1</sup>, Д.Н. Погорелов<sup>11</sup>, О.Б. Полушкина<sup>2</sup>, А.С. Левашов<sup>12</sup>, Н.А. Воробьев<sup>13-15</sup>, Н.А. Плахотина<sup>13</sup>, Н.И. Мартынова<sup>13</sup>, Т.Ю. Скворцова<sup>16</sup>, А.Н. Зайчиков<sup>17</sup>, М.В. Мушинская<sup>18</sup>, Д.Л. Сакун<sup>19</sup>, Л.М. Минкина<sup>20</sup>, Т.В. Лукина<sup>13</sup>, Е.В. Щепкина<sup>21</sup>, А.Г. Коршунов<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>6</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

<sup>7</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

<sup>8</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

<sup>9</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

<sup>10</sup>ГБУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж

<sup>11</sup>ГБУЗ «Областная детская больница» Минздрава России, Липецк

<sup>12</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>13</sup>ОО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина», Санкт-Петербург

<sup>14</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>16</sup>ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург

<sup>17</sup>ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург

<sup>18</sup>Детский онкогематологический центр им. Ф.П. Газа ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница», Пермь

<sup>19</sup>ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», Симферополь

<sup>20</sup>ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1», Владивосток

<sup>21</sup>ОО «Техдепартамент», Московская область, Химки

<sup>22</sup>German Cancer Research Center (DKFZ), Германия, Гейдельберг

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) – это агрессивная злокачественная опухоль, встречается преимущественно у детей младшего возраста и имеет плохой прогноз. Цель работы: продемонстрировать результаты лечения детей с АТРО ЦНС в возрасте младше 3 лет и определить влияние на выживаемость различных факторов прогноза. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. В исследование включены 106 больных с АТРО ЦНС в возрасте от 0 до 3 лет, которые получали лечение и наблюдались с 2008 по 2020 г. Медиана возраста составила 16 (9; 23) месяцев. Всем пациентам на первом этапе была выполнена резекция опухоли, затем они получали химиолучевую терапию по различным протоколам. На момент проведения анализа живы 47 (44,4%), выбыл из наблюдения 1 (0,9%), умерли 58 (54,7%) больных, из них 52 (90%) от прогрессирования болезни и 6 (10%) от осложнений полихимиотерапии. У 1 пациентки отмечено развитие шунт-ассоциированного интраабдоминального метастазирования в брюшную полость в течение 10 мес с момента постановки диагноза. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила: 1-летняя 0,50; 2-летняя 0,29; 5-летняя 0,27. Медиана ВБП болезни – 12 мес. Общая выживаемость (ОВ) составила: 1-летняя 0,72; 2-летняя 0,53; 5-летняя 0,40. Медиана ОВ – 27 мес. При анализе выборки пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет в нашем исследовании ВБП статистически значимо была выше у детей старше 12 месяцев, с тотальной резекцией

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 17.02.2021  
Принята к печати 15.03.2021

## Контактная информация:

Ольхова Людмила Владимировна, врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО РНМИУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117  
E-mail: rylkova87@mail.ru

опухоли, получивших полихимиотерапию по протоколу АТРО-2006 с включением лучевой терапии и регионарным введением триплета химиопрепаратов. ОВ среди пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет была статистически значимо выше у детей старше 12 месяцев, при проведении лучевой терапии, интратекальном/интравентрикулярном введении цитозара/этопозиде, при проведении высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При многофакторном анализе на ВВП влияли возраст, локализация опухоли, объем резекции, проведение лучевой терапии, регионарной химиотерапии, высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; на ОВ – возраст и проведение лучевой терапии.

**Ключевые слова:** дети, младший возраст, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы, высокодозная химиотерапия, химиотерапия, лучевая терапия, результаты лечения

Ольхова Л.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 121–132. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 17.02.2021

Accepted 15.03.2021

## The results of multicenter treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children under 3 years

L.V. Olkhova<sup>1</sup>, O.G. Zheludkova<sup>2</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>3</sup>, A.Yu. Smirnova<sup>4</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>4,5</sup>, Yu.V. Kushel<sup>6</sup>, A.G. Melikyan<sup>6</sup>, S.K. Gorelyshev<sup>6</sup>, M.V. Ryzhova<sup>6</sup>, Yu.Yu. Trunin<sup>6</sup>, E.I. Shults<sup>6</sup>, A.G. Gevorgyan<sup>3</sup>, S.V. Gorbatykh<sup>7</sup>, A.N. Kislyakov<sup>7</sup>, V.E. Popov<sup>8</sup>, L.P. Privalova<sup>9</sup>, N.B. Yudina<sup>10</sup>, E.M. Tarasova<sup>1</sup>, D.N. Pogorelov<sup>11</sup>, O.B. Polushkina<sup>2</sup>, A.S. Levashov<sup>12</sup>, N.A. Vorobyov<sup>13-15</sup>, N.A. Plakhotina<sup>13</sup>, N.I. Martynova<sup>13</sup>, T.Yu. Skvortsova<sup>16</sup>, A.N. Zaychikov<sup>17</sup>, M.V. Mushinskaya<sup>18</sup>, D.L. Sakun<sup>19</sup>, L.M. Minkina<sup>20</sup>, T.V. Lukina<sup>13</sup>, E.V. Shchepkina<sup>21</sup>, A.G. Korshunov<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>V.F. Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow

<sup>3</sup>R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>4</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>5</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>6</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>7</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

<sup>8</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

<sup>9</sup>Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod

<sup>10</sup>Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh

<sup>11</sup>Regional Children's Hospital of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Lipetsk

<sup>12</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>13</sup>Diagnostic and Treatment Center of the Sergey Berezin International Institute of Biological Systems, Saint Petersburg

<sup>14</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

<sup>15</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>16</sup>N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg

<sup>17</sup>Regional Children's Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg

<sup>18</sup>F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital, Perm

<sup>19</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol

<sup>20</sup>Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Vladivostok

<sup>21</sup>Techdepartament, Moscow Region, Khimki

<sup>22</sup>German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

### Correspondence:

Lyudmila V. Olkhova,

a pediatric oncologist at the Department of Bone Marrow Transplantation of the Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 117997, Russia  
E-mail: rylkova87@mail.ru

Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) of the central nervous system (CNS) is an aggressive malignant tumor that is mainly found in younger children and is associated with poor prognosis. Our objectives: to present the results of treatment of children with CNS AT/RT under 3 years of age and assess the impact of various prognostic factors on patient survival. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 106 patients with CNS AT/RT aged 0–3 years who had been treated and monitored from 2008 to 2020. The median age was 16 (9; 23) months. All the patients underwent primary tumor resection with subsequent chemotherapy according to various protocols. At the time of the analysis, 47 patients (44.4%) were alive, 1 patient (0.9%) was lost to follow-up and 58 patients (54.7%) were dead, of whom 52 patients (90%) had died of disease progression and 6 (10%) – of polychemotherapy complications. One patient developed shunt-related intra-abdominal metastasis within 10 months of the diagnosis. The 1-year progression-free survival (PFS) was 0.50; the 2-year PFS was 0.29; the 5-year PFS – 0.27. The median PFS was 12 months. The 1-year overall survival (OS) was 0.72; the 2-year OS was 0.53; the 5-year OS – 0.40. The median OS was 27 months. An analysis of patients with CNS AT/RT under 3 years of age showed that PFS was statistically significantly higher in: children aged > 12 months; children with totally resected tumours; children who had received polychemotherapy in accordance with the ATRT-2006 protocol that included radiotherapy and regional administration of a triplet of chemotherapeutic agents. The OS in patients with CNS AT/RT aged < 3 years was statistically significantly higher in: children aged > 12 months; children who had been treated with radiation therapy; patients who had received cytosar/etoposide intrathecally/intraventricularly; patients who had undergone high-dose chemotherapy with subsequent autologous hematopoietic stem cell transplantation. A multivariate analysis revealed that PFS was influenced by age, tumor location, extent of resection and exposure to radiation therapy, regional chemotherapy or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, while OS was affected by age and exposure to radiation therapy.

**Key words:** children, younger age, atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, high-dose chemotherapy, chemotherapy, radiation therapy, treatment results

Olkhova L.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 121–132.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-121-132

**А**типичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) – агрессивная злокачественная опухоль, составляющая 1–2% всех опухолей головного и спинного мозга у детей [1, 2]. Более 80% АТРО ЦНС диагности-

руются в возрасте младше 3 лет, медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 1 год, мальчики болеют несколько чаще девочек, соотношение 1,5:1,3 [3–5]. По результатам проведенных ретроспективных исследований, младший возраст паци-

ентов является неблагоприятным прогностическим фактором [1, 6–8]. В связи с этим стоит подчеркнуть, что у детей в возрасте младше 3 лет чаще диагностируются случаи метастатического поражения структур ЦНС на момент постановки диагноза, имеет место прогностически неблагоприятное влияние синдромов генетической предрасположенности и ограничено проведение лучевой терапии [1, 9, 10]. Поскольку в настоящее время нет единых стандартов лечения АТРО ЦНС, подходы в терапии широко варьируются в зависимости от страны и учреждения. Высокодозная полихимиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) используется у пациентов младше 3 лет для возможного исключения или отсрочки проведения лучевой терапии (ЛТ) в целях улучшения результатов терапии и минимизации последующих долгосрочных нейрокогнитивных нарушений [11–13]. Несмотря на проводимую высокоинтенсивную мульти-модальную терапию, у большинства пациентов с АТРО выявляется прогрессирование болезни или рецидив [6, 12, 13]. Прогноз пациентов младшего возраста с АТРО остается неблагоприятным, особенно при наличии остаточной опухоли или метастазов. По данным недавних международных исследований 3-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в возрастной группе до 3 лет составляют 38,1% и 28,5% соответственно [12]. Это определяет необходимость оптимизации терапии детей с АТРО ЦНС младшей возрастной группы.

**Цель исследования:** оценить результаты лечения детей с АТРО ЦНС в возрасте младше 3 лет и определить влияние на выживаемость различных факторов прогноза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

### План (дизайн) исследования

В условиях специализированных отделений федеральных центров (НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, НМИЦ им. В.А. Алмазова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Российская детская клиническая больница, Медицинский институт им. Сергея Березина), в учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы (НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Морозовская детская городская клиническая больница), а также многопрофильных стационарах

различных регионов Российской Федерации (РФ) с 2008 по 2020 г. проведено ретроспективное много-центровое (в 9 регионах РФ) сплошное сравнительное исследование.

### Критерии соответствия

В исследование включены 106 пациентов в возрасте от 0 до 3 лет с гистологически подтвержденным диагнозом АТРО ЦНС, которые получали комплексное лечение по различным протоколам терапии. Из анализа были исключены пациенты, получившие только оперативное лечение без химио-лучевой терапии.

### Выборка

Минимальный объем выборки при уровне значимости 10% для сохранения статистической мощности в 80% составляет 97 участников. Выборка в 106 пациентов является достаточной для того, чтобы выявить различия в оценке отдельных показателей.

### Методы

Статистический анализ. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Scipy и Lifelines.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана (Me), а в качестве показателей вариации – квартили (Q1; Q3) и размах вариации (min–max). Для сравнения несвязанных выборок в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана–Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критериев Log Rank. Многофакторный анализ выживаемости проводился на основе построения регрессионной модели Кокса (Cox regression) – модель зависимости функции риска от независимых переменных-факторов. Методом

регрессионного оценивания был выбран Backward (пошаговое исключение). Метод Backward стартует с максимального набора предикторов. Затем на каждом шаге из модели исключается наименее полезный из предикторов. Процедура останавливается, когда из модели больше нечего удалять, остались только хорошо объясняющие функцию риска независимые переменные.

Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

Пациенты, живущие на момент анализа данных, цензурированы 01.12.2020. Больные, выбывшие из наблюдения, цензурированы днем последнего контакта с ними. При расчете ОВ учитывалось время от момента операции до даты смерти от любой причины для умерших больных и до даты окончания наблюдения для живых. При расчете ВБП учитывалось время от даты операции до даты неблагоприятного события (смерть, рецидив, прогрессирование болезни) для пациентов, у которых оно произошло, либо до даты окончания наблюдения для больных, у которых оно не произошло.

### Материалы

В исследование включены 106 пациентов из различных регионов РФ в возрасте от 0 до 3 лет на момент постановки диагноза (медиана возраста составила 16 (9; 23) месяцев), у которых гистологически была верифицирована АТРО ЦНС, получавших комплексное лечение и наблюдавшихся в период с 2008 по 2020 г. Из анализа были исключены пациенты, получившие только оперативное лечение без химиолучевой терапии. Произведена оценка результатов лечения пациентов с АТРО в зависимости от пола, возраста, локализации опухоли и ее распространения, объема оперативного вмешательства, протокола химиотерапии (ХТ), проведения ЛТ и интратекальной/интравентрикулярной ХТ, проведения ВДХТ с ауто-ТГСК.

В зависимости от возраста на момент диагностики пациенты были разделены на 2 группы: группу до 12 месяцев составил 41 (38,7%) больной, старше 12 месяцев – 65 (61,3%). В соотношении по полу мальчики незначительно преобладали над девочками: 54 (50,9%) и 52 (49,1%) соответственно. Опухоль у 58 (54,7%) пациентов локализовалась инфратенториально, у 46 (43,4%) – супратенториально и у 2 (1,9%) – в спинном мозге. У всех пациентов инициально выполнено хирургическое лечение в различных объемах: тотальное удаление опухоли – 27 (25,5%), субтотальное – 33 (31,1%), частичное – 42 (39,6%), биопсия – 4 (3,8%). В анализируемой группе преобладали больные с М0-стадией заболевания – 57 пациентов (53,8%), у 36 (34%) выявлена стадия М+ или мультифокальная опухоль, у 13 (12,2%) человек стадия заболевания не уточнена (Мх). Все пациенты

после удаления опухоли получали специфическое лечение. Большинство пациентов ( $n = 67$ , 63,2%) получили химиолучевое лечение по протоколу АТРО-2006, 15 (14,1%) – по протоколу MUV-ATRT, 3 (2,8%) – по протоколу CWS, 9 (8,5%) – по протоколу EU-RHAB, 6 (5,7%) – по протоколу HIT-SKK, у 6 (5,7%) больных выполняли индивидуальные схемы терапии. ЛТ проведена 59 больным: локальная – 52 (49,1%) детям, краниоспинальное облучение – 7 (6,6%). Интратекальное/интравентрикулярное введение химиопрепаратов проводили в большинстве случаев ( $n = 91$ , 85,8%): метотрексата, цитозара, преднизолона – 67 (63,2%) пациентам, метотрексата – 8 (7,5%). ВДХТ с последующей ауто-ТГСК проведена 12 (11,3%) пациентам.

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
Инициальные характеристики пациентов с АТРО ЦНС в возрасте до 3 лет, включенных в исследование ( $n = 106$ )

**Table 1**  
The initial characteristics of study subjects with CNS AT/RT aged < 3 years ( $n = 106$ )

Показатель Parameter	Значение Value	
	Абс. Abs.	%
1	2	3
Пол Gender		
Мужской Male	54	50,9
Женский Female	52	49,1
Возраст на момент постановки диагноза Age at the diagnosis		
Младше 12 месяцев Under 12 months	41	38,7
Старше 12 месяцев Over 12 months	65	61,3
Разброс (min–max), месяцы Range (min–max), months	1–35	
Медиана, месяцы Median, months	16 (9; 23)	
Локализация опухоли Tumor location		
Инфратенториальная Infratentorial	58	54,7
Супратенториальная Supratentorial	46	43,4
Спинной мозг Spinal cord	2	1,9
Стадия заболевания Stage of the disease		
M0	57	53,8
M+ или мультифокальная опухоль M+ or multifocal tumor	36	34,0
Mx	13	12,2
Объем резекции опухоли Extent of resection		
Тотальная резекция Total resection	27	25,5
Субтотальная резекция Subtotal resection	33	31,1
Частичная резекция Partial resection	42	39,6
Биопсия Biopsy	4	3,8

1	2	3
<b>Протокол ХТ</b> Chemotherapy protocol		
АТРО-2006 ATRT-2006	67	63,2
MUV-ATRT	15	14,1
EU-RHAB	9	8,5
HIT-SKK	6	5,7
CWS	3	2,8
Индивидуальные схемы терапии Tailored regimens	6	5,7
<b>ЛТ</b> Radiation therapy		
Локальная Local	52	49,1
Краниоспинальное облучение Craniospinal radiation	7	6,6
Не проводилась Not administered	47	44,3
<b>Инtrateкальная/интравентрикулярная ХТ</b> Intrathecal/intraventricular chemotherapy		
Метотрексат, цитозар, преднизолон Methotrexate, cytosar, prednisolone	67	63,2
Метотрексат Methotrexate	8	7,5
Цитозар, этопозид Cytosar, etoposide	16	15,1
Не проводилась Not administered	15	14,2
<b>ВДХТ</b> High-dose chemotherapy		
Проводилась Administered	12	11,3
Не проводилась Not administered	94	88,7

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент проведения анализа 01.12.2020 живы 47 (44,4%), выбыл из наблюдения 1 (0,9%), умерли 58 (54,7%) больных, из них 52 (90%) от прогрессирования болезни и 6 (10%) от осложнений полихимиотерапии. Развития вторичных опухолей в этой группе больных отмечено не было. У 1 пациентки отмечено развитие экстракраниального шунт-ассоциированного интраабдоминального метастазирования в течение 10 мес с момента постановки диагноза [14].

С помощью статистического анализа всей группы ( $n = 106$ ) было установлено, что ВБП составила: 1-летняя 0,50 (0,40; 0,59), 2-летняя 0,29 (0,20; 0,38), 5-летняя 0,27 (0,18; 0,37). Медиана ВБП – 12 (9; 17) (1–108) мес (рисунки 1А). ОВ составила: 1-летняя 0,72 (0,63; 0,80), 2-летняя 0,53 (0,42; 0,62), 5-летняя 0,40 (0,29; 0,50). Медиана ОВ составила 27 (18; 38) (1–108) мес (рисунки 1Б).

В целях улучшения результатов лечения и их оптимизации были проанализированы результаты терапии пациентов с АТРО в зависимости от следующих факторов: применение различных методов лечения (оперативное вмешательство, ХТ, ЛТ), возраст пациентов, пол, локализация и распространенность опухоли, объем оперативного вмешательства, объем ЛТ, протокол проведенной

полихимиотерапии. Результаты анализа представлены в таблице 2.

По результатам статистического анализа выявлено статистически значимое влияние на ВБП возраста пациентов на момент постановки диагноза, объема резекции, протокола ХТ, проведения ЛТ, интратекальной/интравентрикулярной ХТ, графики выживаемости представлены на рисунке 2.

ВБП у пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет была статистически значимо выше:

– у детей старше 12 месяцев в сравнении с младшей возрастной группой: 0,33 (0,21; 0,46) и 0,17 (0,07; 0,33) соответственно,  $p = 0,0047$  (рисунок 2А);

– при тотальном удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией опухоли – 0,51 (0,30; 0,68); 0,29 (0,14; 0,46); 0,09 (0,02; 0,23); 0,00 (0,00; 0,00) соответственно,  $p = 0,025$  (рисунок 2Б);

– у детей, получавших ХТ по протоколу АТРО-2006 и индивидуальным схемам терапии, – 0,33 (0,21; 0,46); 0,33 (0,05; 0,68) соответственно,  $p = 0,0020$  (рисунок 2В);

– при проведении краниоспинального и локального облучения, чем при отсутствии ЛТ – 0,67 (0,19; 0,90), 0,42 (0,27; 0,56) и 0,00 (0,00; 0,00) соответственно,  $p < 0,001$  (рисунок 2Г);

**Рисунок 1**  
ВБП (А) и ОВ (Б) пациентов с АТРО в возрасте до 3 лет

Figure 1  
Progression-free survival (PFS) (A) and overall survival (OS) (B) of the patients with AT/RT under 3 years of age

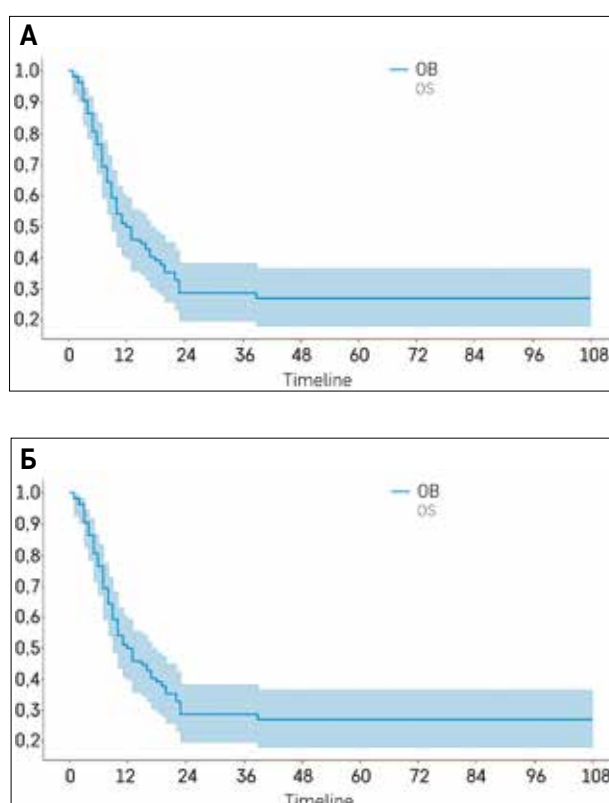


Таблица 2

Результаты лечения детей с АТРО младше 3 лет в зависимости от различных факторов

Table 2

The results of treatment of the children with AT/RT aged &lt; 3 years according to various factors

Факторы Factors	ВБП PFS			ОВ OS		
	Медиана вероятности выживаемости (95% ДИ) Median survival probability (95% CI)	Медиана времени, мес (95% ДИ) Median time, mo (95% CI)	Log Rank, p	Медиана вероятности выживаемости (95% ДИ) Median survival probability (95% CI)	Медиана времени, мес (95% ДИ) Median time, mo. (95% CI)	Log Rank, p
Пол: Gender: мужской (n = 54) male (n = 54) женский (n = 52) female (n = 52)	0,23 (0,13; 0,39) 0,29 (0,17; 0,43)	11 (9; 13) 17 (8; 22)	0,5061	0,24 (0,07; 0,47) 0,44 (0,30; 0,58)	20 (14; 70) 32 (23; –)	0,1637
Возраст: Age: младше 12 месяцев (n = 41) under 12 months (n = 41) старше 12 месяцев (n = 65) over 12 months (n = 65)	0,17 (0,07; 0,33) 0,33 (0,21; 0,46)	8 (7; 10) 19 (11; 23)	0,0047	0,24 (0,11; 0,40) 0,44 (0,29; 0,59)	13 (10; 20) 38 (25; –)	0,0004
Локализация опухоли: Tumor location: инфратенториальная (n = 58) infratentorial (n = 58) супратенториальная (n = 46) supratentorial (n = 46) спинной мозг (n = 2) spinal cord (n = 2)	0,28 (0,16; 0,40) 0,24 (0,11; 0,40) 1,00 (1,00; 1,00)	10 (8; 20) 13 (9; 20) –	0,4828	0,40 (0,24; 0,55) 0,30 (0,16; 0,46) 0,50 (0,01; 0,91)	32 (23; –) 20 (13; 30) 1 (1; –)	0,4111
Стадия заболевания: Stage of the disease: M0 (n = 57) M+ или мультифокальная опухоль (n = 36) M+ or multifocal tumor (n = 36) Mx (n = 13)	0,31 (0,18; 0,45) 0,21 (0,09; 0,36) 0,25 (0,06; 0,51)	16 (11; 23) 8 (5; 17) 8 (5; 8)	0,0727	0,39 (0,22; 0,56) 0,32 (0,17; 0,48) 0,35 (0,11; 0,60)	30 (24; –) 14 (9; 32) 18 (9; –)	0,0995
Объем резекции опухоли: Extent of resection: тотальная резекция (n = 26) total resection (n = 26) субтотальная резекция (n = 33) subtotal resection (n = 33) частичная резекция (n = 43) partial resection (n = 43) биопсия (n = 4) biopsy (n = 4)	0,51 (0,30; 0,68) 0,29 (0,14; 0,46) 0,09 (0,02; 0,23) 0,00 (0,00; 0,00)	– (8; –) 13 (9; 39) 9 (7; 16) 10 (7; 13)	0,0324	0,62 (0,38; 0,78) 0,31 (0,14; 0,50) 0,27 (0,12; 0,45) 0,25 (0,01; 0,67)	– (20; –) 25 (15; 70) 18 (11; 32) 10 (2; –)	0,0848
Протокол ХТ: Chemotherapy protocol: АТРО-2006 (n = 67) ATRO-2006 (n = 67) CWS (n = 3) HIT-SKK (n = 6) EU-RHAB (n = 9) индивидуальные схемы терапии (n = 6) tailored regimens (n = 6) MUV-ATRT (n = 15)	0,33 (0,21; 0,46) 0,00 (0,00; 0,00) 0,00 (0,00; 0,00) 0,11 (0,01; 0,39) 0,33 (0,05; 0,68) 0,26 (0,05; 0,55)	17 (10; 23) 4 (4; 10) 6 (2; 23) 9 (2; 15) 13 (3; –) 18 (3; –)	0,0020	0,39 (0,24; 0,53) 0,00 (0,00; 0,00) 0,33 (0,05; 0,68) 0,22 (0,03; 0,51) 0,44 (0,07; 0,78) 0,54 (0,17; 0,81)	29 (18; –) 5 (5; 23) 38 (8; –) 18 (4; –) 17 (14; –) – (6; –)	0,1663
Лучевая терапия: Radiation therapy: локальная (n = 52) local (n = 52) краниоспинальное облучение (n = 7) craniospinal radiation (n = 7) не проводилась (n = 47) not administered (n = 47)	0,42 (0,27; 0,56) 0,67 (0,19; 0,90) 0,00 (0,00; 0,00)	22 (16; –) – (19; –) 6 (5; 7)	< 0,001	0,50 (0,29; 0,68) 0,80 (0,20; 0,97) 0,13 (0,05; 0,26)	– (29; –) – (32; –) 11 (9; 14)	< 0,001
Инtrateкальная/интравентрикулярная химиотерапия: Intrathecal/intraventricular chemotherapy: метотрексат, цитозар, преднизолон (n = 67) methotrexate, cytosar, prednisolone (n = 67) метотрексат (n = 8) methotrexate (n = 8) не проводилось (n = 15) not administered (n = 15) цитозар, этопозид (n = 16) cytosar, etoposide (n = 16)	0,34 (0,22; 0,46) 0,00 (0,00; 0,00) 0,08 (0,01; 0,29) 0,27 (0,05; 0,57)	17 (10; 23) 12 (3; 15) 5 (3; 9) 18 (6; –)	0,0002	0,40 (0,25; 0,54) 0,15 (0,01; 0,50) 0,20 (0,04; 0,42) 0,56 (0,18; 0,82)	30 (20; –) 25 (11; 38) 13 (4; 18) – (12; –)	0,0408
ВДХТ: High-dose chemotherapy: проводилось (n = 12) administered (n = 12) не проводилось (n = 94) not administered (n = 94)	0,23 (0,01; 0,60) 0,26 (0,17; 0,36)	23 (18; –) 10 (8; 13)	0,0546	0,60 (0,20; 0,85) 0,34 (0,23; 0,45)	– (25; –) 23 (15; 30)	0,0328

Примечание. ДИ – доверительный интервал.  
Notes. CI – confidence interval.

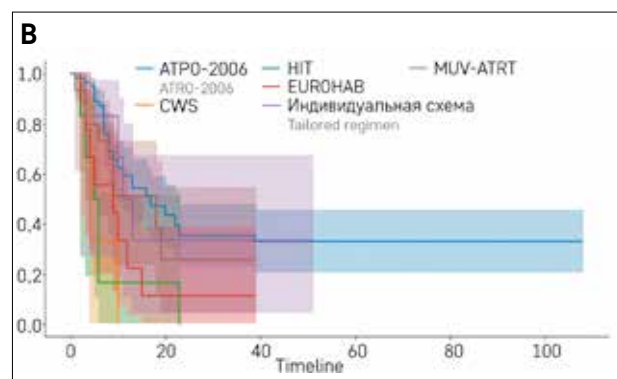
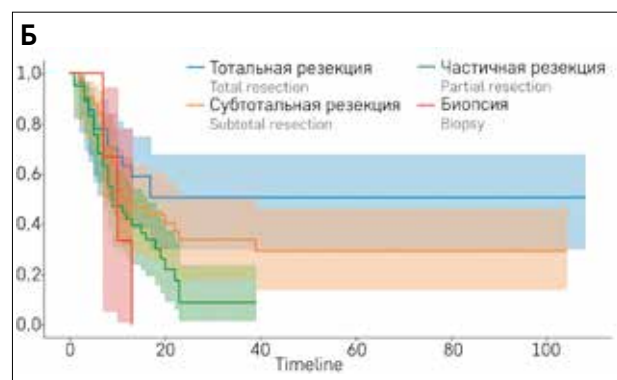
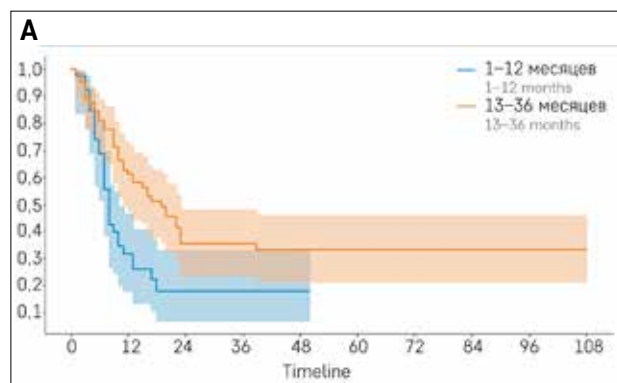
– при интратекально/интравентрикулярном введении триплета (метотрексат, цитозар, преднизолон), чем при введении цитозара/этопозиды, метотрексата и без регионарного введения химиопрепаратов – 0,34 (0,22; 0,46); 0,27 (0,05; 0,57); 0,00 (0,00; 0,00); 0,08 (0,01; 0,29) соответственно,  $p = 0,0002$  (рисунок 2Д).

По результатам статистического анализа выявлено статистически значимое влияние на ОВ возраста пациентов на момент постановки диагноза, прове-

**Рисунок 2**

ВБП пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет в зависимости от различных факторов: А – возраста пациентов; Б – объема резекции опухоли; В – протокола ХТ; Г – ЛТ; Д – интратекальной/интравентрикулярной ХТ

Figure 2  
The PFS of the patients with CNS AT/RT under 3 years of age according to various factors: A – patient age; Б – the extent of resection; В – chemotherapy protocol; Г – radiation therapy; Д – intrathecal/intraventricular chemotherapy



дение ЛТ, регионарной ХТ и ВДХТ, графики выживаемости представлены на рисунке 3.

ОВ у пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет была статистически значимо выше:

– у детей старше 12 месяцев в сравнении с младшей возрастной группой: 0,44 (0,29; 0,59) и 0,24 (0,11; 0,40) соответственно,  $p = 0,0004$  (рисунок 3А);

– при проведении краниоспинального и локального облучения, чем при отсутствии ЛТ – 0,80 (0,20; 0,97), 0,50 (0,29; 0,68) и 0,13 (0,05; 0,26) соответственно,  $p < 0,001$  (рисунок 3Б);

– при интратекальном/интравентрикулярном введении цитозара/этопозиды, чем при применении метотрексата, цитозара, преднизолона, только метотрексата и без регионарного введения химиопрепаратов: 0,56 (0,18; 0,82); 0,40 (0,25; 0,54); 0,15 (0,01; 0,50) и 0,20 (0,04; 0,42) соответственно,  $p = 0,0408$  (рисунок 3В);

– при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в отличие от пациентов без ВДХТ с ауто-ТГСК: 0,60 (0,20; 0,85) и 0,34 (0,23; 0,45) соответственно,  $p = 0,0328$  (рисунок 3Г).

Проведен многофакторный анализ (регрессия Кокса) – Cox Proportional Hazard Model (Survival Regression).

Из таблицы 3 видно, что итоговая модель «Выживаемость без прогрессирования» включает переменные: «Возраст», «Локализация», «Объем резекции опухоли», «Проведение ЛТ», «Проведение интратекальной/интравентрикулярной ХТ», «Проведение ВДХТ».

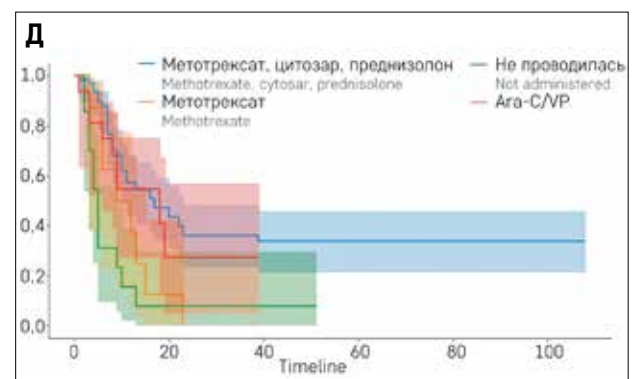
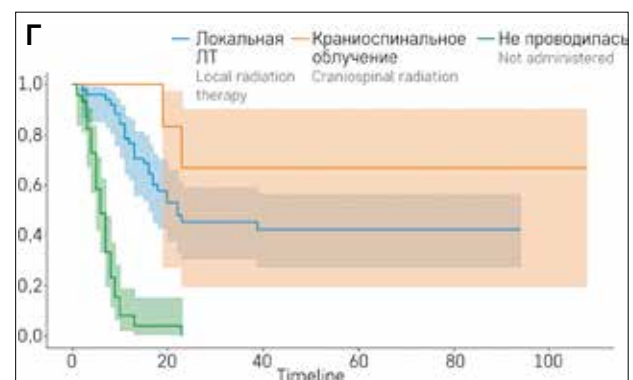


Рисунок 3

ОВ пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет в зависимости от различных факторов: А – возраста пациентов; Б – ЛТ; В – интратекальной/интравентрикулярной ХТ; Г – ВДХТ с ауто-ТГСКТ

Figure 3

The OS of the patients with CNS AT/RT under 3 years of age according to various factors: А – patient age; Б – radiation therapy; В – intrathecal/intraventricular chemotherapy; Г – high-dose chemotherapy with autologous HSCT

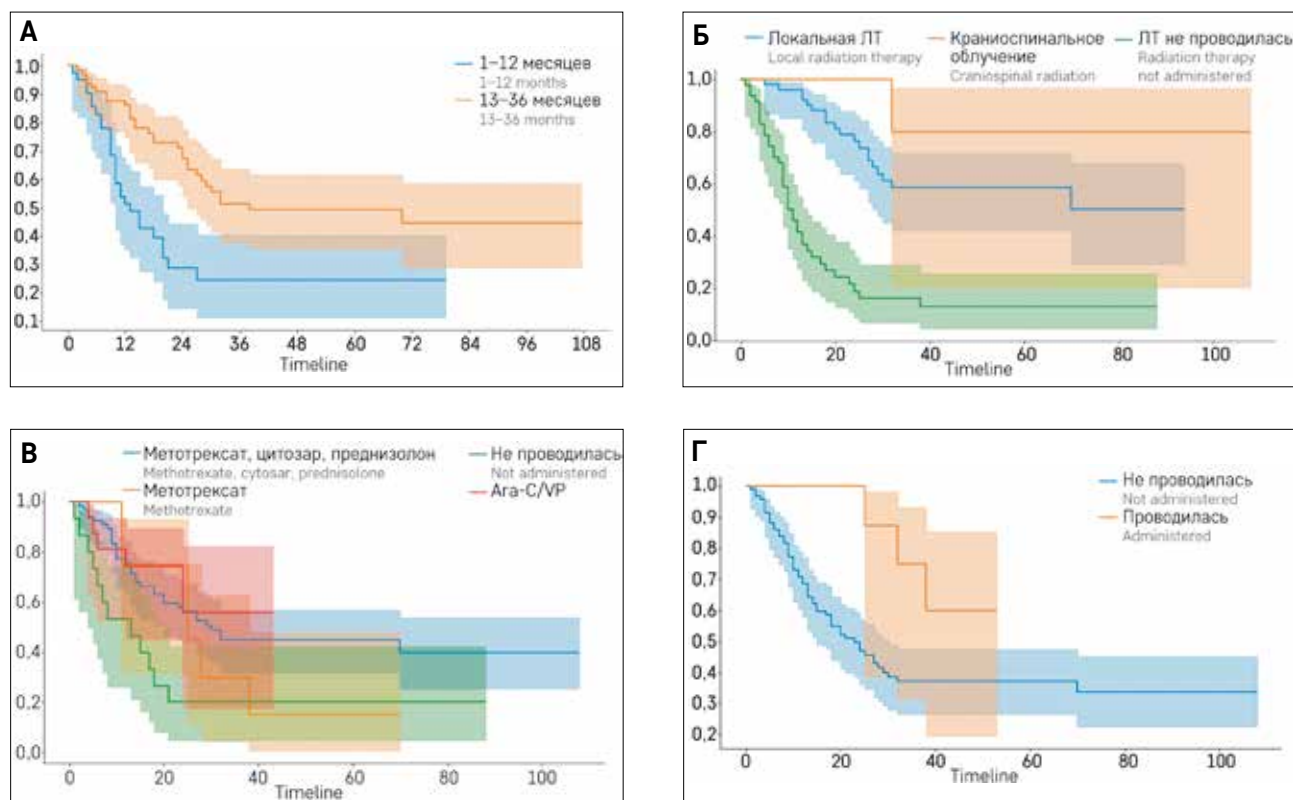


Таблица 3  
Зависимость ВПГ

Table 3  
The dependence of PFS

Показатель Parameter	Sig.	Exp(B) lower 95%	Exp(B)	Exp(B) upper 95%
Возраст Age	0,0706	0,3597	0,6122	1,0420
Локализация Location	0,0149	0,2923	0,5059	0,8754
Объем резекции опухоли Extent of resection	0,0304	1,0719	2,0808	4,0392
Проведение ЛТ Exposure to radiation therapy	< 0,001	0,0445	0,0875	0,1717
Проведение интратекальной/ интравентрикулярной ХТ Exposure to intrathecal/ intraventricular chemotherapy	0,0017	0,1568	0,3196	0,6515
Проведение ВДХТ Exposure to high-dose chemotherapy	0,0163	0,1396	0,3383	0,8194

Значение Exp(B) для переменной «Возраст» равно 0,6122. Это обозначает, что при увеличении возраста риск наступления исхода (смерти) увеличивается в 0,6122 раза или уменьшается на 38,78%.

Значение Exp(B) для переменной «Локализация» равно 0,5059. Это обозначает, что при локализации опухоли в супратенториальной области риск наступления исхода (смерти) увеличивается в 0,5059 раза или уменьшается на 49,41%. Или для членов попу-

ляции риск развития исхода (смерти) при локализации опухоли в супратенториальной области может уменьшаться на 12,46–70,77%.

Значение Exp(B) для переменной «Объем резекции опухоли» равно 2,0808. Это обозначает, что при не тотальном удалении опухоли риск наступления исхода (смерти) увеличивается в 2,0808 раза. Границы 95% ДИ отражают, в каких пределах с вероятностью 95% находится значение этого коэффициента для популяции, из которой была сформирована выборка. То есть для членов популяции риск развития исхода (смерти) при не тотальном удалении опухоли может увеличиться в 1,0719 раз до 4,0392 раза.

Значение Exp(B) для переменной «Проведение ЛТ» равно 0,0875. Это обозначает, что риск смерти снижается на 91,25% после проведения ЛТ. Границы 95% ДИ: 82,83–95,55.

Значение Exp(B) для переменной «Проведение интратекальной/интравентрикулярной ХТ» равно 0,3196. Это обозначает, что риск смерти снижается на 68,04% после проведения интратекальной/интравентрикулярной ХТ. Границы 95% ДИ: 34,85–84,32.

Значение Exp(B) для переменной «Проведение ВДХТ» равно 0,3383. Это обозначает, что риск

**Таблица 4**  
Зависимость ОВ

**Table 4**  
The dependence of OS

Показатель Parameter	Sig.	Exp(B) lower 95%	Exp(B)	Exp(B) upper 95%
Возраст Age	0,0035	0,2523	0,4406	0,7692
Проведение ЛТ Exposure to radiation therapy	< 0,001	0,1068	0,1890	0,3344

смерти снижается на 66,17% после проведения ВДХТ. Границы 95% ДИ: 18,06–86,04.

Из таблицы 4 видно, что итоговая модель «Общая выживаемость» включает переменные: «Возраст», «Проведение ЛТ»

Значение Exp(B) для переменной «Возраст» равно 0,4406. Это обозначает, что при увеличении возраста риск наступления исхода (смерти) уменьшается на 55,94%. Границы 95% ДИ: 23,08–74,77.

Значение Exp(B) для переменной «Проведение ЛТ» равно 0,1890. Это обозначает, что риск смерти снижается на 81,10% после проведения ЛТ. Границы 95% ДИ: 66,56–89,32.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

АТРО ЦНС – редкая агрессивная злокачественная опухоль с неблагоприятным исходом, выявляется преимущественно у детей раннего возраста [3, 4]. По данным литературы, АТРО ЦНС чаще локализуется под наметом мозжечка (~55–60%), реже над ним (~35–40%), крайне редко в спинном мозге (~1–2%) [3, 7, 15]. В нашем исследовании незначительно преобладали опухоли инфратенториальной локализации (54,7%), реже встречались супратенториальные опухоли (43,4%) и крайне редко в спинном мозге (1,9%). По данным международной литературы, 2-летняя ВБП у детей младшей возрастной группы с АТРО продолжает оставаться низкой и колеблется в пределах 25–40% [11, 12, 15–17]. В нашем исследовании 2-летняя ВБП составила 29%, что кардинально не отличается от международных данных.

В данном исследовании продемонстрированы несколько моментов, которые представляют большой интерес в терапии АТРО в возрасте до 3 лет. Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости проведения ЛТ пациентам с АТРО младшей возрастной группы. По результатам одно- и многофакторного анализов ОВ и ВБП значительно выше у пациентов, получивших ЛТ. Ранее применение ЛТ у детей младше 3 лет было ограничено в связи с высоким риском нейрокогнитивных расстройств, эндокринных нарушений и развития вторичных опухолей. В некоторых протоколах использовалась риск-адаптированная ЛТ [10, 18]. В недавней

публикации W.C. Yang и соавт. [13] показано, что раннее проведение ЛТ способствует наилучшей выживаемости больных с АТРО. С учетом появившейся возможности проведения протонной ЛТ в РФ возраст пациентов с АТРО, которые могут получать ЛТ, снизился до 1 года. Ранее в центре MD Anderson проведен анализ показателей 31 пациента с АТРО после облучения протонами: медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составила 20,8 мес, ОВ – 34,3 мес [19]. В исследовании D.C. Weber 2-летние показатели ОВ и БСВ составили 64,6% и 66% соответственно. При этом острая токсичность была не выше II степени, а 2-летняя выживаемость без проявлений токсичности составила 90% [20]. Таким образом, снижения качества жизни отмечено не было. В ранее опубликованное корейское исследование включены пациенты, получившие тандемную ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, все выжившие больные получали ЛТ на ранних сроках терапии [21]. Ни один из пациентов, получавших индукционную полихимиотерапию и ВДХТ с последующей ауто-ТГСК без ЛТ, не выжил. Это косвенно предполагает, что ВДХТ с последующей ауто-ТГСК не может заменить ЛТ в качестве метода локального лечения. Аналогично в исследовании Reddy и соавт. сочетание ЛТ и ВДХТ с последующей ауто-ТГСК позволило достичь 4-летней ВБП и ОВ у пациентов младше 3 лет 35% и 40% соответственно [11].

В нашем исследовании при однофакторном анализе проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК улучшает ОВ и БСВ, при многофакторном анализе БСВ также зависит от ВДХТ. Пока не проведено рандомизированного исследования для оценки ВДХТ с ауто-ТГСК на выживаемость пациентов старше 3 лет. Ряд авторов подчеркивают значение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК для повышения выживаемости пациентов с АТРО. В исследовании Lafay-Cousin и соавт. сообщалось об улучшении ОВ у пациентов, получивших высокодозную полихимиотерапию с ауто-ТГСК по сравнению с пациентами, получившими только стандартную полихимиотерапию: 2-летняя ОВ составила  $47,9 \pm 12,1\%$  и  $27,3 \pm 9,5\%$  соответственно [22]. Тем не менее стоит отметить, что среди 9 выживших пациентов, получивших высокодозную полихимиотерапию, 55% имели тотальную резекцию опухоли и 67% – локальную стадию на момент постановки диагноза. Отдельно стоит подчеркнуть результаты лечения АТРО ЦНС по протоколу MUV у 9 пациентов с М0–М3-стадией, полученные группой Медицинского университета Вены. Схема лечения включала 3 блока 9-недельной полихимиотерапии с использованием антрациклинов, алкилирующих препаратов, высокодозного метотрексата и интратекальной ХТ (этопозид, цитозар) с последующим проведением ВДХТ с ауто-ТГСК. Локальную

ЛТ (средняя очаговая доза 54 Гр) проводили после завершения полихимиотерапии. При этом 5-летняя ОВ у данной когорты больных составила 100%, БСВ –  $88,9 \pm 10,58\%$  [23]. Напротив, стратегия Headstart III, основанная на индукции с использованием высоких доз метотрексата и миелоаблативном режиме ВДХТ с ауто-ТГСК, не привела к аналогичным результатам, что указывает на потенциально пагубный эффект продолжительной индукции [24]. Fossey и соавт. продемонстрировали улучшение 5-летней ВБП у пациентов с АТРО в возрасте до 1 года, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, по сравнению с теми, кто не получал ВДХТ: 50,1% и 11,3% соответственно,  $p < 0,001$ . При этом у пациентов, достигших полного эффекта до проведения ВДХТ, ОВ значительно выше [15]. Это свидетельствует о том, что статус опухоли до ВДХТ важен для прогнозирования результата и необходимо тщательное рассмотрение показаний для ВДХТ. Однако из-за небольшого числа пациентов и используемых различных методов лечения пока невозможно сделать однозначных выводов относительно роли ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО.

Также в настоящее время нет единого мнения в отношении оптимальной схемы стандартной полихимиотерапии. Протокол IRS III (АТРО-2006), включающий стандартную ХТ в сочетании с интратекальной/интравентрикулярной ХТ и адъювантной ЛТ позволил достичь 2-летней БСВ и ОВ 53% и 70% соответственно [10]. В исследовании EuroRhab, в котором использовалась стандартная ХТ с включением антрациклинов и алкилирующих агентов в сочетании с интравентрикулярной ХТ метотрексатом и ЛТ, были достигнуты аналогичные результаты: 6-летняя БСВ и ОВ составили 45% и 46% соответственно [6]. В нашем исследовании ВБП была статистически достоверно выше у пациентов, получавших ХТ по протоколу АТРО-2006 – 0,33 (0,21; 0,46),  $p = 0,0020$  по сравнению с другими протоколами терапии.

Интравентрикулярное/интратекальное введение химиопрепаратов используется в комбинации со стандартной полихимиотерапией или ВДХТ в целях профилактики и лечения лептоменингеального распространения опухоли [6, 10, 23]. Наиболее часто используются метотрексат, цитарабин и этопозид. В недавнем метаанализе 44 исследований, включавшем 123 пациента с метастатической АТРО, было продемонстрировано улучшение ОВ после применения интратекальной ХТ (3-летняя ОВ составила 32% против 22% соответственно), что в очередной раз подчеркивает необходимость использования данного подхода в терапии АТРО [25]. Однако есть данные о противоречивых результатах использования интравентрикулярной/интратекальной ХТ [18, 22, 26]. По

результатам данного исследования проведение регионарной ХТ статистически достоверно повышает ОВ и ВБП, а также влияет на ВБП при многофакторном анализе.

Следует отдельно подчеркнуть влияние молекулярной группы на результаты лечения пациентов с АТРО. Frühwald и соавт. продемонстрировали более высокую 5-летнюю ОВ у пациентов с молекулярной группой АТРТ-TYR по сравнению с АТРТ-MYC и АТРТ-SHN:  $48,8 \pm 10,2\%$ ;  $36,4 \pm 12,5\%$  и  $19 \pm 8,8\%$  соответственно. Авторы показали, что молекулярная группа АТРТ-TYR и возрастная группа старше 1 года являются потенциально независимыми факторами стратификации пациентов с АТРО на группы риска [7]. Напротив, Reddy и соавт. отметили, что 4-летняя ОВ выше у пациентов с опухолями АТРТ-SHN по сравнению с АТРТ-TYR и АТРТ-MYC: 56%, 41% и 27% соответственно,  $p = 0,266$ . Необходимы дальнейшие крупные ретро- и проспективные исследования в целях определения влияния молекулярной группы на выживаемость пациентов с АТРО для возможной редукции объема терапии [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе выборки пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет в нашем исследовании ВБП статистически значимо была выше у детей старше 12 месяцев с тотальной резекцией опухоли, получивших полихимиотерапию по протоколу АТРО-2006 с включением ЛТ и регионарным введением триплета химиопрепаратов. ОВ у пациентов с АТРО ЦНС младше 3 лет была статистически значимо выше у пациентов старше 12 месяцев при проведении ЛТ, при интратекальном/интравентрикулярном введении цитозара/этопозид, при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. При многофакторном анализе на ВБП влияли возраст, локализация опухоли, объем резекции, проведение ЛТ, регионарная ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК; на ОВ – возраст и ЛТ.

На основании вышеописанных статистических данных можно дать следующие практические рекомендации при определении тактики ведения пациентов с АТРО:

1. В связи с тем, что выживаемость у пациентов с тотально удаленными опухолями статистически значимо выше, необходимо выполнять максимально возможную резекцию при первичном удалении опухоли.

2. У пациентов с АТРО как одной из самых высокоагрессивных опухолей ЦНС необходимо проведение ЛТ вне зависимости от возраста. Этот метод терапии рассматривается как одна из основных куративных опций для пациентов с АТРО. У детей целесообразно применение протонной ЛТ, что позволит снизить риск

отдаленных осложнений. Ограничение по возрасту возможно в объеме ЛТ.

3. ХТ – неотъемлемый компонент в комплексном лечении пациентов с АТРО ЦНС. Использование системной и регионарной ХТ по протоколу АТРО-2006 является наиболее эффективным в лечении АТРО.

4. ВДХТ – важный метод лечения АТРО у детей младше 3 лет.

Кроме этого, хочется подчеркнуть, что улучшение выживаемости данной группы пациентов может быть основано на дифференцированном подходе в терапии в соответствии с молекулярными подгруппами АТРО. Пациенты, перенесшие терапию по поводу АТРО ЦНС, должны длительно находиться под динамическим наблюдением не только детского онколога, но и специалистов других профилей в целях своевременного определения не только вторичных опухолей, но и отсроченной токсичности проведенной терапии, оценки нейрокогнитивных функций, качества жизни.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

Olkhova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>  
 Zheludkova O.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>  
 Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>  
 Smirnova A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>  
 Dinikina Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>  
 Kushel Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>  
 Melikyan A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>  
 Gorelyshev S.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>  
 Ryzhova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>  
 Trunin Yu.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>  
 Shults E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5406-944>  
 Gevorgyan A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>  
 Gorbatykh S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>  
 Kislyakov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>  
 Popov V.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>  
 Privalova L.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3327-4582>  
 Yudina N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>  
 Tarasova E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3095-0790>  
 Pogorelov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>  
 Polushkina O.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>  
 Levashov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>  
 Vorobyov N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>  
 Plakhotina N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9131-7924>  
 Martynova N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1679-5173>  
 Skvortsova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0392-7576>  
 Zaychikov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>  
 Mushinskaya M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>  
 Sakun D.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>  
 Minkina L.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>  
 Lukina T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8654>  
 Shchepkina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>  
 Korshunov A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5257-3623>

## Литература

- Hilden J.M., Meerbaum S., Burger P., Finlay J., Janss A., Scheithauer B.W., et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14): 2877–84. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.073. PMID: 15254056.
- Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fou-ladi M., Broniscer A., Merchant T.E., et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23 (7): 1491–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.187. PMID: 15735125.
- Ostrom Q.T., Chen Y., de Blank P.M., Ondracek A., Farah P., Gittleman H., et al. The descriptive epidemiology of atypical teratoid/rhabdoid tumors in the United States, 2001–2010. *Neuro Oncol* 2014; 16 (10): 1392–9.
- Lau C.S., Mahendraraj K., Chamberlain R.S. Atypical teratoid rhabdoid tumors: a population-based clinical outcomes study involving 174 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2010). *Cancer Manag Res* 2015; 7: 301–9.
- Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Горбатовых С.В., Лившиц М.И., Попов В.Е., Тарасова И.С. и др. Злокачественные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2003; 2 (3): 32–9.
- Bartelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., et al. Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med* 2016; 5 (8): 1765–75. DOI: 10.1002/cam4.741.
- Frühwald M.C., Hasselblatt M., Nemes K., Bens S., Steinbügl M., Johann P.D., et al. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol* 2020; 22 (7): 1006–17. DOI: 10.1093/neuonc/noz244. PMID: 31883020; PMCID: PMC7339901.
- Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горелышев С.К., Рыжова М.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения атипичных тератоидно-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (4): 18–27.
- Richardson E.A., Ho B., Huang A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: from tumors to therapies. *J Korean Neurosurg Soc* 2018; 61 (3): 302–11. DOI: 10.3340/jkns.2018.0061.
- Chi S.N., Zimmerman M.A., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 385–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7724. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064966; PMCID: PMC2645855.
- Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., Burger P.C., Pollack I.F., Krailo M.D., et al. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and

- Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol* 2020; 38 (11): 1175–85. DOI: 10.1200/JCO.19.01776. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32105509; PMCID: PMC7145589.
12. Park M., Han J.W., Hahn S.M., Lee J.A., Kim J.Y., Shin S.H., et al. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System in Children Under the Age of 3 Years. *Cancer Res Treat* 2020. DOI: 10.4143/crt.2020.756. Epub ahead of print. PMID: 33138347.
  13. Yang W.C., Yen H.J., Liang M.L., Chen H.H., Lee Y.Y., Chang F.C., et al. Effect of early radiotherapy initiation and high-dose chemotherapy on the prognosis of pediatric atypical teratoid rhabdoid tumors in different age groups. *J Neurooncol* 2020; 147 (3): 619–31. DOI: 10.1007/s11060-020-03456-1. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222933.
  14. Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Попов В.Е., Басалай Т.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Ким Л.А. Шунт-ассоциированное интраабдоминальное метастазирование атипичной тератоид-рабдоидной опухоли головного мозга. *Детская хирургия* 2020; 24 (2): 108–16.
  15. Fossey M., Li H., Afzal S., Fossey M., Li H., Afzal S., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2017; 132 (1): 155–62.
  16. Lu V.M., Di L., Eichberg D.G., Luther E.M., Shah A.H., Daniels D.J., et al. Age of diagnosis clinically differentiates atypical teratoid/rhabdoid tumors diagnosed below age of 3 years: a database study. *Childs Nerv Syst* 2020. DOI: 10.1007/s00381-020-04972-1. Epub ahead of print. PMID: 33236183.
  17. Yamasaki K., Kiyotani C., Terashima K., Watanabe Y., Kanamori M., Koga Y., et al. Clinical characteristics, treatment, and survival outcome in pediatric patients with atypical teratoid/rhabdoid tumors: a retrospective study by the Japan Children's Cancer Group. *J Neurosurg Pediatr* 2019;1–10. DOI: 10.3171/2019.9.PEDS19367. Epub ahead of print. PMID: 31731266.
  18. Fonseca A., Al-Karmi S., Vasiljevic A., Dodgson A., Sin Chan P., Lafay Cousin L., et al. Rare embryonal brain tumors. In: *Brain tumors in children*. Springer; 2018. Pp. 302–309.
  19. McGovern S.L., Okcu M.F., Munsell M.F., Kumbalasseriyil N., Grosshans D.R., McAleer M.F. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90 (5): 1143–52.
  20. Weber D.C., Ares C., Malyapa R., Albertini F., Calaminus G., Kliebsch U., et al. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/ rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. *J Neurooncol* 2015; 121 (2): 389–97.
  21. Sung K.W., Lim D.H., Yi E.S., Choi Y.B., Lee J.W., Yoo K.H., et al. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. *Cancer Res Treat* 2016; 48 (4): 1408–19. DOI: 10.4143/crt.2015.347. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27034140; PMCID: PMC5080816.
  22. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., et al. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (3): 353–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.005. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22023887.
  23. Slavc I., Chocholous M., Leiss U., Haberer C., Peyrl A., Azizi A.A., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. *The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. Cancer Med* 2014; 3 (1): 91–100. DOI: 10.1002/cam4.161. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24402832; PMCID: PMC3930393.
  24. Zaky W., Dhall G., Ji L., Haley K., Allen J., Atlas M., et al. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (1): 95–101. DOI: 10.1002/pbc.24648. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23934933.
  25. Underiner R.M., Eltobgy M., Stanek J.R., Finlay J.L., AbdelBaki M.S. Meta-Analysis of Treatment Modalities in Metastatic Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors in Children. *Pediatr Neurol* 2020; 108: 106–12. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.003. Epub 2020 May 8. PMID: 32402552.
  26. Schrey D., Carceller Lechón F., Malietzis G., Moreno L., Dufour C., Chi S., et al. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. *J Neurooncol* 2016; 126 (1): 81–90. DOI: 10.1007/s11060-015-1904-0. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26608522.