

Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей

О.Г. Желудкова^{1, 2}, Л.В. Ольхова³, М.В. Рыжова⁴, Л.В. Шишкина⁴, Ю.В. Кушель⁴, А.Г. Меликян⁴, С.К. Горельшев⁴, А.В. Голанов⁴, Ю.Ю. Трунин⁴, Н.А. Воробьев^{2, 5, 6}, Н.А. Плахотина², К.Ф. Бойко², А.С. Левашов⁷, О.Б. Полушкина¹, Д.Ю. Корнеев¹, Т.В. Постникова¹, И.Д. Бородин⁸, А.Н. Кисляков⁹, Д.А. Скобеев⁹, С.В. Горбатов⁹, С.С. Озеров⁹, Е.В. Скоробогатова³, Е.В. Иношкина¹⁰, В.Е. Попов¹¹, М.В. Мушинская¹², С.Г. Коваленко¹³, Д.Н. Погорелов¹⁴, Н.Б. Юдина¹⁵, А.Н. Зайчиков¹⁶, Р.Р. Байрамгулов¹⁷, Д.Л. Сакун¹⁸, Л.М. Минкина¹⁹, Е.П. Мацега²⁰, Н.В. Цыренова²¹, Е.Н. Гришина²², М.В. Борисова²³, А.Ф. Матьцын²⁴, Т.Б. Федорова²⁵, Ю.В. Диникина²⁶, В.В. Мартыненко²⁷, А.П. Шапочник^{28, 29}, И.М. Юнусова³⁰, В.А. Митрофанов³¹, А.А. Румянцев³², И.В. Фисюн³³, В.Н. Тимофеева³⁴, А.В. Шамин³⁵, А.М. Марковский³⁶, Г.В. Быкова³⁷, Н.А. Попова³⁸, Н.В. Кочукова³⁹, Е.А. Останина⁴⁰, А.А. Пшеничникова⁴¹

¹ГБУЗ «НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

²ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп.3;

³РДКБ – филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

⁴ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

¹⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

¹²Онкогематологический центр имени Ф.П. Газа ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 22;

¹³ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42а;

¹⁴ГБУЗ «Областная детская больница»; Россия, 398042, Липецк, Московская, 6а;

¹⁵ГБУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

¹⁶ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

¹⁷ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98;

¹⁸ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, Республика Крым, 270004, Симферополь, ул. Титова, 71;

¹⁹ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»; Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 27;

²⁰ГБУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»; Россия, 627027, Забайкальский край, Чита, ул. Ленинградская, 104;

²¹ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия; Россия, Республика Бурятия, 670042, Улан-Удэ, просп. Строителей, 2а;

²²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

²³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, Красноярский край, 660072, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а;

²⁴ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница»; Россия, 392000, Тамбов, ул. Рылеева, 80;

²⁵ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 27;

²⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

²⁷ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100;

²⁸ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;

²⁹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

³⁰БУ РД «Детская республиканская клиническая больница имени Н.М. Кураева»; Россия, Республика Дагестан, 367027, Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2а;

³¹ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова»; Россия, 163002, Архангельск, просп. Обводный канал, 7;

- ³²КБУЗ АК «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 656019, Барнаул, ул. Гуцина, 179;
- ³³БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой»; Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 4;
- ³⁴ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева»; Россия, 432011, Ульяновск, ул. Радищева, 42;
- ³⁵ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой»; Россия, 443079, Самара, просп. Карла Маркса, 165 «А»;
- ³⁶ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта»; Россия, 650036, Кемерово, ул. Волгоградская, 35;
- ³⁷ГБУЗ СО «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;
- ³⁸Детский онкогематологический центр ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;
- ³⁹ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой»; Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6;
- ⁴⁰ГБУЗ ВО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 600016, Владимир, ул. Добросельская, 34;
- ⁴¹КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 610045, Киров, просп. Строителей, 23/11

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

Медуллобластома (МБ) молекулярной группы WNT (МБ-WNT) представляет собой наиболее малочисленную группу среди МБ и составляет всего 10 % их общего числа. Данная молекулярная группа характеризуется благоприятным прогнозом. Учитывая агрессивные схемы лечения МБ, редукция интенсивности терапии для прогностически благоприятных опухолей представляется оправданной.

Цель исследования – продемонстрировать результаты лечения детей с МБ-WNT и определить влияние на выживаемость различных факторов. В исследование включены 85 больных с МБ-WNT в возрасте до 18 лет, которые получали лечение и наблюдались с 1993 по 2022 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10 лет (тип – 3, max – 17). У всех больных выявлен классический вариант МБ. Метастатическое распространение опухоли на момент постановки диагноза выявлено у 18 (21,2 %) пациентов, наличие остаточной опухоли по данным постоперационной магнитно-резонансной томографии обнаружено у 32 (37,7 %) больных. Соматические мутации в гене TP53 выявлены у 10 (7,1 %), в гене CTNNB1 – у 79 (92,9 %), в гене APC – у 5 (5,9 %), моносомия 6-й хромосомы – у 76 (89,4 %) детей. На момент проведения анализа живы 74 (87,1 %) пациента, умерли 11 (12,9 %), рецидив диагностирован у 6 (7,1 %) больных, из них 5 умерли от прогрессирования болезни, 1 пациентка жива во 2-й ремиссии. У 1 больного в длительной ремиссии отмечено развитие вторичной менингиомы в сроки 20 лет от установления диагноза МБ. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 0,92. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) – 0,90, 10-летняя – 0,86. Медиана ОВ составила 112 мес. При анализе выборки пациентов с МБ-WNT в нашем исследовании ВБП и ОВ были статистически значимо выше у девочек без метастатического распространения опухоли, с тотальной резекцией опухоли, стратифицированных в группу низкого риска и в случае отсутствия соматической мутации в гене TP53 в опухолевой ткани. При многофакторном анализе на ВБП влияли стадия заболевания и наличие соматической мутации в гене TP53 в опухолевой ткани; на ОВ – только наличие соматической мутации в гене TP53 в опухолевой ткани.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, молекулярная группа WNT, результаты лечения, выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Голанов А.В., Трунин Ю.Ю., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Бойко К.Ф., Левашов А.С., Полушкина О.Б., Корнеев Д.Ю., Постникова Т.В., Бородин И.Д., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Горбачев С.В., Озеров С.С., Скоробогатова Е.В., Инюшкина Е.В., Попов В.Е., Мушинская М.В., Коваленко С.Г., Погорелов Д.Н., Юдина Н.Б., Зайчиков А.Н., Байрамгулов Р.Р., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Мацеха Е.П., Цыренова Н.В., Гришина Е.Н., Борисова М.В., Матыхин А.Ф., Федорова Т.Б., Диникина Ю.В., Мартыненко В.В., Шапочник А.П., Юнусова И.М., Митрофанов В.А., Румянцев А.А., Фисюн И.В., Тимофеева В.Н., Шамин А.В., Марковский А.М., Быкова Г.В., Попова Н.А., Кочукова Н.В., Останина Е.А., Пшеничникова А.А. Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):22–40.

Информация об авторах

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, врач-детский онколог ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: clclud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Л.В. Ольхова: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

Л.В. Шишкина: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>; SPIN-код: 6341-2050

Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург 2-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-код: 4894-6237

А.Г. Меликян: д.м.н., профессор, заведующий 2-м нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Melikian@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>, SPIN-код: 2342-5802

С.К. Горельшев: д.м.н., профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-код: 6686-3132

А.В. Голанов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохимирии и радиотерапии с дневным стационаром НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Golanov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

- Ю.Ю. Трунин: к.м.н., старший научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: ytrunin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, SPIN-код: 7538-8520
- Н.А. Воробьев: к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением протонной лучевой терапии ООО «ЛДЦ МИБС», доцент кафедры онкологии СПбГУ, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>, SPIN-код: 7565-8879
- Н.А. Плахотина: к.м.н., врач-рентгенолог ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-код: 1740-5486
- К.Ф. Бойко: врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: boiko@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>
- А.С. Левашов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-код: 5036-5214
- О.Б. Полушкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением № 2 НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-код: 5707-2002
- Д.Ю. Корнеев: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, e-mail: eldecor2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2940-1640>, SPIN-код: 4266-3794
- Т.В. Постникова: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>
- И.Д. Бородина: к.м.н., заведующая отделом медицинской реабилитации детей с опухолями головного и спинного мозга ЛРНЦ «Русское поле», врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: borodina-fccho@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6805-7797>, SPIN-код: 8738-4152
- А.Н. Кисляков: заведующий патологоанатомическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>
- Д.А. Скобеев: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>
- С.В. Горбатьих: врач-детский онколог отделения детской онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: svetalotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-код: 9400-0793
- С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
- Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
- Е.В. Инюшкина: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделением детской онкологии МООД, e-mail: evin72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3888-9656>
- В.Е. Попов: к.м.н., врач-нейрохирург МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: Ipopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-код: 5978-3811
- М.В. Мушинская: к.м.н., врач-детский онколог, гематолог отделения детской онкологии и гематологии Детского онкогематологического центра им. Ф.П. Газа КДКБ, e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-код: 4240-6199
- С.Г. Коваленко: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ЧОДКБ, e-mail: maurer1974@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6498-9776>
- Д.Н. Погорелов: заведующий онкологическим отделением Липецкой ОДКБ, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>
- Н.Б. Юдина: врач-гематолог, заведующая онкогематологическим отделением ВОДКБ № 1, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области, e-mail: n.yudina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>
- А.Н. Зайчиков: заведующий онкологическим отделением ОДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
- Р.Р. Байрамгулов: врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкогематологии РДКБ, e-mail: bayramgulov@yandex.ru
- Д.Л. Сакун: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией РДКБ, e-mail: hematology@child-hosp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>
- Л.М. Минкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением КДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>
- Е.П. Матеха: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии КОД, e-mail: matekha@mail.ru
- Н.В. Цыренова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии/гематологии ДРКБ, e-mail: nima_oncolog@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-6690-4781>
- Е.Н. Гришина: врач-детский онколог отделения онкологии № 1 ДРКБ, e-mail: ekgrishina@bk.ru
- М.В. Борисова: к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии КККЦОМД, главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава Красноярского края, e-mail: bmv-2012@bk; <https://orcid.org/0000-0003-4338-4940>
- А.Ф. Матыцын: врач-детский онколог, заведующий 2-м хирургическим отделением ТОДКБ, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Тамбовской области, e-mail: afmonco2015@gmail.com
- Т.Б. Федорова: врач-детский онколог отделения онкологии, гематологии, химиотерапии ОДКБ ГБУЗ, главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, e-mail: fyodorova-tb@yandex.ru
- Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462
- В.В. Мартыненко: к.м.н., врач-детский онколог отделения гематологии, онкологии и химиотерапии БОДБ, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>
- А.П. Шапочник: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ОрГМУ, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>
- И.М. Юнусова: к.м.н., заведующая отделением онкологии, гематологии и химиотерапии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: indira-61@yandex.ru
- В.А. Митрофанов: врач-детский онколог, заведующий онкологическим отделением химиотерапии опухолей АОДКБ им. П.Г. Выжлецова, e-mail: slavam72@list.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9931-7236>
- А.А. Румянцев: к.м.н., врач-детский онколог АККЦОМД, e-mail: aroum1@mail.ru
- И.В. Фисюн: врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии НКМЦМПМД им. З.И. Круглой, e-mail: fisyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>
- В.Н. Тимофеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения онкологии УОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева, e-mail: vntimo68@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-7700-0927>
- А.В. Шагин: врач-детский онколог, заведующий отделением онкологии, гематологии и химиотерапии СОДКБ им. Н.Н. Ивановой, e-mail: detoncob3@mail.ru
- А.М. Марковский: врач-детский онколог детского онкологического отделения ККОД им. М.С. Раппопорта, e-mail: al.mark82@mail.ru
- Г.В. Быкова: к.м.н., врач-детский онколог отделения гематологии и детской онкологии КДКБ, e-mail: gal_bykova@mail.ru
- Н.А. Попова: врач-детский онколог ВОКОД, e-mail: паророва753@gmail.com
- Н.В. Чочукова: врач-детский онколог онкологического отделения ОДКБ им. Н.Н. Силищевой, e-mail: Co4ukowa.nata@yandex.ru

Е.А. Останина: врач-детский онколог ОДКБ, e-mail: Xvostek@gmail.com

А.А. Пшеничникова: врач-детский онколог клинико-диагностического отделения ДККДЦ, e-mail: massash312@mail.ru; https://orcid.org/0009-0003-7929-1532, SPIN-код: 2190-7873

Вклад авторов

О.Г. Желудкова, Л.В. Ольхова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

М.В. Рыжова, Л.В. Шишкина, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев: предоставление нейрпатоморфологических данных

Ю.В. Кушель, А.Г. Меликян, С.К. Горелышев, С.С. Озеров, В.Е. Попов: проведение нейрохирургического этапа лечения

А.В. Голанов, Ю.Ю. Трунин, Н.А. Воробьев: предоставление данных о лучевом этапе лечения

Н.А. Плахотина: предоставление данных лучевых исследований и их описание

К.Ф. Бойко, А.С. Левашов, О.Б. Полушкина, Д.Ю. Корнеев, Т.В. Постникова, И.Д. Бородин, С.В. Горбатых, Е.В. Скоробогатова,

Е.В. Инюшкина, М.В. Мушинская, С.Г. Коваленко, Д.Н. Погорелов, Н.Б. Юдина, А.Н. Зайчиков, Р.Р. Байрамгулов, Д.Л. Сакун,

Л.М. Минкина, Е.П. Мацеха, Н.В. Цыренова, Е.Н. Гришина, М.В. Борисова, А.Ф. Матыцын, Т.Б. Федорова, Ю.В. Динкина, В.В. Мартыненко,

А.П. Шапочник, И.М. Юнусова, В.А. Митрофанов, А.А. Румянцев, И.В. Фисюн, В.Н. Тимофеева, А.В. Шамин, А.М. Марковский,

Г.В. Быкова, Н.А. Попова, Н.В. Кочукова, Е.А. Останина, А.А. Пшеничникова: предоставление катamnестических данных пациентов

Results of a multicenter study of the treatment of WNT medulloblastomas in children

O.G. Zheludkova^{1, 2}, L.V. Olkhova³, M.V. Ryzhova⁴, L.V. Shishkina⁴, Yu.V. Kushel⁴, A.G. Melikyan⁴, S.K. Gorelyshev⁴, A.V. Golanov⁴, Yu.Yu. Trunin⁴, N.A. Vorobyov^{2, 5, 6}, N.A. Plakhotina², K.F. Boiko², A.S. Levashov⁷, O.B. Polushkina¹, D.Yu. Korneev¹, T.V. Postnikova¹, I.D. Borodina⁸, A.N. Kislyakov⁹, D.A. Skobeev⁹, S.V. Gorbatykh⁹, S.S. Ozerov⁹, E.V. Skorobogatova³, E.V. Inyushkina¹⁰, V.E. Popov¹¹, M.V. Mushinskaya¹², S.G. Kovalenko¹³, D.N. Pogorelov¹⁴, N.B. Yudina¹⁵, A.N. Zaychikov¹⁶, R.R. Bayramgulov¹⁷, D.L. Sakun¹⁸, L.M. Minkina¹⁹, E.P. Matsekha²⁰, N.V. Tsyrenova²¹, E.N. Grishina²², M.V. Borisova²³, A.F. Matytsyn²⁴, T.B. Fedorova²⁵, Yu.V. Dinikina²⁶, V.V. Martynenko²⁷, A.P. Shapochnik^{28, 29}, I.M. Yunusova³⁰, V.A. Mitrofanov³¹, A.A. Rumyantsev³², I.V. Fisyun³³, V.N. Timofeeva³⁴, A.V. Shamin³⁵, A.M. Markovsky³⁶, G.V. Bykova³⁷, N.A. Popova³⁸, N.V. Kochukova³⁹, E.A. Ostanina⁴⁰, A.A. Pshenichnikova⁴¹

¹Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ²Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ⁵Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., S.-Petersburg, 199034, Russia; ⁶North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., S.-Petersburg, 191015, Russia; ⁷N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁸Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁹Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ¹⁰Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Moscow region, Balashikha, 143900, Russia; ¹¹Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; ¹²F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Baumana St., Perm, 614066, Russia; ¹³Chelyabinsk Regional Children's Hospital; 42a Blukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; ¹⁴Lipetsk Regional Children's Hospital; 6a Moskovskaya St., Lipetsk, 398042, Russia; ¹⁵Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia; ¹⁶Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Seraphimy Deryabinov St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ¹⁷Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 98 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106, Russia; ¹⁸Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital; 71 Titova St., Simferopol, 270004, Russia; ¹⁹Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 27 Prosp. Ostryakova, Vladivostok, 690078, Russia; ²⁰Trans-Baikal Regional Oncology Center; 104 Leningradskaya St., Chita, 672027, Russia; ²¹Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 2a Prosp. Stroiteley, Ulan-Ude, 670042, Russia; ²²Children's Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg trakt St., Kazan, 420138, Russia; ²³Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health; 2a Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660072, Russia; ²⁴Tambov Regional Children's Hospital; 80 Ryleeva St., Tambov, 392000, Russia; ²⁵Regional Children's Clinical Hospital; 27 Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl, 150042, Russia; ²⁶Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²⁷Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia; ²⁸Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital; 11 Prosp. Gagarina, Orenburg, 460021, Russia; ²⁹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; ³⁰Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev; 2a Ahmed Magomedov St., Makhachkala, 367027, Russia; ³¹Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsov; 7 Obvodny Kanal Prosp., Arkhangelsk, 163002, Russia; ³²Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 179 Gushchina St., Barnaul, 656019, Russia; ³³Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya; 4 Oktyabrskaya St., Orel, 302028, Russia; ³⁴Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital named after the political and public figure Y.F. Goryachev; 42, Radischeva St., Ulyanovsk, 432011, Russia; ³⁵Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanovoy; 165 "A" Prosp. Karla Marxa, Samara, 443079, Russia; ³⁶Kuzbass Clinical Oncological Dispensary named after M.S. Rappoport; 35, Volgogradskaya St., Kemerovo, 650036, Russia; ³⁷Stavropol Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ³⁸Pediatric Oncohematological Center, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; ³⁹Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishchevoy; 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; ⁴⁰Regional Children's Clinical Hospital; 34 Dobroselskaya St., Vladimir, 600016, Russia; ⁴¹Children's Clinical Consulting and Diagnostic Center; 23/1 Prosp. Stroiteley, Kirov, 610045, Russia

Medulloblastomas of the WNT molecular group (MB-WNT) represent the smallest group of MB and account for only 10 % of the total. This molecular group is characterized by a favorable prognosis. Given the aggressive treatment regimens for MB, reducing the intensity of therapy for prognostically favorable tumors seems justified. **Purpose of the study** – to demonstrate the results of treatment of children with MB-WNT and to determine the impact on survival of various prognostic factors. The study included 85 patients with MB-WNT under the age of 18 who received treatment and were followed up from 1993 to 2022. Median age at diagnosis was 10 years (min – 3, max – 17). All patients had classical MB. Metastatic spread of the tumor at the time of diagnosis was detected in 18 (21.2 %) patients, the presence of a residual tumor according to postoperative magnetic resonance imaging – in 32 (37.7 %). Somatic mutations in the TP53 gene were detected in 10 (7.1 %) patients, in the CTNNB1 gene – in 79 (92.9 %), in the APC gene – in 5 (5.9 %), chromosome 6 monosomy – in 76 (89.4 %) children. At the time of the analysis, 74 (87.1 %) patients were alive, 11 (12.9 %) patients died, a relapse was diagnosed in 6 (7.1 %) patients, of which 5 died from disease progression, 1 patient is alive in the second remission. One patient in long-term remission developed secondary meningioma 20 years after the diagnosis of MB. The 10-year progression-free survival (PFS) was 0.92. 5-year overall survival (OS) was 0.90, 10-year – 0.86. The median OS is 112 months. When analyzing the sample of patients with MB-WNT in our study, PFS and OS were statistically significantly higher in girls without metastatic tumor spread, with total resection of the tumor, stratified into the low-risk group, and in the absence of a somatic mutation in the TP53 gene in the tumor tissue. In multivariate analysis, PFS was influenced by the stage of the disease and the presence of a somatic mutation in the TP53 gene in the tumor tissue; on OS – only the presence of a somatic mutation in the TP53 gene in the tumor tissue.

Key words: children, medulloblastoma, WNT molecular group, treatment outcomes, survival, prognostic factors

For citation: Zheludkova O.G., Olkhova L.V., Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Kushel Yu.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Golanov A.V., Trunin Yu.Yu., Vorobyov N.A., Plakhotina N.A., Boiko K.F., Levashov A.S., Polushkina O.B., Korneev D.Yu., Postnikova T.V., Borodina I.D., Kislyakov A.N., Skobeev D.A., Gorbatykh S.V., Ozerov S.S., Skorobogatova E.V., Inyushkina E.V., Popov V.E., Mushinskaya M.V., Kovalenko S.G., Pogorelov D.N., Yudina N.B., Zaychikov A.N., Bayramgulov R.R., Sakun D.L., Minkina L.M., Matsekha E.P., Tsyrenova N.V., Grishina E.N., Borisova M.V., Matysyn A.F., Fedorova T.B., Dinikina Yu.V., Martynenko V.V., Shapochnik A.P., Yunusova I.M., Mitrofanov V.A., Rummyantsev A.A., Fisyun I.V., Timofeeva V.N., Shamina A.V., Markovsky A.M., Bykova G.V., Popova N.A., Kochukova N.V., Ostanina E.A., Pshenichnikova A.A. Results of a multicenter study of the treatment of WNT medulloblastomas in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):22–40.

Information about the authors

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Chief Researcher of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: cledud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

L.V. Shishkina: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>; SPIN-code: 6341-2050

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-code: 4894-6237

A.G. Melikyan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, of Health of Russia, e-mail: Melikian@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>, SPIN-code: 2342-5802

S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-code: 6686-3132

A.V. Golanov: Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiosurgery and Radiotherapy Department with a Day Hospital at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Golanov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Yu.Yu. Trunin: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: ytrunin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, SPIN-code: 7538-8520

N.A. Vorobyev: Cand. of Sci. (Med.), Radiation Therapist, Head of the Department Proton Radiotherapy DTC IIBS named after S. Berezin, Assistant Professor Department of Oncology at Saint-Petersburg State University, Assistant Professor Department of Oncology at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>, SPIN-code: 7565-8879

N.A. Plakhotina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-code: 1740-5486

K.F. Boiko: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: boiko@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>

A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-code: 5036-5214

O.B. Polushkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Oncology Department of Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-code: 5707-2002

D.Yu. Korneev: Pediatric Oncologist 2nd Oncology Department of Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: elldcor2016@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2940-1640>, SPIN-code: 4266-3794

T.V. Postnikova: Pediatric Oncologist 2nd Oncology Department of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>

I.D. Borodina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Rehabilitation of Children with Tumors of the Brain and Spinal Cord, Russian Research Center “Russkoe Pole”, Pediatric Oncologist Consultative Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: borodina-fccho@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6805-7797>, SPIN-code: 8738-4152

A.N. Kislyakov: Head of the Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

- D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>
- S.V. Gorbatykh: Pediatric Oncologist Oncology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: svetlotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-code: 9400-0793
- S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
- E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
- E.V. Inyushkina: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology at Moscow Regional Oncological Hospital, e-mail: evin72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3888-9656>
- V.E. Popov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), e-mail: Ipopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-code: 5978-3811
- M.V. Mushinskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Hematologist of the F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-code: 4240-6199
- S.G. Kovalenko: Cand. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology at Chelyabinsk Regional Children's Hospital, e-mail: maurer1974@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6498-9776>
- D.N. Pogorelov: Head of Oncology Department Children's Clinical Hospital, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>
- N.B. Yudina: Hematologist, Head of the Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region, e-mail: n.yudina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>
- A.N. Zaychikov: Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital № 1; <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
- R.R. Bayramgulov: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncohematology at Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Bashkortostan, e-mail: bayramgulov@yandex.ru
- D.L. Sakun: Pediatric Oncologist of the Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital, e-mail: hematology@child-hosp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>
- L.M. Minkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital № 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>
- E.P. Matsekha: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology of the Trans-Baikal Regional Oncology Center, e-mail: matsekha@mail.ru
- N.V. Tsyrenova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology/Hematology of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia, e-mail: nima_oncolog@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-6690-4781>
- E.N. Grishina: Pediatric Oncologist Department of Oncology at Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, e-mail: ekrishina@bk.ru
- M.V. Borisova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children Oncology and Hematology Department of the Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, the Main Specialist in Children Hematology in Krasnoyarsk Region, e-mail: bmv-2012@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4338-4940>
- A.F. Matysyn: Pediatric Oncologist, Head of Children's Surgery Department at Tambov Regional Children's Hospital, Chief Freelance Pediatric Oncologist of the Ministry of Health of Tambov Region, e-mail: afmonco2015@gmail.com
- T.B. Fedorova: Pediatric Oncologist Department of Oncology, Hematology, and Chemotherapy at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: fyodorova-tb@yandex.ru
- Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematology Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462
- V.V. Martynenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>
- A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of the Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>
- I.M. Yunusova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: indira-61@yandex.ru
- V.A. Mitrofanov: Pediatric Oncologist, Head of the Oncology Department of Tumor Chemotherapy at Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsova, e-mail: slavam72@list.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9931-7236>
- A.A. Rummyantsev: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, e-mail: aroum1@mail.ru
- I.V. Fisyun: Pediatric Hematologist, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya, e-mail: fisyun@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>
- V.N. Timofeeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Oncology at Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital named after the political and public figure Y.F. Goryachev, e-mail: vntimo68@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-7700-0927>
- A.V. Shamin: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, e-mail: detonco63@mail.ru
- A.M. Markovsky: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport, e-mail: al.mark82@mail.ru
- G.V. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Hematology and Pediatric Oncology at Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: gal_bykova@mail.ru
- N.A. Popova: Pediatric Oncologist at Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Chief Freelance Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of Volgograd region, e-mail: napopova753@gmail.com
- N.V. Kochukova: Pediatric Oncologist Oncology Department at Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, e-mail: Co4ukova.nata@yandex.ru
- E.A. Ostanina: Pediatric Oncologist at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: Xvostek@gmail.com
- A.A. Pshenichnikova: Pediatric Oncologist Department of Clinical and Diagnostic at Children's Clinical Consulting and Diagnostic Center, e-mail: massash312@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7929-1532>, SPIN-code: 2190-7873

Authors' contributions

- O.G. Zheludkova, L.V. Olkhova: choosing the subject of publication, article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume
- M.V. Ryzhova, L.V. Shishkina, A.N. Kislyakov, D.A. Skobeev: providing of neuropathological data
- Yu.V. Kushel, A.G. Melikyan, S.K. Gorelyshev, S.S. Ozerov, V.E. Popov: carrying out the neurosurgical stage of treatment
- A.V. Golanov, Yu. Yu. Trunin, N.A. Vorobyov: providing data on the radiation stage of treatment
- N.A. Plakhotina: provision of radiation research data and their description
- K.F. Boiko, A.S. Levashov, O.B. Polushkina, D. Yu. Korneev, T.V. Postnikova, I.D. Borodina, S.V. Gorbatykh, E.V. Skorobogatova, E.V. Inyushkina, M.V. Mushinskaya, S.G. Kovalenko, D.N. Pogorelov, N.B. Yudina, A.N. Zaychikov, R.R. Bayramgulov, D.L. Sakun, L.M. Minkina, E.P. Matsekha, N.V. Tsyrenova, E.N. Grishina, M.V. Borisova, A.F. Matysyn, T.B. Fedorova, Yu.V. Dintkina, V.V. Martynenko, A.P. Shapochnik, I.M. Yunusova, V.A. Mitrofanov, A.A. Rummyantsev, I.V. Fisyun, V.N. Timofeeva, A.V. Shamin, A.M. Markovsky, G.V. Bykova, N.A. Popova, N.V. Kochukova, E.A. Ostanina, A.A. Pshenichnikova: providing follow-up data of patients

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю признательность врачам детского отделения лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России: О.И. Шербенко, Н.И. Зелинской, Р.А. Пархоменко, А.М. Кряеву, О.С. Регентовой; ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России: А.В. Нечеснюку, А.Х. Тедеевой; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: И.В. Глекову, В.А. Григоренко; а также профессору А.Г. Коршунову (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Department of Neuropathology, Heidelberg University Hospital, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany).

Thanks

The team of authors expresses their sincere gratitude to doctors of the Pediatric Radiation Therapy Department of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia: O.I. Shcherbenko, N.I. Zelinskaya, R.A. Parkhomenko, A.M. Kryanev, O.S. Regentova; Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia: A.V. Nechesnyuk, A.Kh. Tedeeva; N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia: I.V. Glekov, V.A. Grigorenko; as well as Professor A.G. Korshunov (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Department of Neuropathology, Heidelberg University Hospital, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) у детей, составляет 20–30 % всех злокачественных новообразований ЦНС и около 40 % опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) [1]. Около 80 % пациентов с первично диагностированной МБ имеют возраст до 15 лет с двумя пиками заболеваемости, первый из которых приходится на возраст 3–4 года, 2-й – на возраст 5–9 лет, также МБ может встречаться у подростков и взрослых [2, 3]. МБ в подавляющем большинстве случаев заболевание sporadическое, но около 10 % случаев ассоциированы с синдромами предрасположенности к опухолям. Среди них чаще всего встречаются синдром Горлина (синдром невоидной базальноклеточной карциномы) (OMIM#109400), синдром Ли-Фраумени (OMIM#151623), синдром Тюрко (семейный аденоматозный полипоз кишечника) (OMIM#175100) [4–6]. Современная классификация опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения от 2021 г. на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных выделяет 4 подтипа МБ: WNT, SHH, группы 3 и 4 [7].

МБ молекулярной группы WNT (МБ-WNT) является самой редкой подгруппой и составляет около 10 % общего числа МБ [8]. В основе молекулярного механизма развития данного вида опухоли лежит активация онкогенного сигнального пути WNT. В большинстве случаев это является результатом активирующей мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1*, приводящей к нарушению утилизации β -катенина и последующему накоплению его в ядрах клеток [9, 10]. Также было продемонстрировано, что в редких случаях мутации в опухолевых генах-супрессорах, таких как *APC*, *Axin1* или *Axin2/Conductin*, также являются альтернативными генетическими изменениями [11–13]. При этом благоприятный прогноз МБ-WNT, по данным литературы, не зависит от активирующих мутаций [14, 15]. Моносомия 6-й хромосомы выявляется у 85 % пациентов детского возраста с МБ-WNT [16, 17] и только у 30–35 % подростков и взрослых [18, 19].

МБ-WNT имеет наиболее благоприятное течение и крайне редко метастазирует по ликворным пространствам [8].

Все программы терапии пациентов с МБ, по данным крупных международных исследований, проведенных за последние два десятилетия, можно условно разделить на 3 группы:

1) лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ) и (или) высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (SJMB 96, SJMB 2003, SJMB 2012, POG 9031 [arm 2], COG ACNS0331, HIT-SIOP PNET 4, PNET HR+5, HIT 2000 [non-met-AB4]), HIT-MED [20–26];

2) индукционная ХТ, ЛТ, ХТ и/или ВДХТ с ауто-ТГСК (HIT 2000 (met – AB4), HIT-MED, POG 9031 (arm 1), COG ACNS0333) [27];

3) индукционная ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК с последующей ЛТ (Head Start 3, Head Start 4, PNET HR+5, HIT-MED) [28, 29].

Также стоит отметить, что в последние 15 лет появились данные о результатах лечения пациентов с МБ-WNT. В соответствии с результатами исследования SJMB 96 ни у одного из 10 детей с WNT – молекулярной подгруппой МБ – не было выявлено рецидива или прогрессирования заболевания в сравнении с другими молекулярными подгруппами (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 100 %; $p = 0,030$) [30]. В исследовании N. Zhukova et al. в 2013 г. авторы сообщили о 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с МБ-WNT с выявленной соматической мутацией в гене *TP53* и без нее – $90 \pm 9\%$ и $97 \pm 3\%$ соответственно ($p = 0,21$) [31].

В исследовании HIT-SIOP-PNET4, включавшем 338 пациентов с нематастатической МБ стандартного риска в возрасте от 4 лет до 21 года, 5-летняя БСВ у пациентов с МБ-WNT составляла 100 % ($p = 58$) [20].

В исследовании HIT 2000 (met-AB4) были включены 123 пациента с метастатической МБ в возрасте от 4 лет до 21 года, получивших индукционную ХТ по схеме HIT-SKK, гиперфракционированную ЛТ и 4 цикла поддерживающей ХТ (в составе цисплатин, винкри-

стин и ломустин). Среди них у 4 больных МБ-WNT с метастатическим поражением была достигнута 100 % 5-летняя БСВ [27].

Nobre et al. в 2020 г. сообщили о высокой частоте рецидивов (16 %) в ретроспективной мультиинституциональной группе пациентов с МБ-WNT ($n = 93$). В данном исследовании были выявлены 15 больных с рецидивом опухоли, у 12 из них диагностированы метастазы (в том числе 1 с экстракраниальными метастазами), и у 3 пациентов – локальные рецидивы. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ составили 84 % и 92,9 % соответственно [32].

В 2021 г. Американской исследовательской группой клиники St. Jude представлены результаты фазы III терапии по протоколу SJMB03, в соответствии с которыми 350 пациентов с МБ различных молекулярных групп получали стратифицированную в зависимости от группы риска ЛТ и 4 цикла ВДХТ с ауто-ТГСК (винкристин, цисплатин, циклофосфамид). Пятилетняя ОВ, ВБП и БСВ у пациентов с МБ-WNT ($n = 53$) составили 100 %. При этом 4 поздних летальных исхода у пациентов с WNT произошли по следующим причинам: у 1 больного развился легочный фиброз и он умер через 8,3 года после постановки диагноза; у 4 пациентов развились вторичные злокачественные опухоли, в среднем через 7,0 года с момента постановки диагноза (диапазон – 2,7–10,5 года), и 3 из них умерли. У 1 пациента была подтверждена мутация *APC* зародышевой линии [25].

В исследование COG ACNS0331 были включены 464 пациента с МБ в возрасте от 3 лет до 21 года, которые подходили под критерии группы среднего риска (с тотальной резекцией опухоли, M0-стадией заболевания и исключением крупноклеточного/анapластического гистологического варианта опухоли). Эти больные получали краниоспинальное облучение (КСО) в редуцированной дозе 23,4 или 18 Гр с бустом на ЗЧЯ до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр и 9 циклов поддерживающей ХТ в виде чередующихся циклов цисплатин-ломустин-винкристин и циклофосфамид-винкристин. При этом была выявлена статистически значимая разница в 5-летней БСВ у пациентов различных молекулярных групп: WNT – 93,3 %, SHH – 82,6 %, группа 3 – 63,3 %, группа 4 – 86,7 % ($p = 0,0001$), 5-летняя ОВ у пациентов с МБ-WNT ($n = 64$) составила 95,5 % [26].

Напротив, в исследование COG ACNS0332 были включены 216 пациентов с МБ в возрасте от 3 лет до 21 года, которые подходили под критерии группы высокого риска (с остаточной опухолью, M+стадией заболевания и с анапластическим/крупноклеточным гистологическим вариантом опухоли). Целью данного исследования была оценка эффективности применения карбоплатина и изотреонина у детей с МБ высокого риска. Пациентам проводили КСО в дозе 36 Гр с бустом на ЗЧЯ до СОД 54 Гр и параллельной ХТ (винкристин и/или карбоплатин) с последующими 6 циклами ХТ (циклофосфамид, цисплатин и вин-

кристин с и/или без применения изотреонина). Ветвь с применением изотреонина была закрыта до окончания исследования ввиду ее неэффективности. В ходе данного исследования для всей группы пациентов была достигнута 5-летняя БСВ 62,9 %, а 5-летняя ОВ составила 73,4 %. Также была выявлена разница в 5-летней БСВ и ОВ у пациентов различных молекулярных групп: WNT – 92,3 % и 100 %, SHH – 49,6 % и 53,6 %, группа 3 – 64,2 % и 73,7 %, группа 4 – 65,6 % и 76,9 % соответственно ($p = 0,06$ для ВБП; $p = 0,006$ для ОВ). При этом в группе пациентов с МБ-WNT не выявлено влияния стадии заболевания на выживаемость [33].

В начале 2023 г. группа ученых представила сравнительные результаты лечения пациентов с МБ-WNT у детей до 15 лет ($n = 44$) и подростков и взрослых ($n = 23$) [34]. Так, 5-летние показатели ВБП составили 86,2 % у детей и 81,8 % для подростков и взрослых ($p = 0,80$). Аналогично не выявлено существенных различий в 5-летней ОВ – 91,1 % и 91,7 % соответственно ($p = 0,30$). Возраст на момент постановки диагноза, пол, степень резекции, метастазы не влияли на развитие рецидива [34].

Учитывая благоприятный прогноз при проведении стандартной терапии, пациенты с МБ-WNT включаются в клинические исследования, направленные на снижение интенсивности лечения и токсических осложнений. Общим для этих исследований являются редукция дозы КСО до 15 Гр (NCT01878617, St. Jude, SJMB12) или до 18 Гр (NCT02724579, COG-Children's Oncology Group, NCI и NCT02066220, SIOP-PNET5) и уменьшение числа курсов поддерживающей ХТ с редукцией дозы цисплатина для снижения нейрокогнитивных последствий [26]. При этом стоит подчеркнуть, что большинство рецидивов МБ-WNT после стандартной терапии приводят к летальному исходу, несмотря на проводимую противорецидивную терапию [21, 32]. Так, по данным M. Sabel et al., в исследовании HIT-SIOP-PNET-4 в группе из 58 МБ-WNT у 8 (14 %) больных выявлен рецидив, который в дальнейшем у 7 из них привел к летальному исходу, 1 пациент жив со стабилизацией болезни. [21]. Поэтому все большую важность у пациентов с МБ-WNT приобретает выявление факторов, влияющих на прогноз.

Цель исследования – оценить результаты лечения детей с МБ-WNT и определить влияние на выживаемость различных клинических и молекулярно-генетических факторов.

Материалы и методы

В условиях специализированных отделений федеральных центров, а также в многопрофильных стационарах различных регионов Российской Федерации (РФ) с 1993 по 2021 г. проведено когортное ретроспективно-проспективное, многоцентровое (в 27 регионах РФ) исследование. В него были включены 765 пациентов с гистологически верифицированной МБ, у большинства из них диагноз установлен в период с 2014 по

2020 г. Молекулярная группа WNT была определена у 87 (11,4 %) детей, из них 2 пациента в дальнейшем выбыли из наблюдения и не были включены в статистический анализ.

Всем пациентам проводили иммуногистохимическое исследование ткани опухоли в отделении патоморфологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Полногеномный анализ метилирования ДНК был выполнен в г. Хайдельберге (Германия). ДНК опухоли извлекали из парафинового блока, затем проводили исследование структуры метилирования ДНК на уровне генома с использованием матриц метилирования Illumina Methylation EPIC 850k. Молекулярную группу определяли согласно электронному классификатору опухолей головного мозга, созданному на основе исследований Illumina 850k, включающему и распознающему метилиационные группы более 80 интракраниальных и спинальных опухолей, а также 9 метилиационных групп нормальной и реактивно измененной мозговой ткани [35], показатели $> 0,9$ считались совпадением. Для выявления соматических мутаций в опухоли проводили молекулярно-генетическое исследование. Наличие мутаций в генах *CTNNB1*, *APC* и *TP53* в опухолевой ткани было непосредственно проанализировано с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) по Сэнгеру (BeckmanCoulterGenomeLabGeXP) с использованием набора Cobas DNA Sample Preparation Kit. Исследование флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) проводили для определения в опухолевых клетках моносомии хромосомы 6.

Выборка из 85 пациентов является репрезентативной для того, чтобы выявить различия в оценке прогностической значимости отдельных показателей. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA v.13.3 (StatSoft Inc., США). Для оценки соответствия количественных показателей использовался критерий Шапиро–Уилка. Полученные в исследовании данные отличались от нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты проводили методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была определена медиана (Me), а в качестве показателей вариации – квартили (Q1; Q3) и диапазон вариации (min–max). Доверительный интервал (ДИ) 95 % для доли был рассчитан по методу Вальда. Функция выживаемости рассчитана по методу Каплана–Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критерия log-rank. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Данные о пациентах, которые живы на момент анализа, цензурированы 01.03.2023. ОВ оценивали как время, прошедшее с момента первичного оперативного вмешательства до смерти пациента от любых причин или до даты окончания наблюдения

для выживших. ВВП оценивали как время от даты операции до даты неблагоприятного события (рецидив, прогрессирование заболевания) для пациентов, у которых это событие произошло, либо до даты окончания наблюдения для детей, у которых неблагоприятное событие не отмечено. Под прогрессией заболевания понимали появление нового опухолевого очага или увеличение любого доступного измерению очага > 25 %.

Пациенты

В статистический анализ включены 85 пациентов из различных регионов РФ в возрасте от 0 до 18 лет с медианой возраста 10 лет, у которых по данным иммуногистохимического и молекулярного исследований была верифицирована МБ-WNT, получавших комплексное лечение и наблюдавшихся в период с 1993 по 2021 г. Из анализа были исключены пациенты, получившие только оперативное лечение без химиолучевой терапии и выбывшие из наблюдения. Произведена оценка результатов лечения пациентов с МБ-WNT в зависимости от пола, возраста, распространения опухоли, объема оперативного вмешательства, молекулярно-генетических характеристик опухолевой ткани, режима проведения ЛТ и ХТ.

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

Группа WNT практически не встречается у пациентов младшего возраста. В нашей когорте только у одной девочки младше 4 лет был верифицирован данный вариант МБ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10 лет. В соотношении по полу преобладали девочки.

Всем пациентам инициально выполнена резекция первичного опухолевого очага в условиях детских нейрохирургических отделений НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Радикальность хирургического лечения определяли на основании протоколов операции (критерий S) и результатов компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного и спинного мозга, выполненных после операции нативно и с контрастным усилением (критерий R) в соответствии с рекомендациями SIOP. Расчет объема остаточной опухоли (R) проводили следующим образом: R0 – расчетный объем резидуальной опухоли менее $1,5 \text{ см}^3$; R+ – расчетный объем резидуальной опухоли более $1,5 \text{ см}^3$. При заключении нейрохирурга о наличии остаточной опухоли, которая не визуализировалась по данным постоперационной КТ/МРТ, делали вывод в пользу наличия остаточной опухоли. В данном исследовании у большинства пациентов (62,3 %) выполнена тотальная резекция опухоли, у 32 больных определялась остаточная опухоль размером более $1,5 \text{ см}^3$ (R+) (67,7 %).

Определение стадии заболевания проводили в соответствии с классификацией по Chang (1969 г.) [36]. При исключении M2/3-стадии по данным послеоперационной МРТ ЦНС с контрастированием на 10–14-е сутки после хирургической резекции опухоли

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов с МБ-WNT, включенных в исследование ($n = 85$)

Table 1. The initial characteristics of study subjects with MB-WNT ($n = 85$)

Показатель Parameter	Значение Value	
	Абс. Abs.	%
Пол Gender		
Мужской Male	35	41,2
Женский Female	50	58,8
Возраст на момент постановки диагноза Age at the diagnosis		
Младше 12 лет Under 12 years old	57	67,1
Старше 12 лет Over 12 years old	28	32,9
Разброс (min–max), годы Range (min–max), years	3–17	
Медиана, годы Median, years	10 [8; 12]	
Стадия заболевания Stage of the disease		
M0	67	78,8
M+	18	21,2
Объем резекции опухоли Extent of resection		
R0	53	62,3
R+	32	37,7
Проведение ЛТ Conducting radiation therapy		
Стандартная ЛТ Standart radiation therapy	57	67,1
Редуцированная ЛТ Reduced radiation therapy	28	32,9
Группа риска Risk group		
Низкий риск Low risk	50	58,8
Стандартный риск Standart risk	13	15,3
Высокий риск High risk	22	25,9
Соматическая мутация в гене TP53 Somatic mutation in the TP53 gene		
Выявлена Identified	10	11,8
Не выявлена Not identified	75	88,2
Мутация APC APC mutation		
Выявлена Identified	5	5,9
Не выявлена Not identified	80	94,1
Мутация CTNNB CTNNB1 mutation		
Выявлена Identified	79	92,9
Не выявлена Not identified	6	7,1
Моносомия 6-й хромосомы Monosomy 6 chromosomes		
Выявлена Identified	76	89,4
Не выявлена Not identified	9	10,6

выполняли диагностическую люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора на наличие опухолевых клеток (верификация М1-стадии). В нашей когорте пациентов М1-стадия (обнаружение опухолевых клеток в ликворе) выявлена у 6 детей, М2-стадия (метастатическое поражение оболочек головного мозга) – у 2, М3-стадия (метастатическое поражение оболочек спинного мозга) – у 10.

У всех пациентов с МБ-WNT выявлен классический вариант МБ. По данным молекулярно-генетического исследования мутация гена *CTNNB1* в нашей работе выявлена у 79 (92,9 %) больных. У 80 (94,1 %) пациентов значимые генетические варианты в гене *APC* отсутствовали. Наличие в опухолевых клетках соматической мутации в гене *TP53* выявлено у 10 (11,8 %) детей.

За основу стратификации пациентов с МБ-WNT на группы риска были взяты критерии, ранее предложенные V. Ramaswamy et al., с последующей модификацией с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли, объема оперативного вмешательства и метастатического распространения опухоли [23]. В группу низкого риска стратифицированы пациенты с тотально удаленной опухолью, М0-стадией заболевания, наличием мутации в гене *CTNNB1*; в группу стандартного риска – больные с наличием остаточной опухоли не более 1,5 см³, без метастатического поражения, без мутации в генах *CTNNB1* и *TP53*; в группу высокого риска – пациенты с остаточной опухолью и/или с метастатическим поражением (R+M+), и/или с мутацией *APC* и *TP53* в ткани опухоли. В данном исследовании 50 (58,8 %) больных были стратифицированы в группу низкого риска, 13 – в группу стандартного риска и 22 – в группу высокого риска.

В нашем исследовании 5 пациентов получили ЛТ без последующей ХТ. Остальным 80 больным проводили терапию по различным версиям протоколов НИТ и SJMB, в которых отсутствовали отдельно выделенные ветви терапии для группы WNT. В целях удобства анализа ХТ пациенты были разделены на 3 группы: получавшие ВДХТ с ауто-ТГСК ($n = 5$), терапию по схеме НИТ-SKK ($n = 5$) и постлучевую полихимиотерапию ($n = 70$). Редуцированную ЛТ – КСО в дозе 23,4 Гр с бустом на область ЗЧЯ – получили 28 (32,9 %) больных. Редукция количества циклов поддерживающей постлучевой ХТ (менее 8) была проведена у 24 пациентов.

Результаты

На момент проведения анализа 01.03.2023 живы 74 (87,1 %), умерли 11 (12,9 %) больных, рецидив диагностирован у 6 (7,1 %) пациентов, из них 5 умерли от прогрессирования болезни, 1 девочка жива в ремиссии. Среди причин летальности, не ассоциированных с основным заболеванием, были инфекционные осложнения ($n = 2$), ишемический ($n = 1$) и геморрагический ($n = 1$) инсульты, развитие отека головного мозга на фоне ЛТ ($n = 1$), анорексия ($n = 1$). У 1 пациента в длительной ремиссии отмечено разви-

тие вторичной менингиомы спустя 20 лет от момента диагностики МБ. Также стоит подчеркнуть, что данный больной получал только ЛТ без постлучевой полихимиотерапии в связи с отказом родителей от ее проведения.

С помощью статистического анализа всей группы пациентов с МБ-WNT ($n = 85$) было установлено, что 5- и 10-летняя ВБП составила 0,92 (95 % ДИ 0,89–0,95). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 112 мес [67; 202] (разброс – 4–360) (рис. 1а). ОВ в нашем исследовании составила: 5-летняя – 0,90 (95 % ДИ 0,86–0,94), 10-летняя – 0,86 (95 % ДИ 0,82–0,90). Медиана наблюдения – 112 мес [68; 202] (разброс – 4–360) (рис. 1б).

По результатам статистического анализа выявлено статистически значимое влияние на ВБП пола пациентов, стадии заболевания, объема резекции первичного опухолевого очага, группы риска, наличия соматической мутации в гене *TP53*. Графики выживаемости представлены на рис. 2.

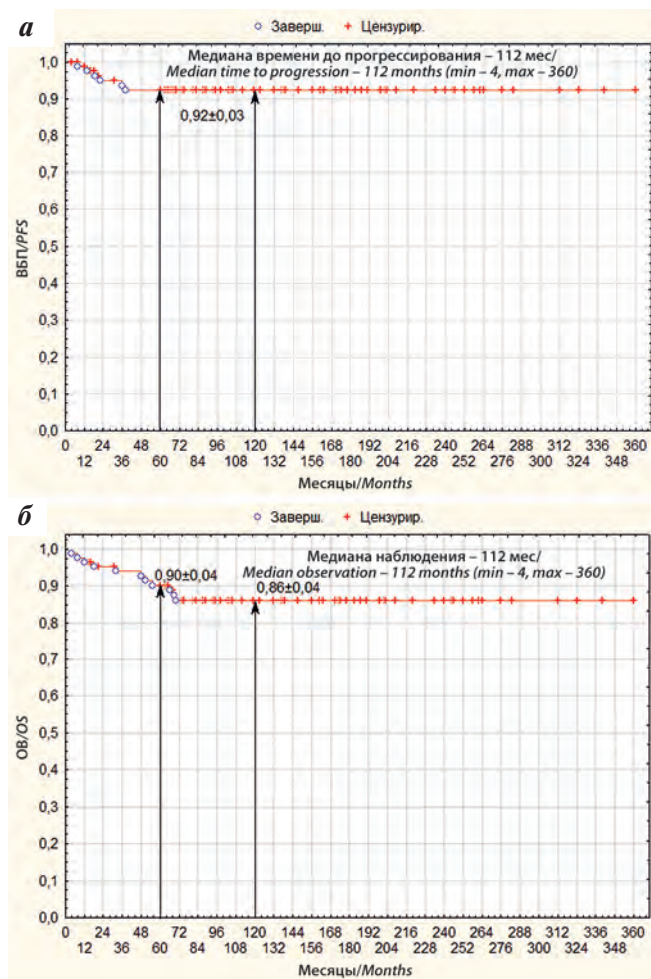


Рис. 1. Результаты анализа эффективности проводимой терапии. Популяция всех пациентов, включенных в исследование: а – ВБП, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция всех пациентов, включенных в исследование; б – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза

Fig. 1. The results of the analysis of the effectiveness of the therapy. The population of all patients included in the study: а – progression-free survival (PFS), calculated from the date of diagnosis; б – overall survival (OS) calculated from the date of diagnosis

ВБП у пациентов с МБ-WNT была статистически значимо выше:

- у пациентов женского пола по сравнению с мужским: 0,98 [0,93; 1,00] и 0,81 [0,74; 0,89] соответственно ($p = 0,02036$) (см. рис. 2а);
- при M0-стадии заболевания по сравнению с M+-стадией заболевания – соответственно 0,97 [0,90; 1,0] и 0,74 [0,67; 0,81] ($p = 0,00437$) (см. рис. 2б);
- у пациентов с тотальным удалением опухоли по сравнению с пациентами с остаточной опухолью – соответственно 0,96 [0,88; 1,0] и 0,85 [0,77; 0,93] ($p = 0,03090$) (см. рис. 2в);
- у пациентов, стратифицированных в группу низкого риска, по сравнению с группами стандартного и высокого риска – 0,98 [0,90; 1,0], 0,92 [0,86; 1,0] и 0,78 [0,69; 0,87] соответственно ($p = 0,03579$) (см. рис. 2г);
- при отсутствии соматической мутации в гене *TP53* по сравнению со случаями выявления данной мутации в опухолевой ткани – соответственно 0,98 [0,89; 1,0] и 0,50 [0,41; 0,59] ($p = 0,00000$) (см. рис. 2д).

Аналогично можно охарактеризовать и ОВ: по результатам статистического анализа ОВ статистически достоверно выше у пациентов женского пола, с тотальной резекцией первичного опухолевого очага, без метастатического распространения, стратифицированных в группу низкого риска, без соматической мутации в гене *TP53*. Графики выживаемости представлены на рис. 3.

Десятилетняя ОВ у пациентов с МБ-WNT была статистически значимо выше:

- у пациентов женского пола по сравнению с мужским: 0,93 [0,86; 0,99] и 0,74 [0,68; 0,80] соответственно ($p = 0,01433$) (см. рис. 3а);
- при M0-стадии заболевания по сравнению с M+-стадией – соответственно 0,93 [0,86; 0,99] и 0,60 [0,54; 0,66] ($p = 0,00030$) (см. рис. 3б);
- у пациентов с тотальным удалением опухоли по сравнению с пациентами с остаточной опухолью – соответственно 0,94 [0,80; 1,0] и 0,72 [0,58; 0,76] ($p = 0,00896$) (см. рис. 3в);
- у пациентов, стратифицированных в группу низкого риска, по сравнению с группами стандартного и высокого риска – 0,96 [0,89; 1,0], 0,70 [0,62; 10,78] и 0,72 [0,58; 0,86] соответственно ($p = 0,00896$) (см. рис. 3г);
- при отсутствии соматической мутации в гене *TP53* по сравнению со случаями выявления данной мутации в опухолевой ткани – соответственно 0,92 [0,84; 1,0] и 0,50 [0,41; 0,59] ($p = 0,00049$) (см. рис. 3д).

В нашем исследовании генетическая альтерация *OTX2* выявлена всего у 2 пациентов, оба живы. Таким образом, с учетом малого числа больных делать выводы о прогностическом значении данного фактора не представляется возможным.

Нами был проведен многофакторный анализ (регрессия Кокса) – Cox Proportional Hazard Model (Survival Regression) (табл. 3, 4).

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с МБ-WNT в зависимости от различных факторов

Table 2. The results of treatment of the children with MB-WNT according to various factors

Фактор Factor	ВБП PFS			ОВ OS		
	5-летняя ВБП (95 % ДИ) 5-year PFS (95 % CI)	10-летняя ВБП (95 % ДИ) 10-year PFS (95 % CI)	Log Rank, p	5-летняя ВБП (95 % ДИ) 5-year PFS (95 % CI)	10-летняя ВБП (95 % ДИ) 10-year PFS (95 % CI)	Log Rank, p
Пол: Gender:						
мужской/male (n = 35)	0,81 (0,74–0,89)	0,81 (0,74–0,89)	0,02036	0,78 (72–84)	0,74 (0,68–0,80)	0,01433
женский/female (n = 50)	0,98 (0,93–1,00)	0,98 (0,93–1,00)		0,98 (93–100)	0,93 (0,86–0,99)	
Возраст: Age:						
младше 12 лет/under 12 years old (n = 57)	0,91 (0,85–0,97)	0,91 (0,85–0,97)	0,43490	0,93 (0,87–0,99)	0,89 (0,82–0,96)	0,31808
старше 12 лет/over 12 years old (n = 28)	0,95 (0,89–0,99)	0,95 (0,89–0,99)		0,85 (0,79–0,91)	0,81 (0,74–0,89)	
Стадия заболевания: Stage of the disease:						
M0 (n = 67)	0,97 (0,90–1,0)	0,97 (0,90–1,0)	0,00437	0,97 (0,90–1,00)	0,93 (0,86–0,99)	0,00030
M+ (n = 18)	0,74 (0,67–0,81)	0,74 (0,67–0,81)		0,67 (0,60–0,74)	0,60 (0,54–0,66)	
Объем резекции опухоли: Extent of resection:						
R0 (n = 53)	0,96 (0,88–1,0)	0,96 (0,88–1,0)	0,03090	0,94 (0,80–1,00)	0,94 (0,80–1,00)	0,00896
R+ (n = 32)	0,85 (0,77–0,93)	0,85 (0,77–0,93)		0,83 (0,69–0,97)	0,72 (0,58–0,86)	
Группы риска: Risk groups:						
низкий риск/low risk (n = 50)	0,98 (0,90–1,0)	0,98 (0,90–1,0)	0,03579	0,96 (0,89–1,0)	0,96 (0,89–1,0)	0,00979
стандартный риск/standard risk (n = 13)	0,92 (0,86–1,0)	0,92 (0,86–1,0)		1,00 (0,93–1,0)	0,70 (0,62–0,78)	
высокий риск/high risk (n = 22)	0,78 (0,69–0,87)	0,78 (0,69–0,87)		0,72 (0,65–0,79)	0,72 (0,65–0,79)	
ЛТ: Radiation therapy:						
редуцированная/reduced (n = 28)	0,96 (0,88–1,0)	0,96 (0,88–1,0)	0,35726	0,93 (0,85–1,0)	0,93 (0,85–1,0)	0,27178
стандартная/standard (n = 57)	0,90 (0,82–0,98)	0,90 (0,82–0,98)		0,89 (0,82–0,97)	0,81 (0,74–0,88)	
Соматическая мутация в гене TP53: Somatic mutation in the TP53 gene:						
выявлена/identified (n = 10)	0,50 (0,41–0,59)	0,50 (0,41–0,59)	0,00000	0,70 (0,61–0,79)	0,50 (0,41–0,59)	0,00049
не выявлена/not identified (n = 75)	0,98 (0,89–1,0)	0,98 (0,89–1,0)		0,94 (0,87–1,0)	0,92 (0,84–1,0)	
Мутация APC: APC mutation:						
выявлена/identified (n = 5)	1,0 (0,91–1,0)	1,0 (0,91–1,0)	0,49340	1,0 (0,91–1,0)	1,0 (0,91–1,0)	0,33583
не выявлена/not identified (n = 80)	0,92 (0,84–1,0)	0,92 (0,84–1,0)		0,85 (0,78–0,92)	0,85 (0,78–0,92)	
Мутация CTNNB1: CTNNB1 mutation:						
выявлена/identified (n = 79)	0,92 (0,84–1,0)	0,92 (0,84–1,0)	0,52939	0,86 (0,78–0,92)	0,86 (0,78–0,92)	0,77548
не выявлена/not identified (n = 6)	1,0 (0,91–1,0)	1,0 (0,91–1,0)		0,82 (0,74–0,90)	0,82 (0,74–0,90)	
Моносомия 6-й хромосомы: Monosomy 6 chromosomes:						
выявлена/identified (n = 76)	0,93 (0,85–1,0)	0,93 (0,85–1,0)	0,69939	0,87 (0,72–0,99)	0,87 (0,72–0,99)	0,51398
не выявлена/not identified (n = 9)	0,89 (0,81–0,97)	0,89 (0,81–0,97)		0,80 (0,65–0,95)	0,80 (0,65–0,95)	

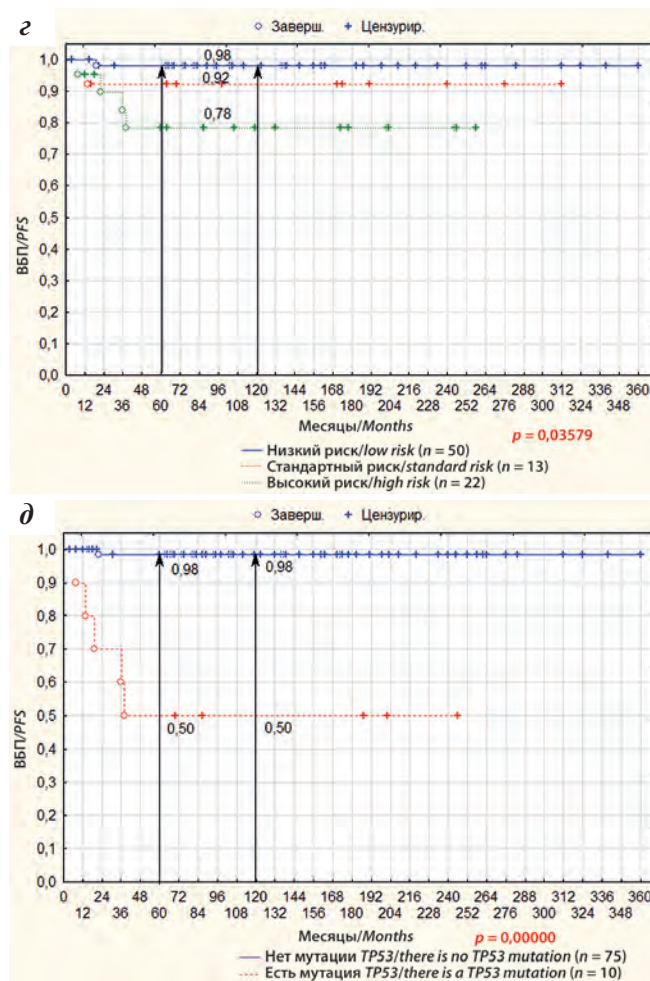
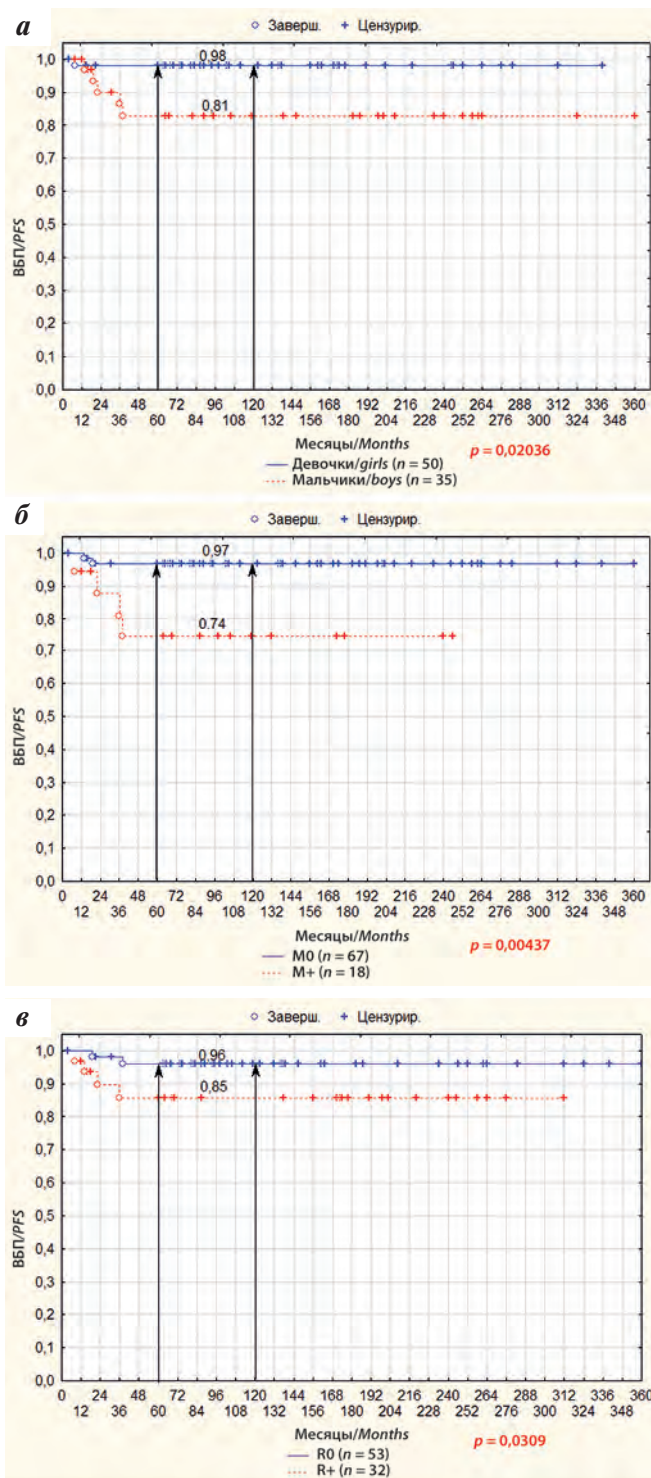


Рис. 2. ВБП пациентов с МБ-WNT в зависимости от различных факторов: а – возраста пациентов; б – стадии заболевания; в – объема резекции первичного опухолевого очага; г – группы риска; д – наличия соматической мутации в гене TP53

Fig. 2. PFS of patients with MB-WNT depending on various factors: а – age of patients; б – stages of the disease; в – volume of resection of the primary tumor; г – risk groups; д – the presence of a somatic mutation in the TP53 gene

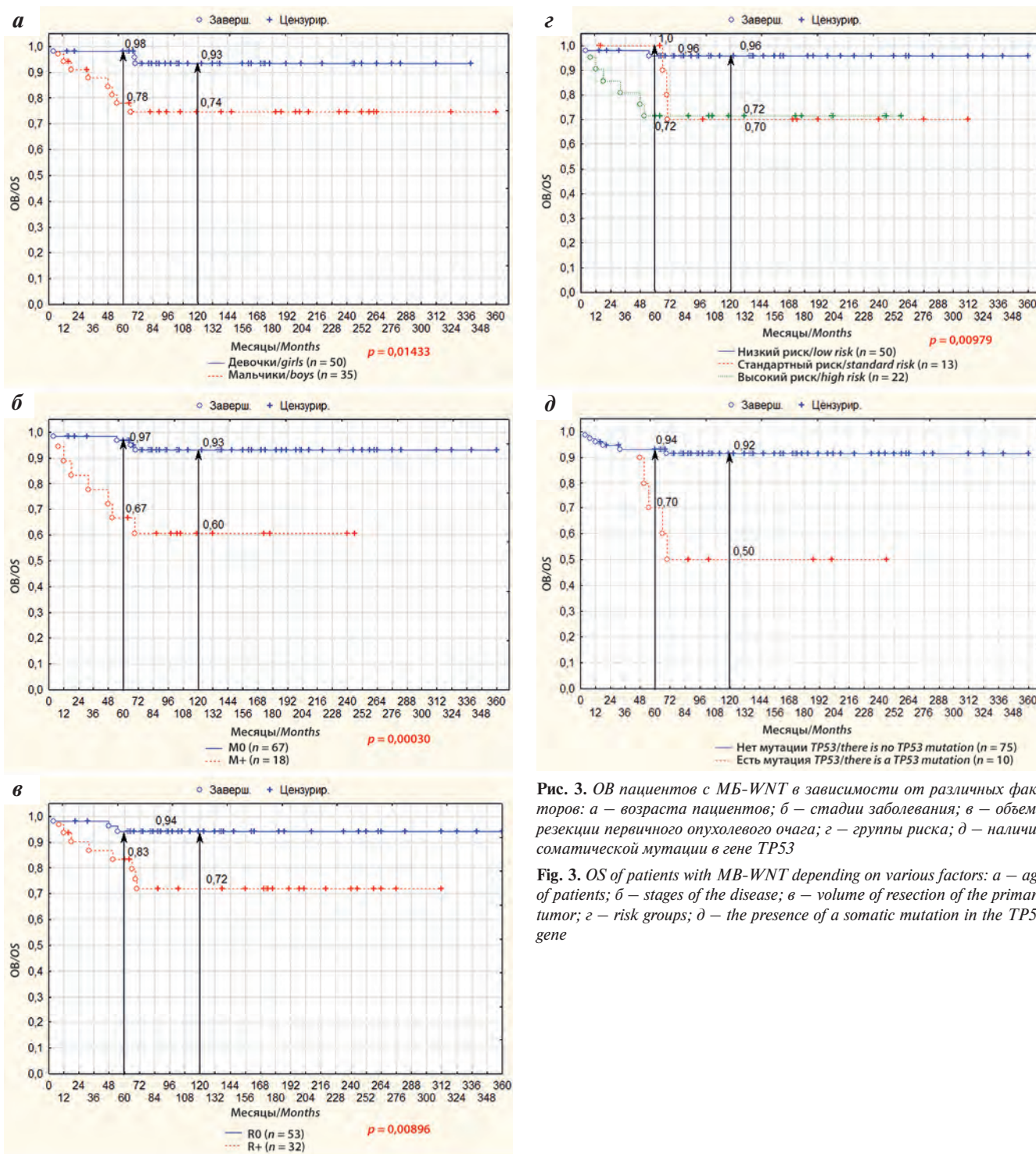


Рис. 3. ОВ пациентов с МБ-WNT в зависимости от различных факторов: а – возраста пациентов; б – стадии заболевания; в – объема резекции первичного опухолевого очага; г – группы риска; д – наличия соматической мутации в гене TP53

Fig. 3. OS of patients with MB-WNT depending on various factors: а – age of patients; б – stages of the disease; в – volume of resection of the primary tumor; г – risk groups; д – the presence of a somatic mutation in the TP53 gene

Таблица 3. Зависимость ВБП

Table 3. The dependence of PFS

Показатель Parameter	Sig.	Exp(B) lower 95 %	Exp(B)	Exp(B) upper 95 %
Стадия заболевания Stage of the disease	0,0143	0,2924	0,3056	0,8752
Наличие соматической мутации в гене TP53 Somatic mutation in the TP53 gene	< 0,001	0,0445	0,0875	0,1717

Из табл. 3 видно, что итоговая модель «ВБП» включает следующие переменные:

- стадия заболевания;
- наличие соматической мутации в гене TP53.

Значение Exp(B) для переменной [Стадия заболевания] равно 0,3056. Это означает, что при отсутствии метастатического поражения риск наступления рецидива увеличивается в 0,3056 раза или уменьшается на 79,44 %. Или для членов популяции риск развития исхода (рецидива) при отсутствии метастатического поражения может уменьшаться на 32,46–80,77 %.

Значение Exp(B) для переменной [Наличие соматической мутации в гене TP53] равно 0,0875. Это означает, что риск развития рецидива снижается на 91,25 % в случае отсутствия данной соматической мутации в ткани опухоли. Границы 95 % ДИ [82,83; 96,55].

Таблица 4. Зависимость ОВ

Table 4. The dependence of OS

Показатель Parameter	Sig.	Exp(B) lower 95 %	Exp(B)	Exp(B) upper 95 %
Наличие соматической мутации в гене TP53 Somatic mutation in the TP53 gene	< 0,001	0,1068	0,1890	0,3344

Из табл. 4 видно, что итоговая модель «ОВ» включает одну переменную – наличие соматической мутации в гене TP53.

Значение Exp(B) для переменной [Наличие соматической мутации в гене TP53] равно 0,1890. Это означает, что риск смерти снижается на 81,10 % в случае отсутствия соматической мутации в гене TP53. Границы 95 % ДИ [66,56; 89,32].

Обсуждение

МБ-WNT представляют собой наиболее редкую группу и составляют около 10 % общего числа МБ. Согласно многочисленным международным исследованиям, пациенты данной группы имеют благоприятный прогноз: показатели 5-летней ОВ составляют более 90 % [20, 21, 25, 26, 30–34]. По данным нашего исследования, было установлено, что 5- и 10-летняя ВБП составили 92 %, а 5- и 10-летняя ОВ – 90 % и 86 % соответственно, что кардинально не отличается от международных данных. Развитие рецидива выявлено у 6 пациентов из 85, что составило 7 %. При этом следует подчеркнуть, что все рецидивы были представлены развитием метастатического процесса

и у 5 пациентов была выявлена соматическая мутация в гене TP53. Частота развития рецидива у пациентов с МБ-WNT, по данным разных авторов, варьирует от 0 до 16 % [20, 21, 25, 26, 30–34]. При этом у больных с другими молекулярно-генетическими группами МБ эта цифра может достигать 25–35 %. Сравнительный анализ выживаемости, частоты и типов рецидивов у пациентов с МБ-WNT по результатам собственных данных и данных литературы представлен в табл. 5.

В 2016 г. группа НИТ опубликовала результаты терапии рецидивов МБ, развившихся у больных стандартной группы риска. Из 8 пациентов группы WNT, развивших рецидив, от прогрессии болезни погибли 7; 1 пациент жив со стабилизацией болезни [21]. Наиболее высокая частота рецидивов у пациентов с МБ-WNT была описана Nobre et al., и составила 16 %. Так, в ретроспективной когорте, включавшей 93 пациента, были выявлены 15 случаев рецидива опухоли, в том числе 12 метастатических и 3 локальных, среди которых у 12 в дальнейшем отмечен летальный исход [32]. Таким образом, несмотря на изначально благоприятный прогноз и низкий риск развития рецидивов, они отличаются агрессивным течением и в большинстве случаев оказываются фатальными.

В нашем исследовании проведен анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость пациентов с МБ-WNT, таких как возраст и пол, метастазирование, радикальность резекции первичного опухолевого очага, молекулярно-генетические маркеры опухолевой ткани, группа риска. На основании проведенного анализа мы сделали вывод, что на выживаемость не влияли возраст пациентов, редуцированная или стандартная ЛТ, наличие мутации APC, CTNNB1, моносомия 6-й хромосомы в ткани опухоли.

В нашей когорте пациентов незначительно преобладали девочки (58,8 %), и статистически значимо лучшая выживаемость выявлена у лиц женского пола ($p = 0,02036$ для ВБП; $p = 0,01433$ для ОВ). Аналогично и в исследовании Nobre et al., мужской пол был значимым предиктором рецидива ($p = 0,033$) [32]. Напротив, ряд международных исследований не выявили влияния пола на выживаемость пациентов [20, 34, 37].

Влияние объема резекции первичного опухолевого очага на выживаемость пациентов с МБ-WNT активно обсуждается в международной литературе. Так, в своем исследовании Cliford et al. продемонстрировали, что наличие остаточной опухоли значительно ухудшает БСВ – 82 % против 64 %, $p = 0,020$ [20]. Напротив, в исследовании Nobre et al. клинические факторы риска, такие как объем резекции и метастатическое распространение опухоли, не были значимыми предикторами рецидива у пациентов с МБ-WNT, что согласуется с несколькими предыдущими сообщениями [27, 32, 38]. В недавнем исследовании Mani et al. продемонстрировали, что возраст на момент постановки диагноза, пол, объем резекции и метастазы не влияли на риск рецидива у больных МБ-WNT [34].

Таблица 5. Сравнительный анализ выживаемости и типов рецидивов у пациентов с МБ-WNT (собственные данные и данные литературы)

Table 5. Comparative analysis of survival and types of relapses in patients with MB-WNT (own data and literature data)

Исследование, литературные источники <i>Research, literature sources</i>	5-летняя ВБП или БСВ <i>5-year PFS or EFS</i>	5-летняя ОВ <i>5-year OS</i>	Тип рецидива, n (%) <i>Relapse type, n (%)</i>			
			Локальный <i>Local</i>	Метастазы <i>Metastases</i>	Сочетанный <i>Combined</i>	Всего <i>Total</i>
SJMB 96, n = 10 [30]	БСВ/EFS – 100 %	НД/ND	0	0	0	0
MAGIC & Int.CC, ретроспективная когорта, n = 101 [31] <i>MAGIC & Int.CC, retrospective cohort, n = 101 [31]</i>	НД/ND	Открытая когорта: 90 % (TP53+) и 97 % (TP53–) <i>Open cohort: 90 % (TP53+) и 97 % (TP53–)</i> Когорта валидации: 86 % (TP53+) и 94 % (TP53–) <i>Validation cohort: 86 % (TP53+) и 94 % (TP53–)</i>	НД/ND	НД/ND	НД/ND	НД/ND
НIT-SIOP-PNET4 Phase III (n = 58) [20, 21]	БСВ/EFS – 91 %	НД/ND	2 (25 %)	4 (50 %)	2 (25 %)	8 8/58 (14 %)
MAGIC & Int.CC, ретроспективная когорта (n = 93) [32] <i>MAGIC & Int.CC, retrospective cohort (n = 93) [20, 21]</i>	ВБП/PFS – 84 %	92,9 %	3 (20 %)	12 (80 %)	0	15 15/93 (16 %)
COG ACNS0331 Phase III (n = 64) [26]	БСВ/EFS – 93,3 %	95,5 %	4 (100 %)	0	0	4 4/64 (6 %)
COG ACNS0332 Phase III (n = 14) [33]	БСВ/EFS – 92,9 %	100 %	0	0	1	1 1/14 (7 %)
St. Jude SJMB03 Phase III (n = 53) [25]	ВБП/PFS – 100 % БСВ/EFS – 100 %	100 %	0	0	0	0
S. Mani et al. (n = 67) [34]	БСВ/EFS 86,2 % < 15 лет/years 81,8 % ≥ 15 лет/years	91,1 % < 15 лет/years 91,7 % ≥ 15 лет/years	2 (40 %) < 15 лет/years 0 ≥ 15 лет/years	2 (40 %) < 15 лет/years 0 ≥ 15 лет/years	0 < 15 лет/years 3 (100 %) ≥ 15 лет/years	7 7/67 (10 %)
Собственные данные/own data (n = 85)	ВБП/PFS – 92 %	5-летняя/5-year – 90 % 10-летняя/10-year – 86 %	0	6	0	6 6/85 (7 %)

Примечание. НД – нет данных.

Note. ND – no data.

В нашем исследовании тотальная резекция первичного опухолевого очага была выполнена у 62,4 % пациентов. Отсутствие остаточной опухоли статистически достоверно улучшало как ВБП, так и ОВ (10-летняя ВБП – 96 %, ОВ 94 % против ВБП 85 %; ОВ – 72 %).

У пациентов с МБ-WNT соматические мутации в гене *TP53* описаны в 10–16 % случаев и, в отличие от больных с молекулярной группой SHN, не ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени [2, 17, 31]. При этом влияние данной мутации на прогноз пациентов с МБ-WNT в настоящее время крайне дискуссионно. Так, группой исследователей из Канады (the Hospital for Sick Children, Sick Kids, г. Торонто) в 2013 г. были представлены результаты крупного молекулярно-биологического анализа, в котором изучена взаимосвязь наличия мутации в гене *TP53* в опухолевых клетках и показателя ОВ у пациентов с МБ. В исследовании проанализированы 397 опухолевых образцов. Мутация гена *TP53* была установлена в 41 (10 %) случае. В молекулярной подгруппе WNT мутация в гене *TP53* обнаружена в 11 (16 %) из 66 случаев, в SHN-подгруппе – в 28 (21 %) из 133, в группе 4 – в 1 (2,4 %) из 122 и отсутствовала во всех 72 образцах опухоли молекулярной группы 3 ($p = 0,001$). Показатели 5-летней ОВ для детей с МБ-WNT и SHN с мутацией в гене *TP53* составили 90 % и 41 %

соответственно ($p = 0,018$). Важно отметить, что 5-летняя ОВ у пациентов с МБ-WNT с наличием соматической мутации в гене *TP53* значительно не отличалась от ОВ пациентов без данной мутации – 90 ± 9 % и 97 ± 3 % соответственно ($p = 0,21$). При этом в данном исследовании не была оценена прогностическая значимость влияния соматической мутации в гене *TP53* на ВБП [31]. В исследовании Американской исследовательской группы из клиники St. Jude (SJMB03) соматическая мутация в гене *TP53* была выявлена у 4 (8 %) пациентов с МБ-WNT из 53, при этом наличие данной мутации не влияло на показатели выживаемости (5-летние ВБП и ОВ составили 100 %) [25]. В исследовании COG ACNS0331 только 3 % из 64 пациентов с МБ-WNT имели соматическую мутацию в гене *TP53*, а 5-летняя БСВ составила 93,3 %, при этом было только 4 локальных рецидива [26], в то время как в ACNS0332 у 11 % была выявлена соматическая мутация *TP53* и только у 1 больного развился рецидив опухоли (см. табл. 5) [33]. Примечательно, что мутация *TP53* не была выявлена у пациентов с рецидивом в исследованиях ACNS0331 и ACNS0332. В дальнейшем в 2022 г. Richardson et al. в своем исследовании выявили, что у 4 (80 %) из 5 пациентов с рецидивом МБ-WNT была соматическая мутация в гене *TP53* [39]. Это недавнее исследование

возродило интерес к прогностической значимости мутации *TP53* при МБ-WNT. Самым крупным исследованием, посвященным оценке прогностического влияния соматической мутации *TP53* и выявлению специфических хромосомных aberrаций в качестве возможных прогностических маркеров у пациентов МБ-WNT, было исследование Goschzik et al., опубликованное в конце 2022 г. [37]. В когорте из 191 пациента с МБ-WNT мутации в *CTNNB1*, *APC* и *TP53* были проанализированы с помощью секвенирования ДНК. Прогностическое влияние было оценено у 120 пациентов в соответствии с данными исследования NIT 2000 или регистров NIT. Мутации *CTNNB1* присутствовали в 92,2 %, а мутации *APC* – в 6,8 % образцов, данные мутации не влияли на ВБП и ОВ. Моносомия 6-й хромосомы присутствовала у 78,6 % и также не влияла на прогноз пациентов с МБ-WNT. В 16,1 % образцов опухолей выявлена мутация в гене *TP53*, из которых 60 % имели ядерно-положительную реакцию на белок p53. У пациентов с соматической мутацией в гене *TP53* была выявлена значительно худшая ВБП по сравнению с пациентами без данной мутации (5-летняя ВБП – 68 % против 93 %, $p = 0,001$), но статистически значимой разницы в ОВ у этих пациентов выявлено не было (5-летняя ОВ – 88 % против 94 %, $p = 0,105$). Наличие мутации *OTX2* (14q22.3) наблюдалось в 38,9 % случаев и было ассоциировано с плохими ВБП и ОВ (5-летняя ВБП – 72 % против 93 %, $p = 0,017$ и 5-летняя ОВ – 83 % против 97 %, $p = 0,006$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП и ОВ выявил оба генетических изменения как независимые прогностические маркеры, статистически значимо ухудшающие прогноз. Основываясь на этих результатах, авторы предлагают мутацию *TP53* и наличие *OTX2* в качестве биомаркеров для выявления пациентов с МБ-WNT с более высоким риском рецидива, которые в их серии составляли 58,1 %. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании: мутации *CTNNB1* присутствовали в 92,9 %, а мутации *APC* – в 5,9 % образцов, при этом

они не влияли на ВБП и ОВ пациентов с МБ-WNT. Моносомия 6-й хромосомы присутствовала в 89,4 % образцов опухолевой ткани, при этом ее влияние на прогноз пациентов с МБ-WNT не отмечен. Соматическая мутация в гене *TP53* в нашем исследовании выявлена в 11,8 %. Наличие данной мутации статистически достоверно ухудшало выживаемость пациентов как по данным одно-, так и многофакторного анализа (10-летняя ВБП – 98 %, ОВ 92 % против ВБП 50 %; ОВ – 50 %; $p < 0,01$).

Заключение

Учитывая очень благоприятный прогноз при применении современной стандартной терапии, пациенты с МБ-WNT включаются в клинические исследования, направленные на снижение интенсивности лечения и, таким образом, снижение побочных эффектов, связанных с терапией. Рецидивы, возникающие у больных МБ-WNT, зачастую рефрактерны к проводимой противорецидивной терапии. Поэтому все большее значение имеет поиск факторов прогноза для выявления пациентов, у которых интенсивность лечения не должна снижаться, и тех больных, которые подлежат деэскалации терапии. В нашем исследовании на крупной ретроспективной когорте пациентов проведен анализ предикторов прогноза, влияющих на выживаемость больных МБ-WNT: возраст и пол пациентов, стадия заболевания, радикальность резекции первичного опухолевого очага, группа риска. Отдельно подробно оценены влияние на прогноз молекулярно-генетических маркеров опухолевой ткани – соматической мутации в гене *TP53*, мутации *APC*, *CTNNB1*, моносомии 6-й хромосомы. По данным одно- и многофакторного анализа соматическая мутация в гене *TP53* была определена в качестве предиктора, статистически достоверно повышающего риск рецидива и/или летального исхода. Пациенты с выявленной мутацией должны относиться к группе высокого риска и проведение деэскалации терапии у этих больных не показано.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2):iii1–iii105. doi: 10.1093/neuonc/naob200.
- Johnston D.L., Keene D., Strother D., Taneva M., Lafay-Cousin L., Fryer C., Scheinemann K., Carret A.S., Fleming A., Afzal S., Wilson B., Bowes L., Zelcer S., Mpofu C., Silva M., Larouche V., Brassard J., Bouffert E. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):e159–e163. doi: 10.1097/MPH.0000000000001095.
- Chintagumpala M., Gajjar A. Brain tumors. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):167–78. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.011.
- Onodera S., Nakamura Y., Azuma T. Gorlin Syndrome: Recent Advances in Genetic Testing and Molecular and Cellular Biological Research. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7559. doi: 10.3390/ijms21207559.
- Langenberg K.P.S., Meister M.T., Bakhuizen J.J., Boer J.M., van Eijkelenburg N.K.A., Hulleman E., Ilan U., Looze E.J., Dierselhuus M.P., van der Lugt J., Breunis W., Schild L.G., Ober K., van Hooff S.R., Scheijde-Vermeulen M.A., Hiemcke-Jiwa L.S., Flucke U.E., Kranendonk M.E.G., Wesseling P., Sonneveld E., Punt S., Boltjes A., van Dijk F., Verwiel E.T.P., Volckmann R., Hehir-Kwa J.Y., Kester L.A., Koudijs M.M.J., Waanders E., Holstege F.C.P., Vormoor H.J., Hoving E.W., van Noesel M.M., Pieters R., Kool M., Stumpf M., Blattner-Johnson M., Balasubramanian G.P., Van Tilburg C.M., Jones B.C., Jones D.T.W., Witt O., Pfister S.M., Jongmans M.C.J., Kuiper R.P., de Krijger R.R., Wijnen M.H.W., den Boer M.L., Zwaan C.M., Kemmeren P., Koster J., Tops B.B.J., Goemans B.F., Molenaar J.J. Implementation of paediatric precision oncology into clinical practice: The Individualized Therapies for Children with cancer program 'iTHER'. *Eur J Cancer.* 2022;175:311–25. doi: 10.1016/j.ejca.2022.09.001.
- Schroeder K., Gururangan S. Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:43–51. doi: 10.2147/PGPM.S38698.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO

- Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
8. Kram D.E., Henderson J.J., Baig M., Chakraborty D., Gardner M.A., Biswas S., Khatua S. Embryonal Tumors of the Central Nervous System in Children: The Era of Targeted Therapeutics. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):78. doi: 10.3390/bioengineering5040078.
 9. Eberhart C.G., Tihan T., Burger P.C. Nuclear localization and mutation of beta-catenin in medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(4):333–7. doi: 10.1093/jnen/59.4.333.
 10. Fattet S., Haberler C., Legoux P., Varlet P., Lellouch-Tubiana A., Lair S., Manie E., Raquin M.A., Bours D., Carpentier S., Barillot E., Grill J., Doz F., Puget S., Janoueix-Lerosey I., Delattre O. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *J Pathol.* 2009;218(1):86–94. doi: 10.1002/path.2514.
 11. Dahmen R.P., Koch A., Denkhaus D., Tonn J.C., Sörensen N., Berthold F., Behrens J., Birchmeier W., Wiestler O.D., Pietsch T. Deletions of AXIN1, a component of the WNT/wingless pathway, in sporadic medulloblastomas. *Cancer Res.* 2001;61(19):7039–43. PMID: 11585731.
 12. Huang H., Mahler-Araujo B.M., Sankila A., Chimelli L., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. APC mutations in sporadic medulloblastomas. *Am J Pathol.* 2000;156(2):433–7. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64747-5.
 13. Koch A., Hrychuk A., Hartmann W., Waha A., Mikeska T., Waha A., Schüller U., Sörensen N., Berthold F., Goodyer C.G., Wiestler O.D., Birchmeier W., Behrens J., Pietsch T. Mutations of the WNT antagonist AXIN2 (Conductin) result in TCF-dependent transcription in medulloblastomas. *Int J Cancer.* 2007;121(2):284–91. doi: 10.1002/ijc.22675.
 14. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M., Luu B., Yao Y., Wang X., Dubuc A.M., Garzia L., Peacock J., Mack S.C., Wu X., Rolider A., Morrissy A.S., Cavalli F.M., Jones D.T., Zitterbart K., Faria C.C., Schüller U., Kren L., Kumabe T., Tominaga T., Shin Ra Y., Garami M., Hauser P., Chan J.A., Robinson S., Bognár L., Klekner A., Saad A.G., Liu L.M., Albrecht S., Fontebasso A., Cinalli G., De Antonellis P., Zollo M., Cooper M.K., Thompson R.C., Bailey S., Lindsey J.C., Di Rocco C., Massimi L., Michiels E.M., Scherer S.W., Phillips J.J., Gupta N., Fan X., Muraszko K.M., Vibhakhar R., Eberhart C.G., Fouladi M., Lach B., Jung S., Wechsler-Reya R.J., Fèvre-Montange M., Jouvett A., Jabado N., Pollack I.F., Weiss W.A., Lee J.Y., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Leonard J.R., Rubin J.B., de Torres C., Lavarino C., Mora J., Cho Y.J., Tabori U., Olson J.M., Gajjar A., Packer R.J., Rutkowski S., Pomeroy S.L., French P.J., Kloosterhof N.K., Kros J.M., Van Meir E.G., Clifford S.C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F.F., Hawkins C.E., Malkin D., Grajkowska W.A., Perek-Polnik M., Bouffét E., Rutka J.T., Pfister S.M., Taylor M.D. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):886–96. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9539.
 15. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S., Grund K.B., Brugieres L., Jones D.T.W., Pajtlar K.W., Morrissy A.S., Kool M., Sturm D., Chavez L., Ernst A., Brabet S., Hain M., Zichner T., Segura-Wang M., Weischenfeldt J., Rauch T., Mardin B.R., Zhou X., Baciu C., Lawerenz C., Chan J.A., Varlet P., Guerrini-Rousseau L., Fults D.W., Grajkowska W., Hauser P., Jabado N., Ra Y.S., Zitterbart K., Shringarpure S.S., De La Vega F.M., Bustamante C.D., Ng H.K., Perry A., MacDonald T.J., Hernáiz Driever P., Bendel A.E., Bowers D.C., McCowage G., Chintagumpala M.M., Cohn R., Hassall T., Fleischhack G., Eggen T., Wesenberg F., Feychting M., Lannering B., Schüz J., Johansen C., Andersen T.V., Rösli M., Kuehni C.E., Grotzer M., Kjaerheim K., Monoranu C.M., Archer T.C., Duke E., Pomeroy S.L., Shelagh R., Frank S., Sumerauer D., Scheurlen W., Ryzhova M.V., Milde T., Kratz C.P., Samuel D., Zhang J., Solomon D.A., Marra M., Eils R., Bartram C.R., von Hoff K., Rutkowski S., Ramaswamy V., Gilbertson R.J., Korshunov A., Taylor M.D., Lichter P., Malkin D., Gajjar A., Korbel J.O., Pfister S.M. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785–98. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0.
 16. Goschzik T., ZurMühlen A., Kristiansen G., Haberler C., Stefanits H., Friedrich C., von Hoff K., Rutkowski S., Pfister S.M., Pietsch T. Molecular stratification of medulloblastoma: comparison of histological and genetic methods to detect WNT activated tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(2):135–44. doi: 10.1111/nan.12161.
 17. Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T., Schlanstein M., Northcott P.A., Cho Y.J., Koster J., Schouten-van Meeteren A., van Vuurden D., Clifford S.C., Pietsch T., von Bueren A.O., Rutkowski S., McCabe M., Collins V.P., Bäcklund M.L., Haberler C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F., Ellison D.W., Gilbertson R.J., Pomeroy S.L., Taylor M.D., Lichter P., Pfister S.M. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):473–84. doi: 10.1007/s00401-012-0958-8.
 18. Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B., Garzia L., Torchia J., Nor C., Morrissy A.S., Agnihotri S., Thompson Y.Y., Kuzan-Fischer C.M., Farooq H., Isaev K., Daniels C., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Lee J.Y., Grajkowska W.A., Perek-Polnik M., Vasiljevic A., Faure-Conte C., Jouvett A., Giannini C., Nageswara Rao A.A., Li K.K.W., Ng H.K., Eberhart C.G., Pollack I.F., Hamilton R.L., Gillespie G.Y., Olson J.M., Leary S., Weiss W.A., Lach B., Chambless L.B., Thompson R.C., Cooper M.K., Vibhakhar R., Hauser P., van Veelen M.C., Kros J.M., French P.J., Ra Y.S., Kumabe T., López-Aguilar E., Zitterbart K., Sterba J., Finocchiaro G., Massimino M., Van Meir E.G., Osuka S., Shofuda T., Klekner A., Zollo M., Leonard J.R., Rubin J.B., Jabado N., Albrecht S., Mora J., Van Meter T.E., Jung S., Moore A.S., Hallahan A.R., Chan J.A., Tirapelli D.P.C., Carlotti C.G., Fouladi M., Pimentel J., Faria C.C., Saad A.G., Massimi L., Liu L.M., Wheeler H., Nakamura H., Elbaba S.K., Perezpeña-Diazconti M., Chico Ponce de León F., Robinson S., Zapotocky M., Lassaletta A., Huang A., Hawkins C.E., Tabori U., Bouffét E., Bartels U., Dirks P.B., Rutka J.T., Bader G.D., Reimand J., Goldenberg A., Ramaswamy V., Taylor M.D. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2017;31(6):737–54.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.005.
 19. Goschzik T., ZurMuehlen A., Doerner E., Waha A., Friedrich C., Hau P., Pietsch T. Medulloblastoma in Adults: Cytogenetic Phenotypes Identify Prognostic Subgroups. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(5):419–30. doi: 10.1093/jnen/nlab020.
 20. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L., Goschzik T., Zur Mühlen A., Figarella-Branger D., Doz F., Rutkowski S., Gustafsson G., Pietsch T.; SIOP-Europe PNET Group. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget.* 2015;6(36):38827–39. doi: 10.18632/oncotarget.5149.
 21. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., von Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lannering B.; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol.* 2016;129(3):515–24. doi: 10.1007/s11060-016-2202-1.
 22. Gottardo N.G., Hansford J.R., McGlade J.P., Alvaro F., Ashley D.M., Bailey S., Baker D.L., Bourdeaut F., Cho Y.-J., Clay M., Clifford S.C., Cohn R.J., Cole C.H., Dallas P.B., Downie P., Doz F., Ellison D.W., Endersby R., Fisher P.G., Hassall T., Heath J.A., Hii H.L., Jones D.T.W., Junckerstorff R., Kellie S., Kool M., Kotecha R.S., Lichter P., Laughton S.J., Lee S., McCowage G., Northcott P.A., Olson J.M., Packer R.J., Pfister S.M., Pietsch P.T., Pizer B., Pomeroy S.L., Remke M., Robinson G.W., Rutkowski S., Schoep T., Shelat A.A., Stewart C.F., Sullivan M., Taylor M.D., Wainwright B., Walwyn T., Weiss W.A., Williamson D., Gajjar A. Medulloblastoma down under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol.* 2014;127(2):189–201. doi: 10.1007/s00401-013-1213-7.
 23. Ramaswamy V., Remke M., Bouffét E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F., Kool M., Dufour C., Vassal G., Milde T., Witt O., von Hoff K., Pietsch T., Northcott P.A., Gajjar A., Robinson G.W., Padovani L., André N., Massimino M., Pizer B., Packer R., Rutkowski S., Pfister S.M., Taylor M.D., Pomeroy S.L. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):821–31. doi: 10.1007/s00401-016-1569-6.
 24. Dietzsch S., Placzek F., Pietschmann K., von Bueren A.O., Matuschek C., Glück A., Guckenberger M., Budach V., Welzel J., Pöttgen C., Schmidberger H., Heinzelmann F., Paulsen F., Escudero M.P., Schwarz R., Hornung D., Martini C., Grosu A.L., Stueben G., Jablonska K., Dunst J., Stranzl-Lawatsch H., Dieckmann K., Timmermann B., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., Kwicien R., Benesch M., Gerber N.U., Grotzer M.A., Pfister S.M., Clifford S.C., von Hoff K., Klagges S., Rutkowski S., Kortmann R.D., Mynarek M. Evaluation of Prognostic Factors and Role of Participation in a Randomized Trial or a Prospective Registry in Pediatric and

- Adolescent Nonmetastatic Medulloblastoma – A Report From the HIT 2000 Trial. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5(6):1158–69. doi: 10.1016/j.adro.2020.09.018.
25. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S., Lin T., Merchant T.E., Chintagumpala M., Mahajan A., Su J., Bouffet E., Bartels U., Schechter T., Hassall T., Robertson T., Nicholls W., Gururangan S., Schroeder K., Sullivan M., Wheeler G., Hansford J.R., Kellie S.J., McCowage G., Cohn R., Fisher M.J., Krasin M.J., Stewart C.F., Broniscer A., Buchhalter I., Tatevossian R.G., Orr B.A., Neale G., Klimo P. Jr, Boop F., Srinivasan A., Pfister S.M., Gilbertson R.J., Onar-Thomas A., Ellison D.W., Northcott P.A. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMB03). *J Clin Oncol.* 2021;39(7):822–35. doi: 10.1200/JCO.20.01372.
 26. Michalski J.M., Janss A.J., Vezina L.G., Smith K.S., Billups C.A., Burger P.C., Embry L.M., Cullen P.L., Hardy K.K., Pomeroy S.L., Bass J.K., Perkins S.M., Merchant T.E., Colte P.D., Fitzgerald T.J., Booth T.N., Cherlow J.M., Muraszko K.M., Hadley J., Kumar R., Han Y., Tarbell N.J., Fouladi M., Pollack I.F., Packer R.J., Li Y., Gajjar A., Northcott P.A. Children's Oncology Group Phase III Trial of Reduced-Dose and Reduced-Volume Radiotherapy With Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2685–97. doi: 10.1200/JCO.20.02730.
 27. Bueren A.O., Kortmann R.-D., Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Muller K., Goschzik T., Muhlen A., Gerber N., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Deinlein F., Benesch M., Zwiener I., Kwiecien R., Faldum A., Bode U., Fleischhack G., Hovestadt V., Kool M., Jones D., Northcott P., Kuehl J., Pfister S., Pietsch T., Rutkowski S. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4151–60. doi: 10.1200/JCO.2016.67.2428.
 28. Michiels E.M.C., Schouten-Van Meeteren A.Y.N., Doz F., Janssens G.O., van Dalen E.C. Chemotherapy for children with medulloblastoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD006678. doi: 10.1002/14651858.CD006678.pub2.
 29. Dhall G., O'Neil S.H., Ji L., Haley K., Whitaker A.M., Nelson M.D., Gilles F., Gardner S.L., Allen J.C., Cornelius A.S., Pradhan K., Garvin J.H., Olshefski R.S., Hukin J., Comito M., Goldman S., Atlas M.P., Walter A.W., Sands S., Sposto R., Finlay J.L. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1862–72. doi: 10.1093/neuonc/noaa102.
 30. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D., Kellie S., Kun L.E., Merchant T.E., Woo S., Wheeler G., Ahern V., Krasin M.J., Fouladi M., Broniscer A., Krance R., Hale G.A., Stewart C.F., Dauser R., Sanford R.A., Fuller C., Lau C., Boyett J.M., Wallace D., Gilbertson R.J. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):813–20. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70867-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006;7(10):797.
 31. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., Castelo-Branco P., Baskin B., Ray P.N., Bouffet E., von Bueren A.O., Jones D.T., Northcott P.A., Kool M., Sturm D., Pugh T.J., Pomeroy S.L., Cho Y.J., Pietsch T., Gessi M., Rutkowski S., Bogner L., Klekner A., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Eberhart C.G., Fevre-Montange M., Fouladi M., French P.J., Kros M., Grajkowska W.A., Gupta N., Weiss W.A., Hauser P., Jabado N., Jouvett A., Jung S., Kumabe T., Lach B., Leonard J.R., Rubin J.B., Liau L.M., Massimi L., Pollack I.F., Shin Ra Y., Van Meir E.G., Zitterbart K., Schüller U., Hill R.M., Lindsey J.C., Schwalbe E.C., Bailey S., Ellison D.W., Hawkins C., Malkin D., Clifford S.C., Korshunov A., Pfister S., Taylor M.D., Tabori U. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2927–35. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5052.
 32. Nobre L., Zapotocky M., Khan S., Fukuoka K., Fonseca A., McKeown T., Sumerauer D., Vicha A., Grajkowska W.A., Trubicka J., Li K.K.W., Ng H.K., Massimi L., Lee J.Y., Kim S.K., Zelcer S., Vasiljevic A., Faure-Conter C., Hauser P., Lach B., van Veelen-Vincent M.L., French P.J., Van Meir E.G., Weiss W.A., Gupta N., Pollack I.F., Hamilton R.L., Nageswara Rao A.A., Giannini C., Rubin J.B., Moore A.S., Chambless L.B., Vibhakar R., Ra Y.S., Massimini M., McLendon R.E., Wheeler H., Zollo M., Ferruci V., Kumabe T., Faria C.C., Sterba J., Jung S., López-Aguilar E., Mora J., Carlotti C.G., Olson J.M., Leary S., Cain J., Krskova L., Zamecnik J., Hawkins C.E., Tabori U., Huang A., Bartels U., Northcott P.A., Taylor M.D., Yip S., Hansford J.R., Bouffet E., Ramaswamy V. Pattern of Relapse and Treatment Response in WNT-Activated Medulloblastoma. *Cell Rep Med.* 2020;1(3):100038. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100038.
 33. Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y., Billups C.A., Smith K.S., Jaju A., Heier L., Burger P., Walsh K., Han Y., Embry L., Hadley J., Kumar R., Michalski J., Hwang E., Gajjar A., Pollack I.F., Fouladi M., Northcott P.A., Olson J.M. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in Children With High-risk Medulloblastoma: A Randomized Clinical Trial From the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1313–21. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2224.
 34. Mani S., Chatterjee A., Dasgupta A., Shirsat N., Epari S., Chinnaswamy G., Gupta T. WNT-pathway medulloblastoma: what constitutes low-risk and how low can one go? *Oncotarget.* 2023;14:105–10. doi: 10.18632/oncotarget.28360.
 35. Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schimpf D., Sturm D., Koelsche C., Sahm F., Chavez L., Reuss D.E., Kratz A., Wefers A.K., Huang K., Pajtler K.W., Schweizer L., Stichel D., Olar A., Engel N.W., Lindenberg K., Harter P.N., Braczynski A.K., Plate K.H., Dohmen H., Garvalov B.K., Coras R., Hölsken A., Hewer E., Bewerunge-Hudler M., Schick M., Fischer R., Beschoner R., Schittenhelm J., Staszewski O., Wani K., Varlet P., Pages M., Temming P., Lohmann D., Selt F., Witt H., Milde T., Witt O., Aronica E., Giangaspero F., Rushing E., Scheurlen W., Geisenberger C., Rodriguez F.J., Becker A., Preusser M., Haberler C., Bjerkvig R., Cryan J., Farrell M., Deckert M., Hench J., Frank S., Serrano J., Kannan K., Tzirigos A., Brück W., Hofer S., Brehmer S., Seiz-Rosenhagen M., Hänggi D., Hans V., Rozsnoki S., Hansford J.R., Köhlhof P., Kristensen B.W., Lechner M., Lopes B., Mawrin C., Ketter R., Kulozik A., Khatib Z., Heppner F., Koch A., Jouvett A., Keohane C., Mühleisen H., Mueller W., Pohl U., Prinz M., Benner A., Zaparka M., Gottardo N.G., Driever P.H., Kramm C.M., Müller H.L., Rutkowski S., von Hoff K., Frühwald M.C., Gnekow A., Fleischhack G., Tippelt S., Calaminus G., Monoranu C.M., Perry A., Jones C., Jacques T.S., Radlwimmer B., Gessi M., Pietsch T., Schramm J., Schackert G., Westphal M., Reifenberger G., Wesseling P., Weller M., Collins V.P., Blümcke I., Bendszus M., Debus J., Huang A., Jabado N., Northcott P.A., Paulus W., Gajjar A., Robinson G.W., Taylor M.D., Jaunmuktane Z., Ryzhova M., Platten M., Unterberg A., Wick W., Karajannis M.A., Mittelbronn M., Acker T., Hartmann C., Aldape K., Schüller U., Buslei R., Lichter P., Kool M., Herold-Mende C., Ellison D.W., Hasselblatt M., Snuderl M., Brandner S., Korshunov A., von Deimling A., Pfister S.M. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469–74. doi: 10.1038/nature26000.
 36. Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C. Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969;93(6):1351–9. doi: 10.1148/93.6.1351.
 37. Goschzik T., Mynarek M., Doerner E., Schenk A., Spier I., Warmuth-Metz M., Bison B., Obrecht D., Struve N., Kortmann R.D., Schmid M., Aretz S., Rutkowski S., Pietsch T. Genetic alterations of *TP53* and *OTX2* indicate increased risk of relapse in WNT medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1143–56. doi: 10.1007/s00401-022-02505-5.
 38. Thompson E.M., Hielscher T., Bouffet E., Remke M., Luu B., Gururangan S., McLendon R.E., Bigner D.D., Lipp E.S., Perreault S. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484–95. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00581-1.
 39. Richardson S., Hill R.M., Kui C., Lindsey J.C., Grabovksa Y., Keeling C., Pease L., Bashton M., Crosier S., Vinci M., André N., Figarella-Branger D., Hansford J.R., Lastowska M., Zakrzewski K., Jorgensen M., Pickles J.C., Taylor M.D., Pfister S.M., Wharton S.B., Pizer B., Michalski A., Joshi A., Jacques T.S., Hicks D., Schwalbe E.C., Williamson D., Ramaswamy V., Bailey S., Clifford S.C. Emergence and maintenance of actionable genetic drivers at medulloblastoma relapse. *Neuro Oncol.* 2022;24(1):153–65. doi: 10.1093/neuonc/noab178.