

Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе

Л.В. Ольхова¹, О.Г. Желудкова^{2, 3}, Л.С. Зубаровская⁴, А.С. Левашов⁵, А.Ю. Смирнова⁶, Ю.В. Диникина⁶, Ю.В. Кушель⁷, А.Г. Меликян⁷, С.К. Горелышев⁷, М.В. Рыжова⁷, Ю.Ю. Трунин⁷, А.Г. Геворгян⁴, О.Б. Полушкина², В.Е. Попов⁸, Л.П. Привалова⁹, Н.Б. Юдина¹⁰, Д.Н. Погорелов¹¹, С.В. Горбатов¹², Н.А. Воробьев^{3, 13, 14}, Н.А. Плахотина³, Н.И. Мартынова³, Т.Ю. Скворцова¹⁵, А.Н. Зайчиков¹⁶, М.В. Мушинская¹⁷, Д.Л. Сакун¹⁸, Л.М. Минкина¹⁹, Е.В. Щепкина^{20, 21}

¹ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

⁴Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁷ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁸ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

¹⁰БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

¹¹ГУЗ «Областная детская больница»; Россия, 398042, Липецк, ул. Московская, 6а;

¹²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

¹³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

¹⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

¹⁵ФГБУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева Российской академии наук; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9;

¹⁶ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

¹⁷Онкогематологический центр имени Ф.П. Газа ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;

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

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

²⁰ООО «Техдепартамент»; Россия, 141407, Химки, ул. Германа Титова, 2;

²¹ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

Введение. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) относится к группе эмбриональных новообразований, встречается преимущественно у детей в возрасте до 3 лет, характеризуется крайне агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Однако недостаточно данных в отношении разнородности клинического течения АТРО ЦНС и роли клинических и терапевтических прогностических факторов у пациентов в возрасте до 1 года и 2–3 лет.

Целью данного исследования было проведение сравнительной оценки результатов лечения детей с АТРО ЦНС в указанных возрастных группах.

Материалы и методы. С 2008 по 2021 г. в исследование были включены 106 пациентов, которым проводилось программное лечение по различным протоколам (АТРО-2006, MUV-ATRT, EU-RHAB и индивидуальные схемы терапии).

В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: от 1 до 12 месяцев – 41 пациент, от 13 до 36 месяцев – 65 пациентов. Медиана возраста составила 16 (9–23) месяцев. Указанные группы больных (1–12 месяцев и 13–36 месяцев) статистически значимо не различались по клиническим и терапевтическим характеристикам (пол, первичная локализация и распространенность опухолевого поражения, стадия заболевания, объем удаления первичного опухолевого очага, протоколы лечения, доля пациентов, получивших лучевую терапию (ЛТ), высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), интратекальную/интравентрикулярную химиотерапию).

Результаты. На момент анализа живы 48 (45,3 %) пациентов, умерли 58 (54,7 %) больных, из них 52 (90 %) от прогрессирования болезни и 6 (10 %) от осложнений полихимиотерапии (ПХТ). Показатель однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе от 1 до 12 месяцев составил 32 %, 2-летней – 18 %, 5-летней – 18 %; показатель однолетней общей выживаемости (ОВ) – 53 %, 2-летней – 29 %, 5-летней – 25 % при медиане наблюдения 8 и 13 мес соответственно. Показатель однолетней ВБП в группе от 13 до 36 месяцев составил 61 %, 2-летней – 36 %, 5-летней – 33 %; показатель однолетней ОВ был равен 86 %, 2-летней – 67 %, 5-летней – 49 % при медиане наблюдения 19 и 38 мес соответственно. В нашем исследовании были определены основные предикторы улучшения показателей ВБП и ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в каждой возрастной группе. Для пациентов в возрасте 1–12 месяцев факторами, улучшающими выживаемость, являлись отсутствие метастатических очагов поражения на момент постановки диагноза, проведение терапии по протоколу MUV-ATRT, ЛТ и ВДПХТ с ауто-ТГСК, а в группе 13–36 месяцев – тотальная резекция первичного опухолевого очага, проведение стандартной ПХТ по протоколу АТРО-2006 и ЛТ.

Заключение. Несмотря на то, что наличие диагноза АТРО ЦНС у детей младше 3 лет обычно ассоциируется с высоким риском развития прогрессирования и рецидива заболевания, результаты нашего исследования демонстрируют неоднородность клинического и терапевтического профилей в указанной возрастной группе пациентов.

Ключевые слова: дети, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль центральной нервной системы, химиотерапия, лучевая терапия, результаты лечения, выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С., Левашов А.С., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Рыжова М.В., Трунин Ю.Ю., Геворгян А.Г., Полушкина О.Б., Попов В.Е., Привалова Л.П., Юдина Н.Б., Погорелов Д.Н., Горбатов С.В., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Мартынова Н.И., Скворцова Т.Ю., Зайчиков А.Н., Мушинская М.В., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Щепкина Е.В. Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):11–24.

Информация об авторах

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

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, врач-детский онколог ЛДЦ МИБС и НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: clud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-код: 1853-2906

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

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>, SPIN-код: 6801-2000

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

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

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

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

А.Г. Геворгян: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

О.Б. Полушкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением № 2 НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-код: 5707-2002

В.Е. Попов: к.м.н., врач-нейрохирург МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: lpopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-код: 5978-3811

Л.П. Привалова: заведующая онкологическим отделением НОДКБ, e-mail: doprival@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3327-4582>

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>

Д.Н. Погорелов: заведующий онкологическим отделением ОДБ, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>

С.В. Горбатов: врач-детский онколог отделения детской онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: svetlotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-код: 9400-0793

Н.А. Воробьев: к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением протонной терапии 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 ЛДЦ МИБС, e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-код: 1740-5486

Н.И. Мартынова: врач-радиотерапевт отделения протонной терапии ЛДЦ МИБС, e-mail: martynova@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

Т.Ю. Сковцова: к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ им. Н.П. Бехтерева, e-mail: tanya@ihb.spb.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>

А.Н. Зайчиков: заведующий онкологическим отделением ОДКБ; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>

М.В. Мушинская: к.м.н., врач-детский онколог, гематолог Онкогематологического центра им. Ф.П. Газа КДКБ,

e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-код: 4240-6199

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.В. Щепкина: к.соц.н., директор по статистике Департамента «Статистика для медицины», заместитель начальника отдела статистики и сводного контингента Учебно-методического управления РАНХиГС, e-mail: elenaschepkina@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, SPIN-код: 2347-9436

Вклад авторов

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

О.Г. Желудкова, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

А.С. Левашов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

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

М.В. Рыжова: предоставление нейропатоморфологических данных

А.Ю. Смирнова, Ю.В. Динкина, А.Г. Геворгян, О.Б. Полушкина, Л.П. Привалова, Н.Б. Юдина, Д.Н. Погорелов, С.В. Горбатов,

Т.Ю. Сковцова, А.Н. Зайчиков, М.В. Мушинская, Д.Л. Сакун, Л.М. Минкина: предоставление катamnестических данных пациентов

Ю.Ю. Трунин, Н.А. Воробьев, Н.И. Мартынова: предоставление данных о лучевом этапе лечения

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

Е.В. Щепкина: проведение статистического анализа

Comparative treatment results of children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in the younger age group

L.V. Olkhova¹, O.G. Zheludkova^{2,3}, L.S. Zubarovskaya⁴, A.S. Levashov⁵, A.Yu. Smirnova⁶, Yu.V. Dinikina⁶, Yu.V. Kushel⁷, A.G. Melikyan⁷, S.K. Gorelyshev⁷, M.V. Ryzhova⁷, Yu.Yu. Trunin⁷, A.G. Gevorgyan⁴, O.B. Polushkina², V.E. Popov⁸, L.P. Privalova⁹, N.B. Yudina¹⁰, D.N. Pogorelov¹¹, S.V. Gorbatykh¹², N.A. Vorobyov^{3,13,14}, N.A. Plakhotina³, N.I. Martynova³, T.Yu. Skvortsova¹⁵, A.N. Zaychikov¹⁶, M.V. Mushinskaya¹⁷, D.L. Sakun¹⁸, L.M. Minkina¹⁹, E.V. Shchepkina^{20,21}

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ²Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia;

⁴Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., S.-Petersburg, 197022, Russia; ⁵N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁶Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ⁷N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia;

⁸Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; ⁹Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; ¹⁰Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia; ¹¹Lipetsk Regional Children's Hospital; 6a Moskovskaya St., Lipetsk, 398042, Russia; ¹²Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobrynskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ¹³Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., S.-Petersburg, 199034, Russia; ¹⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., S.-Petersburg, 191051, Russia;

¹⁵N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; 9 Academic Pavlov St., S.-Petersburg, 197376, Russia;

¹⁶Regional Children's Clinical Hospital; 32 Seraphimy Deryabinov St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ¹⁷F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; ¹⁸Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital; 71 Titova St., Simferopol, 270004, Russia; ¹⁹Regional Children's Clinical Hospital No 1; 27 Ostrovskaya Pros., Vladivostok, Primorsky Krai, 690078, Russia; ²⁰LLC Techdepartament; 2 Hermana Titova St., Khimki, 141407, Russia;

²¹Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Bldg. 1, 82 Vernadsky Pros., Moscow, 119571, Russia

Introduction. Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT) of the central nervous system (CNS) belongs to the embryonic group, occurs mainly in children under 3 years of age and is characterized by an extremely aggressive clinical course and unfavorable outcome. However, there is not enough data about the heterogeneity of the clinical course of CNS ATRT and the role of clinical and therapeutic prognostic factors in patients under 1 year of age and 1–3 years of age.

The aim of this study was to conduct a comparative evaluation of treatment results in children with CNS ATRT in the indicated age groups.

Materials and methods. From 2008 till 2021 years 106 patients were included in this study. Each patient underwent a therapeutic program according to determined protocol (ATRT-2006, MUV-ATRT, EU-RHAB and individual variant). All patients were divided into 2 groups according to age: from 1 to 12 months – 41 patients, from 13 to 36 months – 65. Median of the age was 16 (9–23) months. These cohorts of patients (1–12 months and 13–36 months) were comparable in clinical and therapeutic characteristics depending on gender, localization of the primary tumor site, stage of the disease, extent of surgical resection, therapeutic protocol, number of patients, who underwent radiation therapy (RT), high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), intrathecal/intraventricular chemotherapy.

Results. At the time of analysis 48 (45.3 %) patients were alive, 58 (54.7 %) patients died, of whom 52 (90 %) from disease progression and 6 (10 %) from therapeutic complications. One-year progression-free survival (PFS) in the group from 1 to 12 months was 32 %, 2-year – 18 %, 5-year – 18 %; one-year overall survival (OS) – 53 %, 2-year – 29 %, 5-year – 25 % with a median follow-up 8 and 13 months respectively. One-year PFS in the group from 13 to 36 months was 61 %, 2-year – 36 %, 5-year – 33 %; one-year OS – 86 %, 2-year – 67 %, 5-year – 49 % with a median follow-up 19 and 38 months respectively. In our study we identified the main predictors of the PFS and OS improvement in patients with ATRT CNS of each age group. In the 1–12 month group, these factors were: absence of metastatic involvement, MUV-ATRT therapeutic protocol, RT and HDCT with auto-HSCT; in the 13–36 months group: gross total/near gross total resection of the primary tumor cite, ATRT-2006 therapeutic protocol and RT.

Conclusion. Despite the fact, that the presence of a diagnosis of ATRT CNS in children under 3 years of age is usually associated with a high risk of disease progression and recurrence, the results of our study demonstrate the heterogeneity of the clinical and therapeutic profile in this age group of patients.

Key words: children, atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, chemotherapy, radiation therapy, treatment results, survival, prognostic factors

For citation: Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S., Levashov A.S., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V., Kushel Yu.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Ryzhova M.V., Trunin Yu.Yu., Gevorgyan A.G., Polushkina O.B., Popov V.E., Privalova L.P., Yudina N.B., Pogorelov D.N., Gorbatykh S.V., Vorobyov N.A., Plakhotina N.A., Martynova N.I., Skvortsova T.Yu., Zaychikov A.N., Mushinskaya M.V., Sakun D.L., Minkina L.M., Shchepkina E.V. Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):11–24.

Information about the authors

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

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-code: 1853-2906

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

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>, SPIN-code: 6801-2000

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 Hematologic 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

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon of the 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kushel@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, Ministry of Health of Russia, e-mail: Melikyan@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

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

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

A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

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

V.E. Popov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), e-mail: lpopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-code: 5978-3811

L.P. Privalova: Head of Oncology Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: doprival@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3327-4582>

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>

D.N. Pogorelov: Head of Oncology Department Children's Clinical Hospital, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>

S.V. Gorbatykh: Pediatric Oncologist of the Oncology Department 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

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, 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

N.I. Martynova: Radiation Therapist Clinics Radiosurgery, Stereotactic Radiotherapy and General Oncology, DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: martynova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

T.Yu. Skvortsova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate Department of Neurovisualisation at N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>

A.N. Zaychikov: Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital No. 1; <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
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
D.L. Sakun: Pediatric Oncologist of 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 No. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>
E.V. Shchepkina: Cand. of Sci. (Soc.), Head of Department Medical Statistics LLC Techdepartament, Deputy Head of the Department of Statistics and the Consolidated Contingent of the Educational and Methodological Department at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, e-mail: elenaschepkina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, SPIN-code: 2347-9436

Authors' contributions

L.V. Olkhova: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume
O.G. Zheludkova, L.S. Zubarovskaya: article design development, literary editing
A.S. Levashov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume
Yu.V. Kushel, A.G. Melikyan, S.K. Gorelyshev, V.E. Popov: carrying out the neurosurgical stage of treatment
M.V. Ryzhova: providing of neuropathological data
A.Yu. Smirnova, Yu.V. Dinikina, A.G. Gevorgyan, O.B. Polushkina, L.P. Privalova, N.B. Yudina, D.N. Pogorelov, S.V. Gorbatykh, T.Yu. Skvortsova, A.N. Zaychikov, M.V. Mushinskaya, D.L. Sakun, L.M. Minkina: provision of patient's catamnesic data
Yu.Yu. Trunin, N.A. Vorobyov, N.I. Martynova: providing data on the radiation stage of treatment
N.A. Plakhotina: provision of radiation research data and their description
E.V. Shchepkina: statistical analysis

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

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) на основании определения классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представляет собой злокачественную эмбриональную опухоль ЦНС, состоящую преимущественно из плохо дифференцированных элементов с частым включением рабдоидных клеток и инактивацией гена *SMARCB1* (IN11) или чрезвычайно редко гена *SMARCA4* (*BRG1*) [1, 2]. Данная группа опухолей наиболее часто встречается у пациентов в возрасте до 10 лет и составляет 20 % всех злокачественных опухолей ЦНС у детей в возрасте до 3 лет [3–5]. Крайне редко встречаются случаи АТРО у подростков и молодых взрослых [6, 7]. Показатель первичной заболеваемости АТРО у детей и подростков составляет 0,12 на 100 000 детского населения [8].

Международный опыт лечения детей с данным заболеванием преодолел порог в 25 лет. Но только в последние годы были представлены результаты нескольких крупных мультицентровых исследований: Американской детской онкологической группы (COG ACNS0333, HeadStart III), Европейского регистра по изучению рабдоидных опухолей (результаты программы EU-RHAB), Корейской детской онкологической группы [9–15].

С 2003 по 2009 г. нейроонкологической группой Детской клиники Лос-Анджелеса проводилось исследование HeadStart III, в котором индукционная химиотерапия (ХТ) была представлена 5-ю курсами МТХ-ОРЕС (высокодозный метотрексат, винкристин, цисплатин, этопозид, циклофосфамид) в альтернирующем режиме с TVOC (темозоломид, этопозид, винкристин, циклофосфамид) и консолидацией с миелоаблативным режимом высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) (тиотеп, этопозид и карбоплатин) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Данная

программа терапии выполнена у 19 больных в возрастной группе до 3 лет (до 1,5 года – 13 пациентам, 1,5–2 года – 3 больным, от 2 до 3 лет – 3 детям). При этом инфратенториальная локализация первичного опухолевого очага была выявлена у 14 (74 %) пациентов, супратенториальная – у 5 (26 %), тотальное удаление опухоли выполнено у 9 (47 %) больных, наличие метастатического поражения обнаружено у 8 (42 %) пациентов. Показатели 3-летней бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости составили 21 % и 26% соответственно. В 5 случаях были выявлены фатальные токсические осложнения инфекционного и неинфекционного генеза, в 8 наблюдениях – прогрессирование заболевания во время индукционной ХТ. Только 3 больным проведен этап ВДПХТ с ауто-ТГСК. Три пациента без признаков рецидива и прогрессирования заболевания были старше 12 месяцев, у них отмечено инфратенториальное расположение первичного опухолевого очага, из них 2 проведено тотальное удаление опухолевого очага и у 2 отсутствовало метастатическое поражение. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная индукционная ХТ может приводить к формированию ранней резистентности опухоли. Оценка прогностической значимости клинических и терапевтических факторов не проводилась в связи с небольшой выборкой пациентов [15].

С 2004 по 2006 г. Американское сообщество клинической онкологии на базе Института Дана–Фарбер проводило исследование, основанное на интенсифицированном протоколе IRS III. Данный протокол состоял из 6-недельной предлучевой индукционной ХТ (доксорубин, дактиномицин, циклофосфамид, цисплатин, этопозид и винкристин), локальной лучевой терапии (ЛТ) у детей младше 3 лет и краниоспинального облучения (КСО) у пациентов старше 3 лет с М+-стадией заболевания, последующей поддерживающей ХТ в виде чередующихся курсов VAC/VADC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид/

винкристин, дактиномицин, циклофосфамид, доксорубин). В целях профилактики и лечения лептотомингеального поражения применялась интратекальная/интравентрикулярная (ИТ/ИВ) ХТ с введением метотрексата, цитарабина и гидрокортизона. Данная программа терапии была проведена 12 пациентам в возрасте до 3 лет (до 12 месяцев – 4, старше 12 месяцев – 8 при медиане возраста 18 месяцев). Супратенториальная локализация первичного опухолевого очага выявлена у 6 (50 %) больных, инфратенториальная – у 6 (50 %), тотальное удаление опухоли провели у 6 (50 %) пациентов, М0-стадия заболевания отмечалась у 10 (83,3 %) детей. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ составили 45,4 % и 58,3 % соответственно. При этом только у 1 пациента отмечен летальный исход в связи с фатальными инфекционными осложнениями. У 5 детей отсутствовали признаки рецидива и прогрессирования заболевания, в 4 случаях первичный очаг опухоли располагался инфратенториально, в 4 – проведено тотальное удаление опухолевого очага и у всех отсутствовало метастатическое поражение. Говорить о прогностической значимости клинических и терапевтических факторов достаточно сложно в связи с недостаточным количеством наблюдений [16].

С 2009 по 2013 г. проведено исследование COG ACNS 0333, сочетающее 2 курса индукционной ХТ МТХ-ОРЕС (высокодозный метотрексат, винкристин, цисплатин, этопозид, циклофосфамид) и 3 курса ВДПХТ (тиотепа, карбоплатин) с ауто-ТГСК и стратифицированной по возрасту ЛТ. В данное исследование были включены 65 пациентов, среди них в возрасте до 12 месяцев – 20 (31 %) больных, от 13 до 35 месяцев – 34 (52 %), старше 35 месяцев – 11 (17 %) пациентов. Инфратенториальная локализация опухоли выявлена у 33 (51 %) детей, супратенториальная локализация – у 26 (40 %), наличие метастатического поражения – у 24 (37 %) (при этом М2-стадия выявлена у 10, М3 – у 11), тотальное удаление первичного опухолевого очага выполнено у 25 (38 %). Этап ВДПХТ с ауто-ТГСК проведен у 42 (64,6 %) пациентов, ЛТ – у 40 (61,5 %). При этом прогрессирование заболевания во время индукционных циклов ХТ было выявлено у 6 (9 %) пациентов. Показатели 4-летней БСВ и ОВ для всей выборки пациентов составили 37 % и 43 % соответственно, в возрастной группе до 6 месяцев – 43 % и 43 %, от 6 до 11 месяцев – 38 % и 38 %, от 12 до 35 месяцев – 32 % и 40 %, старше 35 месяцев – 48 % и 57 % соответственно ($p = 0,207$ для БСВ, $p = 0,162$ для ОВ). Для пациентов с наличием или отсутствием метастатического поражения данные показатели составили 39 % и 43 %, 36 % и 43 % соответственно ($p = 0,743$ для БСВ, $p = 0,581$ для ОВ), для пациентов с инфратенториальной локализацией первичного опухолевого очага – 48 % и 54 % соответственно, с супратенториальной – 27 % и 35 % соответственно ($p = 0,115$ для БСВ, $p = 0,113$ для ОВ); для пациентов с тотальным удалением опухоли – 46 % и 54 % соответственно, для группы с субтотальным и частичным удалением опухоли – 31 % и 38 % соот-

ветственно ($p = 0,660$ для БСВ, $p = 0,392$ для ОВ). Прогностическая значимость клинических и терапевтических факторов не установлена [13]. Но важно отметить, что сокращение длительности индукционной терапии, увеличение количества курсов ВДПХТ с ауто-ТГСК и применение стратифицированной по возрасту ЛТ в сравнении с программой Headstart III привело к некоторому увеличению показателей БСВ и ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в возрастной группе до 3 лет.

В исследовании EU-RHAB, которое проводилось в странах Европы с 2009 по 2017 г., применялся режим индукционной ХТ, состоящий из 6 альтернирующих курсов ХТ: DOX (доксорубин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), VCA (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид) в сочетании с интравентрикулярной терапией с использованием метотрексата. Далее в зависимости от ответа на индукционную терапию проводились 3 курса ХТ (DOX, ICE, VCA) или ВДПХТ (тиотепа, карбоплатин) с ауто-ТГСК. ЛТ в зависимости от возраста ребенка и распространенности опухоли выполнялась между 1–6-м курсами ХТ. В исследование были включены 143 пациента (в возрасте до 12 месяцев – 50 (35 %), от 13 до 35 месяцев – 73 (51 %) и старше 35 месяцев – 20 (14 %)). Инфратенториальная локализация опухоли была выявлена у 86 (60 %), супратенториальная – у 53 (37 %) детей. Наличие метастатического поражения – у 43 (30 %) больных, М2-стадия – у 7 (5 %), М3 – у 24 (17 %). Синхронное опухолевое поражение (при наличии рабдоидной опухоли с поражением почек, экстра-неврального/экстра-ренального поражения) установлено у 9 пациентов. ВДПХТ с ауто-ТГСК выполнена у 34 (24 %) больных, ЛТ – у 81 (87 %). При этом показатели 5-летней БСВ и ОВ для всей группы составили 30,5 % и 34,7 % соответственно. Показатели 5-летней ОВ у детей до 12 месяцев и старше 12 месяцев составили 16,7 % и 45,3 % соответственно ($p < 0,0001$), с наличием и отсутствием метастатического поражения при манифестации заболевания – 16,9 % и 43,0 % соответственно ($p < 0,05$). Значение радикальности удаления первичного опухолевого очага, а также применения ВДПХТ с ауто-ТГСК для показателей БСВ и ОВ в рамках данного исследования не установлено. Наличие синхронного опухолевого поражения является фактором крайне неблагоприятного прогноза с 5-летними ВБП и ОВ 0 % [10].

С 1992 по 2012 г. Австрийской детской онкологической группой было проведено исследование по применению протокола MUV-ATRT, который состоял из 3 курсов индукционной ХТ с использованием винкристина, высокодозного метотрексата, ифосфамида, цисплатина, этопозид, циклофосфамида, доксорубина с ИТ/ИВ-введением этопозид, липосомального цитарабина с последующим проведением 3 курсов ВДПХТ (с применением тиотепа, карбоплатина, этопозид) с ауто-ТГСК и локальным этапом ЛТ. В исследование включены 5 пациентов в возрасте до 3 лет с инфратенториальной локализацией первичного опухолевого очага, среди них у 3 выявлено

наличие метастатического поражения, у 3 выполнена тотальная резекция первичного опухолевого очага. Полное программное лечение по данному протоколу проведено у всех пациентов. При этом поздний рецидив заболевания выявлен только у 1 ребенка (через 8,5 года после завершения программного лечения) с манифестацией заболевания в возрасте 1 года. Показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 100 %. Прогностическая значимость клинических и терапевтических факторов не оценивалась в связи с недостаточным количеством наблюдений [17].

С 2005 по 2011 г. Корейской детской онкологической группой проведены исследования KSPNO-S052 и KSPNO-S082, которые включали в себя 6 курсов индукционной ХТ в альтернирующем режиме ОРЕС (винкристин, цисплатин, этопозид, циклофосфамид) и СЕЮ (карбоплатин, этопозид, ифосфамид, винкристин), тандемной ВДПХТ (карбоплатин, тиотепа, этопозид и циклофосфамид и мелфалан) с ауто-ТГСК с последующей ЛТ. С 2011 по 2019 г. выполнено исследование KSPNO-S1102, включавшее 2 курса индукционной ХТ ОРЕС и СЕЮ (с редукцией доз химиопрепаратов на 25 %) с параллельным проведением локальной ЛТ и ИТ ХТ. Далее 4 курса ОРЕС и СЕЮ без редукции доз с последующей тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК и краниоспинальной ЛТ. Указанное программное лечение проведено 43 пациентам (KSPNO-S052 и KSPNO-S082 – 19 (44 %), KSPNO-S1102 – 24 (5 %)), среди них в возрасте до 12 месяцев были 20 (46,5 %) детей и старше 12 месяцев – 23 (53,5 %). Наличие метастатического поражения выявлено у 18 (31,9 %) больных, тотальное удаление опухоли выполнено у 24 (55,8 %). Показатели 3-летней ВБП и ОВ для всей группы составили 28,5 % и 38,1 % соответственно, 3-летней ВБП в зависимости от программы терапии (KSPNO-S052/KSPNO-S082 и KSPNO-S1102) – 0 % и 47,4 % соответственно ($p = 0,04$), от наличия или отсутствия метастатического поражения – 14 % и 43,1 % соответственно ($p = 0,03$), от более раннего проведения ЛТ (на этапе индукционной ХТ или после ВДПХТ) – 4,1 % и 77,1 % соответственно ($p < 0,01$). У 24 пациентов, которым был выполнен этап ВДПХТ с ауто-ТГСК, показатель 3-летней ВБП составил 41,7 %, а в группе из 18 пациентов без ВДПХТ с ауто-ТГСК показатель однолетней ВБП – 13,8 % ($p < 0,01$). Достоверной разницы в показателях ВБП и ОВ в зависимости от возраста (до 12 месяцев и старше) не выявлено. Сочетание ранней ЛТ, индукционной ХТ с последующей ВДПХТ с ауто-ТГСК способствовало увеличению показателей 3-летней ВБП до 47,4 % [12].

Таким образом, единой унифицированной тактики лечения пациентов с АТРО ЦНС в настоящее время не существует. Современные программы терапии характеризуются комплексным мультимодальным подходом с применением оперативного этапа лечения, стандартной ХТ, регионарной ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с учетом возраста пациентов.

Целью нашего исследования стала сравнительная оценка результатов лечения АТРО ЦНС на террито-

рии Российской Федерации (РФ) у детей младшего возраста (до 3 лет).

Материалы и методы

В условиях специализированных отделений федеральных центров, а также в многопрофильных стационарах различных регионов РФ с 2008 по 2021 г. проведено когортное ретроспективно-проспективное, многоцентровое (в 9 регионах) исследование.

При включении пациентов в исследование учитывались следующие критерии: диагноз АТРО, который подтвержден при проведении прижизненного патологоанатомического морфологического и молекулярно-биологического исследования биопсийного (операционного) материала в соответствии с критериями классификации опухолей ЦНС ВОЗ в пересмотре от 2016 и 2021 гг. (отсутствие экспрессии белка INI1 в клетках опухоли по данным иммуногистохимического исследования, наличие мутации в гене *SMARCB1* по данным секвенирования по Сэнгеру), локализация опухоли в пределах ЦНС, возраст пациентов до 36 месяцев на момент постановки диагноза, комплексное лечение по различным протоколам терапии, которые применялись при данном заболевании.

Выборка из 106 пациентов является репрезентативной для того, чтобы выявить различия в оценке прогностической значимости отдельных показателей. Минимальный объем выборки при уровне значимости 10 % для сохранения статистической мощности в 80 % составляет 97 пациентов. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проведена с помощью языка программирования Питон (Python 3.8). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Scipy и Lifelines. Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению использовался критерий Шапиро–Уилка. Полученные в исследовании данные отличались от нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была посчитана медиана (Me), а в качестве показателей вариации – квартили (Q1; Q3) и диапазон вариации (min–max). Для сравнения несвязанных выборок в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Доверительный интервал (ДИ) 95 % для доли был рассчитан по методу Вальда. Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события 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 01.12.2021. При расчете ОВ учитывалось время от момента операции до даты смерти от любой причины для умерших больных и до даты окончания наблюдения для выживших. При расчете ВБП учитывалось 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.

Пациенты

В исследование включены 106 пациентов из различных регионов РФ в возрасте от 0 до 3 лет на момент постановки диагноза (медиана возраста составила 16 месяцев). В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу – возраст до 12 месяцев – составил 41 пациент, 2-ю – дети старше 13 месяцев – 65. Выделенные группы статистически значимо не различались по половым характеристикам, а также по критериям: локализация опухоли, стадия заболевания, объем резекции опухоли, протокол полихимиотерапии (ПХТ), проведение ЛТ, ВДПХТ, ИТ/ИВ ХТ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Результаты

На момент проведения анализа в 1-й группе живы 13 (32 %), умерли 28 (68 %) больных, из них 24 (86 %) от прогрессирования болезни и 4 (14 %) пациента от осложнений ПХТ. Во 2-й группе живы 35 (54 %), умерли 30 (46 %) больных, из них 28 (93 %) от прогрессирования болезни и 2 (7 %) пациента от осложнений ПХТ. У 1 девочки в 1-й группе отмечено развитие экстракраниального шунт-ассоциированного интраабдоминального метастазирования в течение 10 мес с момента постановки диагноза [18].

Показатель однолетней ВБП в 1-й группе составил 32 %, 2-летней – 18 %, 5-летней – 18 % при медиане наблюдения – 8 мес. Показатель однолетней ВБП во 2-й группе составил 61 %, 2-летней – 36 %, 5-летней – 33 % при медиане наблюдения 19 мес ($p = 0,00964$; рис. 1). В 1-й группе показатель однолетней ОВ составил 53 %, 2-летней – 29 %, 5-летней – 25 % при медиане наблюдения 13 мес. Во 2-й группе показатель однолетней ОВ был 86 %, 2-летней – 67 %, 5-летней – 49 % при медиане наблюдения 38 мес ($p = 0,00134$; рис. 2).

Среди пациентов, получавших комплексную терапию по протоколу АТРО-2006, показатель однолетней ВБП в 1-й группе составил 31 %, 2-летней – 18 %, 5-летней – 17 %, при медиане наблюдения 8 мес. Показатель однолетней ВБП во 2-й группе был 80 %, 2-летней – 49 %, 5-летней – 45 % при медиане наблюдения 22 мес ($p = 0,00123$). В 1-й группе показатель однолетней ОВ составил 52 %, 2-летней – 27 %, 5-летней – 21 % при медиане наблюдения 12 мес. Во 2-й группе показатель однолетней ОВ был 87 %, 2-летней – 79 %, 5-летней – 60 % при медиане наблюдения 35 мес ($p = 0,00126$).

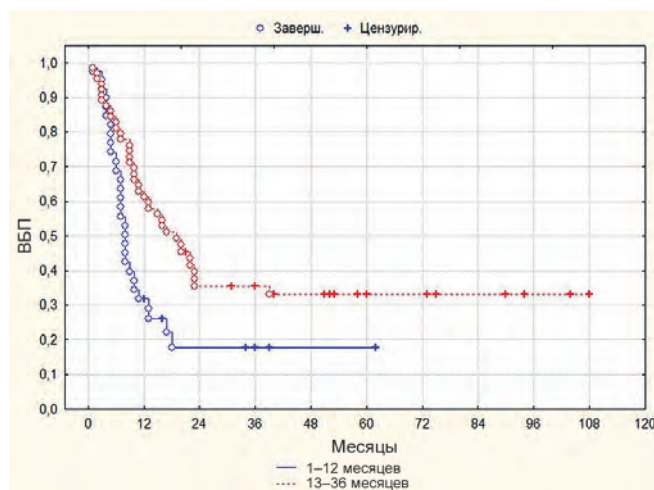


Рис. 1. ВБП пациентов с АТРО ЦНС в различных возрастных группах

Fig. 1. PFS of the patients with ATRT CNS in different age groups

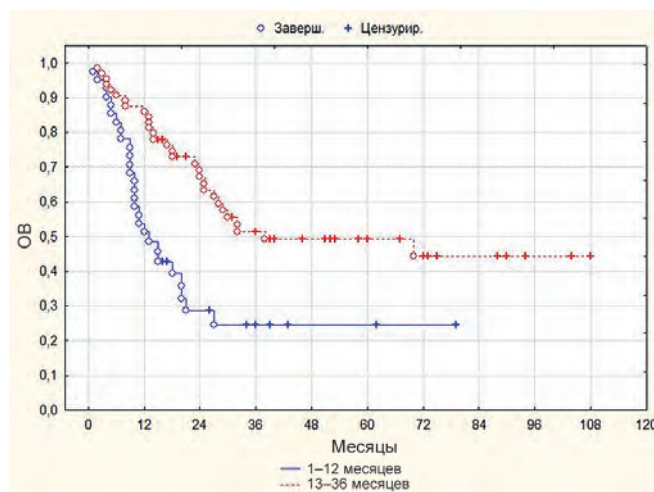


Рис. 2. ОВ пациентов с АТРО ЦНС в различных возрастных группах

Fig. 2. OS of the patients with ATRT CNS in different age groups

В целях улучшения показателей выживаемости и оптимизации терапевтических программ были проанализированы результаты лечения пациентов с АТРО в зависимости от следующих факторов: возраст и пол пациентов, первичная локализация и распространенность опухоли, применение различных методов лечения (радикальность оперативного удаления первичного опухолевого очага, программа терапии, регионарная ХТ, ЛТ, проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК).

Результаты однофакторного анализа оценки прогностической значимости клинических и терапевтических факторов для показателей ВБП и ОВ представлены в табл. 2 и 3.

Показатель ВБП у пациентов с АТРО ЦНС в 1-й группе был статистически значимо выше у пациентов с M0-стадией заболевания в сравнении с больными с M+ и Mx-стадиями ($p = 0,0098$); у пациентов, получавших ХТ по протоколам АТРО-2006 и MUV-ATRT ($p = 0,0096$); при проведении ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$); при проведении ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК, чем при их отсутствии ($p = 0,0037$). Во 2-й группе этот показатель был выше

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов с АТРО ЦНС в возрасте до 3 лет, включенных в исследование

Table 1. The initial characteristics of study subjects with CNS AT/RT aged < 3 years, included in the study

Параметр <i>Parameter</i>	Общее число, <i>n</i> = 106 <i>Total, n = 106</i>	Группа 1 (<i>n</i> = 41) <i>Group 1 (n = 41)</i>	Группа 2 (<i>n</i> = 65) <i>Group 2 (n = 65)</i>	<i>p</i>	Критерий <i>Test</i>
Пол: <i>Gender:</i>					
мужской <i>male</i>	54 (50,9 %)	20 (49 %)	32 (49 %)	0,8774	χ^2 <i>Chi-square</i>
женский <i>female</i>	52 (49,1 %)	21 (51 %)	33 (51 %)		
Медиана возраста, мес <i>The median age, months</i>	16,0	8,0	21,0	<0,001	Манна–Уитни <i>Mann–Whitney</i>
Локализация опухоли: <i>Tumor location:</i>					
инфратенториальная <i>infratentorial</i>	58 (54,7 %)	23 (56 %)	35 (54 %)	0,909	χ^2 <i>Chi-square</i>
супратенториальная <i>supratentorial</i>	46 (43,4 %)	17 (42 %)	29 (44 %)		
спинной мозг <i>spinal cord</i>	2 (1,9 %)	1 (2 %)	1 (2 %)		
Стадия заболевания: <i>Stage of the disease:</i>					
M0	57 (53,8 %)	18 (44 %)	39 (60 %)	0,2691	χ^2 <i>Chi-square</i>
M+	36 (34,0 %)	17 (41 %)	19 (29 %)		
Mx	13 (12,3 %)	6 (15 %)	7 (11 %)		
Объем резекции опухоли: <i>Extent of resection:</i>					
тотальная резекция <i>total resection</i>	27 (25,5 %)	9 (22 %)	17 (26 %)	0,4779	χ^2 <i>Chi-square</i>
нетотальная резекция <i>non total resection</i>	79 (74,5 %)	32 (78 %)	48 (74 %)		
Протокол ХТ: <i>Chemotherapy protocol:</i>					
АТРО-2006 <i>ATRT-2006</i>	67 (63,1 %)	29 (71 %)	38 (58 %)	0,1545	χ^2 <i>Chi-square</i>
MUV-ATRT	15 (14,2 %)	8 (20 %)	7 (11 %)		
EU-RHAB	9 (8,5 %)	2 (5 %)	7 (11 %)		
индивидуальные схемы терапии <i>tailored regimens</i>	15 (14,2 %)	2 (4 %)	13 (20 %)		
ЛТ: <i>RT:</i>					
проводилась <i>administered</i>	59 (55,7 %)	16 (39 %)	22 (34 %)	0,2691	χ^2 <i>Chi-square</i>
не проводилась <i>not administered</i>	47 (44,3 %)	25 (61 %)	43 (66 %)		
ИТ/ИВ ХТ: <i>IT/IV CT:</i>					
проводилась <i>administered</i>	91 (85,8 %)	35 (85 %)	56 (86 %)	0,6686	χ^2 <i>Chi-square</i>
не проводилась <i>not administered</i>	15 (14,2 %)	6 (15 %)	9 (14 %)		
ВДПХТ: <i>HDCT:</i>					
проводилась <i>administered</i>	12 (11,3 %)	5 (12 %)	7 (11 %)	0,9290	χ^2 <i>Chi-square</i>
не проводилась <i>not administered</i>	94 (88,7 %)	36 (88 %)	58 (89 %)		

у девочек по сравнению с мальчиками ($p = 0,0328$); при тотальном удалении опухоли по сравнению с частичной резекцией ($p = 0,0470$); у пациентов, получавших ПХТ по протоколу АТРО-2006, по сравнению с протоколами MUV-ATRT, EU-RHAB и индивидуальными схемами терапии ($p = 0,0034$); при проведении ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$); у пациентов

с ИТ/ИВ-введением химиопрепаратов по сравнению с пациентами без регионального введения химиопрепаратов ($p = 0,0002$).

Показатель ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в 1-й группе был статистически значимо выше у пациентов с M0-стадией заболевания в сравнении с больными с M+ и Mx-стадиями ($p = 0,0111$); при проведении

ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$); при проведении ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК, чем при их отсутствии ($p = 0,0073$). Во 2-й группе этот показатель был выше при тотальном удалении опухоли по сравнению с нерадикальной резекцией первичного опухолевого очага ($p = 0,0369$); при проведении ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты данного исследования и международный опыт лечения детей с АТРО ЦНС подтверждают факт крайне агрессивного клинического течения заболевания с неблагоприятным прогнозом. При этом максимальные показатели 3-летней ВБП были достигнуты при проведении программы

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с АТРО ЦНС в возрасте 1–12 месяцев в зависимости от различных факторов

Table 2. The results of treatment of the children with ATRT CNS at the age of 1–12 months according to various factors

Параметр Parameter	ВБП PFS			ОВ OS		
	медиана вероятности выживаемости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p	медиана вероятности выживаемости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p
Пол: Gender:						
мужской ($n = 20$) male ($n = 20$)	27 (9; 50)	10 (7; 13)	0,0911	20 (5; 42)	15 (9; 21)	0,9795
женский ($n = 21$) female ($n = 21$)	29 (17; 43)	7 (4; 8)		34 (13; 58)	11 (9; —)	
Локализация опухоли: Tumor location:						
инфратенториальная ($n = 23$) infratentorial ($n = 23$)	20 (6; 39)	8 (5; 10)	0,8004	37 (16; 59)	32 (23; —)	0,1975
супратенториальная ($n = 17$) supratentorial ($n = 17$)	18 (3; 42)	8 (6; 13)		8 (1; 31)	20 (13; 30)	
Стадия заболевания: Stage of the disease:						
M0 ($n = 18$)	38 (16; 59)	13 (7; —)	0,0098	38 (13; 62)	21 (15; —)	0,0111
M+ ($n = 17$)	7 (1; 26)	6 (4; 8)		7 (3; 39)	9 (6; 12)	
Mx ($n = 6$)	0 (0; 0)	5 (4; 8)		0 (0; 0)	10 (4; 15)	
Объем резекции опухоли: Extent of resection:						
тотальная резекция ($n = 9$) total resection ($n = 9$)	42 (11; 71)	17 (4; —)	0,0704	33 (5; 66)	20 (5; —)	0,2760
нетотальная резекция ($n = 32$) non total resection ($n = 32$)	12 (3; 28)	7 (6; 9)		23 (9; 41)	11 (9; 20)	
Протокол ХТ: Chemotherapy protocol:						
АТРО-2006 ($n = 29$) ATRT-2006 ($n = 29$)	17 (5; 35)	8 (7; 11)	0,0096	22 (8; 40)	13 (10; 21)	0,1996
MUV-ATRT ($n = 8$)	25 (1; 64)	18 (1; —)		63 (23; 86)	— (4; —)	
EU-RHAB ($n = 2$)	0 (0; 0)	4 (4; 5)		0 (0; 0)	7 (7; 15)	
индивидуальные схемы терапии ($n = 2$) tailored regimens ($n = 2$)	0 (0; 0)	4 (4; 6)		0 (0; 0)	5 (5; 11)	
ЛТ: RT:						
проводилась ($n = 16$) administered ($n = 16$)	39 (14; 63)	17 (10; —)	<0,001	52 (22; 75)	— (18; —)	<0,001
не проводилась ($n = 25$) non administered ($n = 25$)	0 (0; 0)	7 (5; 8)		6 (1; 24)	10 (7; 11)	
ИТ/ИВ ХТ: IT/IV CT:						
проводилась ($n = 35$) administered ($n = 35$)	20 (8; 36)	8 (7; 11)	0,0910	30 (14; 47)	15 (10; 27)	0,0579
не проводилась ($n = 6$) non administered ($n = 6$)	0 (0; 0)	4 (4; 13)		0 (0; 0)	7 (2; 21)	
ВДПХТ: HDCT:						
проводилась ($n = 5$) administered ($n = 5$)	67 (5; 94)	— (18; —)	0,0037	100 (100; 100)	— (—; —)	0,0073
не проводилась ($n = 36$) non administered ($n = 36$)	10 (2; 25)	7 (6; 8)		15 (5; 31)	11 (9; 18)	

KSPNO-S1102 и составили 47,4 %, 4-летней БСВ – 37 % при проведении COG ACNS0333. Показатели 5-летней ВБП и БСВ в рамках указанных исследований не представлены [12, 13]. В нашем исследовании 5-летняя ВБП для всей группы пациентов в возрасте до 3 лет составила 27 %, при проведении линии терапии АТРО-2006 – 33 %. В свою очередь, при прове-

дении EU-RHAB показатель 5-летней БСВ составил 30,5 % [10].

В настоящее время единой общепринятой тактики лечения пациентов с АТРО ЦНС не существует. Все представленные ранее программы терапии характеризовались комплексным мультимодальным подходом с применением оперативного этапа лечения,

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с АТРО ЦНС в возрасте 13–36 месяцев в зависимости от различных факторов

Table 3. The results of treatment of the children with ATRT CNS at the age of 13–36 months according to various factors

Параметр Parameter	ВБП PFS			ОВ OS		
	медиана вероят- ности выживае- мости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p	медиана вероят- ности выживае- мости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p
Пол: Gender:						
мужской (n = 32) male (n = 32)	24 (13; 39)	11 (9; 22)	0,0328	31 (8; 58)	25 (14; –)	0,1385
женский (n = 33) female (n = 33)	43 (25; 60)	23 (16; –)		54 (35; 70)	– (29; –)	
Локализация опухоли: Tumor location:						
инфратенториальная (n = 35) infratentorial (n = 35)	33 (18; 50)	19 (9; 23)	0,5642	44 (24; 63)	70 (24; –)	0,6036
супратенториальная (n = 29) supratentorial (n = 29)	30 (12; 49)	17 (10; 39)		44 (23; 64)	30 (18; –)	
Стадия заболевания: Stage of the disease:						
M0 (n = 39)	31 (16; 48)	20 (12; 39)	0,7123	41 (21; 60)	32 (25; –)	0,8205
M+ (n = 19)	33 (13; 54)	15 (3; –)		47 (23; 69)	32 (14; –)	
Mx (n = 7)	43 (10; 73)	23 (3; –)		57 (17; 84)	– (13; –)	
Объем резекции опухоли: Extent of resection:						
тотальная резекция (n = 17) total resection (n = 17)	58 (32; 78)	– (5; –)	0,0470	75 (46; 90)	– (30; –)	0,0369
нетотальная резекция (n = 48) non total resection (n = 48)	24 (12; 38)	16 (10; 22)		32 (15; 51)	29 (24; –)	
Протокол ХТ Chemotherapy protocol						
АТРО-2006 (n = 38) ATRT-2006 (n = 38)	45 (28; 62)	23 (20; –)	0,0034	53 (31; 70)	– (30; –)	0,1663
MUV-ATRT (n = 7)	26 (1; 66)	19 (6; –)		42 (1; 84)	24 (12; –)	
EU-RHAB (n = 7)	14 (1; 46)	10 (2; 15)		29 (4; 61)	25 (4; –)	
индивидуальные схемы терапии (n = 13) tailored regimens (n = 13)	12 (1; 38)	10 (3; 13)		30 (8; 57)	25 (14; –)	
ЛТ: RT:						
проводилась (n = 22) administered (n = 22)	48 (31; 63)	39 (20; –)	<0,001	56 (34; 73)	– (32; –)	<0,001
не проводилась (n = 43) non administered (n = 43)	0 (0; 0)	6 (3; 9)		22 (7; 42)	17 (6; 25)	
ИТ/ИВ ХТ: IT/IVCT:						
проводилась (n = 56) administered (n = 56)	37 (23; 50)	22 (15; –)	0,0002	46 (29; 61)	70 (28; –)	0,1033
не проводилась (n = 9) non administered (n = 9)	11 (1; 39)	5 (2; 10)		33 (8; 62)	17 (4; –)	
ВДПХТ: HDCT:						
проводилась (n = 7) administered (n = 7)	0 (0; 0)	23 (6; 39)	0,7896	40 (5; 75)	38 (25; –)	0,6714
не проводилась (n = 58) non administered (n = 58)	36 (23; 49)	16 (10; 23)		45 (29; 60)	70 (24; –)	

стандартной ХТ в сочетании с регионарной ИТ/ИБ ХТ или без нее, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с учетом возраста пациентов. В ряде крупных исследований (COG ACNS0333, EU-RHAB, KSPNO-S052/S082/S1102) проведена оценка прогностической значимости клинических и терапевтических факторов (возраст пациентов, локализация первичного опухолевого поражения, наличие или отсутствие метастатического поражения, радикальность оперативного удаления опухоли, применение регионарной ИТ/ИБ ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ) [10, 12, 13]. При этом было установлено достоверное различие в показателях 5-летней БСВ у детей 1-й и 2-й возрастных групп как в нашем исследовании, так и в исследовании EU-RHAB ($p = 0,00964$ и $p < 0,0001$ соответственно). Значение локализации первичного опухолевого очага для показателей ВБП и БСВ не установлено ни в одной работе. Негативное влияние наличия метастатического поражения отражено во всех исследованиях ($p < 0,05$). Влияние радикального удаления первичного опухолевого очага на показатель ВБП подтверждено только в нашем исследовании для всей выборки пациентов ($p = 0,0704$ в 1-й группе, $p = 0,0470$ во 2-й группе) и для больных, получавших терапию по протоколу АТРО-2006 ($p = 0,19991$ в 1-й группе, $p = 0,00758$ во 2-й группе). В исследованиях COG ACNS0333, EU-RHAB, KSPNO-S052/S082/S1102 данный факт не выявлен [10, 12, 13]. Выбор оптимального варианта индукционной ХТ требует дополнительного изучения. Однако международный опыт применения в программах терапии Headstart III, KSPNO-S052/S082 длительной индукции из 5 и 6 курсов продемонстрировал ее негативное влияние на прогноз заболевания [12, 15]. Статистически значимое влияние применения регионарной ИТ/ИБ ХТ на ВБП установлено только в данном исследовании ($p = 0,0002$), но лишь для пациентов 2-й группы. Влияние ВДПХТ с ауто-ТГСК, ЛТ на показатели ВБП и БСВ установлено как в нашем исследовании (см. табл. 2 и 3), так и в COG ACNS0333, KSPNO-S052/S082/S1102 [12, 13].

Таким образом, с учетом клинических и терапевтических прогностических факторов, опираясь на результаты данного исследования и международный опыт, оптимальная программа терапии должна включать комплексный подход с применением оперативного этапа лечения, стандартной индукционной ХТ, регионарной ИТ/ИБ ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ, адаптированной в соответствии с возрастом.

За последнее десятилетие произошли революционные изменения в понимании молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток у пациентов с АТРО. Установлено наличие 3 молекулярных подгрупп опухоли в группе с наличием мутации в гене *SMARCB1*: TYR, SHN, MYC [19–22]. В последние годы опубликованы результаты только 2 исследований, в которых проведена оценка прогностической значимости молекулярной подгруппы опухоли (COG ACNS0333 и EU-RHAB) [10, 13].

В исследовании COG ACNS0333 молекулярная подгруппа опухоли определена у 56 (86,2 %) пациентов. Подгруппа SHN выявлена у 17 (26,1 %), TYR – у 24 (37,1 %), MYC – у 15 (23 %). При этом показатели одно-, 2-, 4-летней БСВ и 4-летней ОВ у пациентов с SHN подгруппой опухоли составили 69 %, 50 %, 50 % и 56 % соответственно, с TYR подгруппой опухоли – 46 %, 42 %, 33 % и 41 %, с MYC подгруппой опухоли – 27 %, 20 %, 20 % и 27 % ($p = 0,140$ для 4-летней БСВ, $p = 0,266$ для 4-летней ОВ). При этом динамика показателей БСВ в зависимости от сочетания молекулярной подгруппы опухоли и возраста пациентов (1-я и 2-я группы) в рамках данного исследования не представлена [13].

В исследовании EU-RHAB молекулярная подгруппа опухоли определена у 84 (58,7 %) пациентов. Подгруппа SHN выявлена у 39 (27,3 %), TYR – у 28 (19,5 %), MYC – у 17 (11,9 %). При этом показатели 5-летней ОВ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли составили 19 % (при SHN), 48,8 % (при TYR) и 36,4 % (при MYC) ($p = 0,1275$). При сравнении 5-летней ОВ у пациентов с TYR и неTYR вариантами опухоли показатели составили 48,8 % и 23,5 % соответственно ($p = 0,0429$).

Кроме того, в рамках данного исследования М.С. Fruhwald et al. предприняли попытку стратифицировать пациентов в 3 клиничко-молекулярные группы. В группу стандартного риска были включены 15 пациентов в возрасте старше 12 месяцев и TYR подгруппой опухоли, в группу промежуточного риска 52 пациента – 13 в возрасте до 12 месяцев с TYR подгруппой опухоли, 39 – старше 12 месяцев и неTYR вариантом опухоли, в группу высокого риска – 17 пациентов в возрасте до 12 месяцев с неTYR подгруппой опухоли. При этом показатель 5-летней ОВ в группе стандартного риска составил 71,5 %, в группе промежуточного риска – 32,5 %, в группе высокого риска – 0 % ($p < 0,0001$) [10]. Анализируя полученные результаты, формируется представление о несколько большей эффективности программы COG ACNS0333 при SHN подгруппе опухоли и EU-RHAB при TYR варианте опухоли.

Таким образом, в современных программах лечения детей с АТРО ЦНС открывается возможность проведения риск-адаптированной терапии с учетом клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов риска.

Заключение

С учетом результатов данного исследования и международного опыта оптимальная программа лечения детей с АТРО должна включать комплексный подход с применением оперативного этапа лечения, стандартной индукционной ХТ, регионарной ИТ/ИБ ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ, адаптированной в соответствии с возрастом. Открывается возможность проведения риск-адаптированной терапии с учетом клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Louis 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.
- Nesvick C.L., Nageswara Rao A.A., Raghunathan A., Biegel J.A., Daniels D.J. Case-based review: atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neurooncol Pract.* 2019;6(3):163–78. doi: 10.1093/nop/npy037.
- Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Горбатов С.В., Лившиц Л.И., Попов В.Е., Тарасова И.С., Горелышев С.К., Озерова В.И., Щербенко О.И., Литвинов Д.И., Полушкина О.Б., Белогурова М.Б., Русанова М.Г. Злокачественные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003;2(3):32–9. [Zheludkova O.G., Korshunov A.G., Gorbatykh S.V., Livshits M.I., Popov V.E., Tarasova I.S., Gorelyshev S.K., Ozerova V.I., Shcherbenko O.I., Litvinov D.V., Polushkina O.B., Belogurova M.B., Rusanova M.G. Malignant teratoid-rhabdoid tumours of the central nervous system in children. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2003;2(3):32–9. (In Russ.)].
- Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., Krasin M., Dalton J., Hale G., Kun L.E., Wallace D., Gilbertson R.J., Gajjar A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
- Broggi G., Gianno F., Shemy D.T., Massimino M., Milanaccio C., Mastroruzzi A., Rossi S., Arcella A., Giangaspero F., Antonelli M. Atypical teratoid/rhabdoid tumor in adults: a systematic review of the literature with meta-analysis and additional reports of 4 cases. *J Neurooncol.* 2022;157(1):1–14. doi: 10.1007/s11060-022-03959-z.
- Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Трунин Ю.Ю., Крынев А.М., Аббасова Е.В., Коршунов А.Г. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль у подростка: клинический пример сложного диагностического поиска. Вестник РНЦПР. 2019;19(4):129–43. [Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Kushel Yu.V., Trunin Yu.Yu., Kryanev A.M., Abbasova E.V., Korshunov A.G. Atypical teratoid-rhabdoid tumor in a teenager: a clinical example of a complex diagnostic search. *Vestnik RNCRR = Bulletin of the RSCXR.* 2019;19(4):129–43. (In Russ.)].
- McNeill K.A. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981–98. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.014.
- Bettelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., Graf N., Dürken M., Gerss J., Hasselblatt M., Kortmann R.D., Teichert von Luettichau I., Nagel I., Nygaard R., Oyen F., Quiroga E., Schlegel P.G., Schmid I., Schneppenheim R., Siebert R., Solano-Paez P., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Frühwald M.C. Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med.* 2016;5(8):1765–75. doi: 10.1002/cam4.741.
- Frühwald M.C., Hasselblatt M., Nemes K., Bens S., Steinbügl M., Johann P.D., Kerl K., Hauser P., Quiroga E., Solano-Paez P., Biassoni V., Gil-da-Costa M.J., Perek-Polnik M., van de Wetering M., Sumerauer D., Pears J., Stabell N., Holm S., Hengartner H., Gerber N.U., Grotzer M., Boos J., Ebinger M., Tippelt S., Paulus W., Furtwängler R., Hernáiz-Driever P., Reinhard H., Rutkowski S., Schlegel P.G., Schmid I., Kortmann R.D., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Kordes U., Gerss J., Nysom K., Schneppenheim R., Siebert R., Kool M., Graf N. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol.* 2020;22(7):1006–17. doi: 10.1093/neuonc/noz244.
- Nemes K., Clément N., Kachanov D., Bens S., Hasselblatt M., Timmermann B., Schneppenheim R., Gerss J., Siebert R., Furtwängler R., Bourdeaut F., Frühwald M.C.; EU-RHAB consortium. The extraordinary challenge of treating patients with congenital rhabdoid tumors—a collaborative European effort. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26999. doi: 10.1002/pbc.26999.
- Park M., Han J.W., Hahn S.M., Lee J.A., Kim J.Y., Shin S.H., Kim D.S., Yoon H.I., Hong K.T., Choi J.Y., Kang H.J., Shin H.Y., Phi J.H., Kim S.K., Lee J.W., Yoo K.H., Sung K.W., Koo H.H., Lim D.H., Shin H.J., Kim H., Koh K.N., Im H.J., Ahn S.D., Ra Y.S., Baek H.J., Kook H., Jung T.Y., Choi H.S., Kim C.Y., Park H.J., Lyu C.J. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System in Children under the Age of 3 Years. *Cancer Res Treat.* 2021;53(2):378–88. doi: 10.4143/crt.2020.756.
- Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., Burger P.C., Pollack I.F., Krailo M.D., Buxton A.B., Williams-Hughes C., Fouladi M., Mahajan A., Merchant T.E., Ho B., Mazewski C.M., Lewis V.A., Gajjar A., Vezina L.G., Booth T.N., Parsons K.W., Poss V.L., Zhou T., Biegel J.A., Huang A. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1175–85. doi: 10.1200/JCO.19.01776.
- Sung K.W., Lim D.H., Yi E.S., Choi Y.B., Lee J.W., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.H., Suh Y.L., Joung Y.S., Shin H.J. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1408–19. doi: 10.4143/crt.2015.347.
- Zaky W., Dhall G., Ji L., Haley K., Allen J., Atlas M., Bertolone S., Cornelius A., Gardner S., Patel R., Pradhan K., Shen V., Thompson S., Torkildson J., Spoto R., Finlay J.L. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(1):95–101. doi: 10.1002/pbc.24648.
- Chi S.N., Zimmerman M.A., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., Rorke-Adams L.B., Fisher M.J., Janss A., Mazewski C., Goldman S., Manley P.E., Bowers D.C., Bendel A., Rubin J., Turner C.D., Marcus K.J., Goumnerova L., Ullrich N.J., Kieran M.W. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):385–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
- Slavc I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A.A., Dieckmann K., Woehrer A., Peters C., Widhalm G., Dorfer C., Czech T. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med.* 2014;3(1):91–100. doi: 10.1002/cam4.161.
- Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Попов В.Е., Басалай Т.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Ким Л.А. Шунт-ассоциированное интраабдоминальное метастазирование атипичной тератоид-рабдоидной опухоли головного мозга. Детская хирургия. 2020;24(2):108–16. doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-2-108-116. [Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Popov V.E., Basalai T.V., Kislyakov A.N., Skobejev D.A., Kim L.A. Shunt-associated intra-abdominal metastasing of atypical teratoid-rhabdoid brain tumor. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery.* 2020;24(2):108–16. (In Russ.)].
- Holdhof D., Johann P.D., Spohn M., Bockmayr M., Safaei S., Joshi P., Masliah-Planchon J., Ho B., Andrianteranagna M., Bourdeaut F., Huang A., Kool M., Upadhyaya S.A., Bendel A.E., Indenbirken D., Foulkes W.D., Bush J.W., Creyten D., Kordes U., Frühwald M.C., Hasselblatt M., Schüller U. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRTs) with SMARCA4 mutation are molecularly distinct from SMARCB1-deficient cases. *Acta Neuropathol.* 2021;141(2):291–301. doi: 10.1007/s00401-020-02250-7.
- Johann P.D., Erkek S., Zpatka M., Kerl K., Buchhalter I., Hovestadt V., Jones D.T.W., Sturm D., Hermann C., Segura Wang M., Korshunov A., Rhyzova M., Gröbner S., Brabetz S., Chavez L., Bens S., Gröschel S., Kratochwil F., Wittmann A., Sieber L., Georg C., Wolf S., Beck K., Oyen F., Capper D., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., von Deimling A., Milde T., Witt O., Kulozik A.E., Ebinger M., Shalaby T., Grotzer M., Sumerauer D., Zamecnik J., Mora J., Jabado N., Taylor M.D., Huang A., Aronica E., Bertoni A.,

- Radlwimmer B., Pietsch T., Schüller U., Schneppenheim R., Northcott P.A., Korbel J.O., Siebert R., Frühwald M.C., Lichter P., Eils R., Gajjar A., Hasselblatt M., Pfister S.M., Kool M. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell*. 2016;29(3):379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
21. Torchia J., Picard D., Lafay-Cousin L., Hawkins C.E., Kim S.K., Letourneau L., Ra Y.S., Ho K.C., Chan T.S., Sin-Chan P., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Zielenska M., Faria C.C., Roque L., Baskin B., Birks D., Foreman N., Strother D., Klekner A., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Bognár L., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fults D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinman K., Johnston D., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Ramsay D.A., Fleming A.J., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Sirachainan N., Larbcharoensub N., Hongeng S., Barakzai M.A., Montpetit A., Stephens D., Grundy R.G., Schüller U., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Taylor M.D., Rutka J.T., Dirks P., Bader G.D., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Pietsch T., Judkins A.R., Jabado N., Bouffet E., Huang A. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):569–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70114-2.
22. Torchia J., Golbourn B., Feng S., Ho K.C., Sin-Chan P., Vasiljevic A., Norman J.D., Guilhamon P., Garzia L., Agamez N.R., Lu M., Chan T.S., Picard D., de Antonellis P., Khuong-Quang D.A., Planello A.C., Zeller C., Barsyte-Lovejoy D., Lafay-Cousin L., Letourneau L., Bourgey M., Yu M., Gendoo D.M.A., Dzamba M., Barszczyk M., Medina T., Riemenschneider A.N., Morrissy A.S., Ra Y.S., Ramaswamy V., Remke M., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Mehta V., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Faria C.C., Roque L., Fouladi M., Hoffman L.M., Moore A.S., Wang Y., Choi S.A., Hansford J.R., Catchpoole D., Birks D.K., Foreman N.K., Strother D., Klekner A., Bognár L., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Hwang E.I., Gajjar A., Chiou S.H., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fults D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinmann K., Fleming A.J., Johnston D.L., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Afzal S., Ramsay D.A., Sirachainan N., Hongeng S., Larbcharoensub N., Grundy R.G., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Druker H., Bartels U., Grant R., Malkin D., McGlade C.J., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Majewski J., Montpetit A., Bourque G., Bader G.D., Reddy A.T., Gillespie G.Y., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Tabori U., Lupien M., Brudno M., Schüller U., Pietsch T., Judkins A.R., Hawkins C.E., Bouffet E., Kim S.K., Dirks P.B., Taylor M.D., Erdreich-Epstein A., Arrowsmith C.H., De Carvalho D.D., Rutka J.T., Jabado N., Huang A. Integrated (epi)-Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors. *Cancer Cell*. 2016;30(6):891–908. doi: 10.1016/j.ccell.2016.11.003.

Статья поступила в редакцию: 25.11.2022. Принята в печать: 10.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 25.11.2022. Accepted for publication: 10.02.2023.