

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ОЛЬХОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВЛИЯНИЕ
ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧНЫХ ТЕРАТОИД-
РАБДОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ**

3.1.28 гематология и переливание крови

3.1.6 онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Людмила Степановна Зубаровская

доктор медицинских наук, профессор

Ольга Григорьевна Желудкова

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	12
1.1 Эпидемиология, классификация, клиническая картина и диагностика заболевания.....	12
1.2 Патогенез и молекулярные группы АТРО.....	20
1.3 Терапевтические подходы у пациентов с АТРО ЦНС.....	27
1.4 Использование ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении пациентов с АТРО ЦНС.....	36
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Общая характеристика пациентов.....	42
2.2 Критерии диагностики заболевания, программы терапии и стратификация пациентов на группы риска.....	45
2.3 Характеристика пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК.....	63
2.4 Методы получения и источники трансплантата.....	66
2.5 Режимы высокодозной полихимиотерапии.....	68
2.6 Критерии восстановления лейкопоза.....	69
2.7 Критерии токсичности химиотерапии.....	70
2.8 Статистическая обработка результатов исследования.....	73
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТРО ЦНС И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ.....	76
3.1 Эффективность комплексной терапии у пациентов с АТРО ЦНС.....	76
3.2 Выживаемость без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от клинических и терапевтических прогностических факторов.....	84
3.3 Общая выживаемость пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от клинических и терапевтических прогностических факторов.....	90

3.4 Влияние молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток у пациентов с АТРО на результаты общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.....	95
3.5 Многофакторный анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК.....	105
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТРО ЦНС ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ.....	108
4.1 Эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС.....	108
4.2 Выживаемость без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от различных прогностических факторов.....	114
4.3 Общая выживаемость у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от различных прогностических факторов.....	118
4.4 Многофакторный анализ факторов прогноза, влияющих на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК.....	122
4.5 Токсические эффекты у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК.....	124
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	145
ВЫВОДЫ.....	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) – это редкие, высокозлокачественные новообразования, которые составляют 1–2% всех опухолей головного и спинного мозга у детей [58, 59]. Более 80% АТРО ЦНС диагностируются в возрасте младше 3 лет, медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 1 год, мальчики болеют несколько чаще девочек в соотношении 1,3–2:1 [35, 87, 112]. Наиболее часто АТРО ЦНС локализуются инфратенториально, при этом расположение первичной опухоли в большинстве случаев зависит от возраста пациентов: опухоли задней черепной ямки преобладают на первом году жизни, супратенториальные опухоли чаще встречаются у детей ясельного возраста, а опухоли спинного мозга (СМ) чаще у детей от 3 лет и старше [48, 56, 74, 93]. При этом необходимо отметить, что АТРО СМ крайне редки и составляют 1–7% от всех АТРО ЦНС [19; 142]. Наличие метастатического распространения на момент постановки диагноза выявляется в 20–40% случаев [59, 85, 124, 147]. Отличительной молекулярно-биологической характеристикой АТРО является наличие инактивирующей мутации в гене *SMARCB1* или (редко) *SMARCA4* [69, 70, 82, 88]. АТРО представляют собой опухоли, склонные к агрессивному клиническому течению и рефрактерности к проводимой полихимиотерапии (ПХТ) [58, 124]. В последнее время среди АТРО были выделены несколько молекулярно-биологических групп – TYR, SHH, MYC, SMARCA4 [74, 75, 78, 144, 145].

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), Европейского регистра по изучению рабдоидных опухолей (результаты

программы EU-RHAB), Корейской детской онкологической группы [22, 59, 108, 116, 124, 141, 160].

В странах Северной Америки стратегии лечения пациентов с АТРО изначально ориентировались больше на использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), с целью исключения или отсрочки проведения ЛТ. На основании ранних удовлетворительных результатов использования данного подхода, детской онкологической группой (COG) был разработан специальный протокол для лечения пациентов с АТРО - ACNS 0333, сочетающий индукционную ПХТ с тремя курсами ВДХТ с ауто-ТГСК и стратифицированной по возрасту ЛТ [43, 53]. Данное исследование включало 65 пациентов и позволило достичь четырехлетней БСВ и ОВ 48% и 57% соответственно [124]. Slavc I. и соавт. также сообщили об улучшении результатов лечения при использовании режима MUV-ATRT с включением ВДХТ с ауто-ТГСК, регионарной химиотерапии (ХТ) и локальной ЛТ [138]. Напротив, стратегия Headstart, основанная на индукции с использованием высоких доз метотрексата и миелоаблативном режиме ВДХТ с ауто-ТГСК, не привела к аналогичным результатам, что может указывать на потенциально пагубный эффект продолжительной индукции [160]. В исследовании EuroRhab, в котором использовалась стандартная ХТ, состоящая из антрациклинов и алкилирующих агентов в сочетании с интравентрикулярной ХТ метотрексатом, а в ряде случаев и ВДХТ с ауто-ТГСК, и стратифицированной по возрасту ЛТ, были достигнуты результаты пятилетней БСВ и ОВ в 30,5% и 34,7% соответственно [22, 59].

В связи с крайне ограниченным количеством крупных проспективных исследований в настоящее время нет единых стандартов лечения пациентов с АТРО ЦНС. Общепринятым является тот факт, что в терапии АТРО необходимо сочетание хирургического этапа лечения с последующей адьювантной ХТ с включением ЛТ в зависимости от возраста пациентов [31, 126]. Данные международных исследований подчеркивают увеличение 2-

летней выживаемости до 60–65% у пациентов с тотальной резекцией опухоли по сравнению с субтотальной/частичной – 22–30% [30, 31, 125].

На территории Российской Федерации первое клиническое исследование, посвященное комплексной терапии АТРО ЦНС (протокол IRS III - АТРО-2006), было основано на стандартной ХТ, используемой в сочетании с интратекально/интравентрикулярной (ИТ/ИВ) ХТ и адъювантной ЛТ. Эта мультимодальная стратегия, в которой использовалась предлучевая ХТ, позволила достичь двухлетней БСВ и ОВ в 53% и 70% случаев соответственно, но при этом с высокой вероятностью развития кардио- и нейротоксических эффектов [40].

ЛТ – важный компонент лечения больных с АТРО, однако применение ее у детей младше 3 лет ограничено в связи с высоким риском нейрокогнитивных расстройств, эндокринологических нарушений и развитием вторичных опухолей. В то же время в публикации Yang W.C. и соавт. доказано, что раннее проведение ЛТ способствует наилучшей выживаемости больных с АТРО [159]. С учетом появившейся возможности применения протонной ЛТ в Российской Федерации, возраст пациентов с АТРО, которым возможно проведение данного вида лечения, снизился до 6 месяцев. Ранее в центре MD Anderson проведен анализ показателей выживаемости 31 пациента с АТРО после протонной ЛТ. При этом медиана БСВ составила 20,8 месяца, ОВ – 34,3 месяца [101]. В исследовании Weber D.C. и соавт. 2-летние показатели ОВ и БСВ составили 64,6 и 66%. При этом острая токсичность была не выше 2-й степени, а 2-летняя выживаемость без проявлений токсичности составила 90% [154].

ИТ/ИВ (регионарное) введение химиопрепаратов использовали в комбинации со стандартной ПХТ или ВДХТ с целью достижения максимальной экспозиции химиотерапевтических агентов в ЦНС и минимизации системной токсичности [22, 40, 138]. В недавнем метаанализе 44 исследований, включавшем 123 пациента с метастатической АТРО, было продемонстрировано улучшение ОВ после применения интратекальной ХТ

(трехлетняя ОВ 32% против 22% соответственно), что в очередной раз подчеркивает необходимость использования данного подхода в терапии пациентов с АТРО [147].

Таким образом, единого унифицированного подхода в лечении 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, ВДХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с учетом возраста пациентов и молекулярно-биологической характеристики опухолевых клеток.

Цель работы

Изучить факторы прогноза и определить оптимальную программу терапии у пациентов с АТРО ЦНС, показания и эффективность применения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов (пола, возраста, локализации первичного опухолевого очага и распространенности опухолевого поражения, объёма оперативного удаления первичного опухолевого очага, проведение ЛТ, ИТ\ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, молекулярной подгруппы опухоли) на показатели ВВП и ОВ в рамках проспективной когорты пациентов с АТРО ЦНС.

2. Выявить показания к проведению и оценить эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС.

3. Исследовать токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС.

4. Изучить влияние лучевой терапии на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС.

5. Определить оптимальную дифференцированную программу химио- и лучевой терапии для больных с АТРО с различными сочетаниями прогностических факторов и групп риска.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлены факторы прогноза, достоверно улучшающие выживаемость пациентов с АТРО ЦНС – возраст старше 12 месяцев, отсутствие метастазирования на момент постановки диагноза, тотальная резекция первичного опухолевого очага, проведение ЛТ, ИТ\ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, молекулярная группа опухоли ТУР.

2. ВДХТ с ауто-ТГСК – эффективный метод лечения пациентов с АТРО ЦНС; на эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК влияют возраст пациента на момент постановки диагноза, ответ на предшествующую терапию, распространенность опухолевого поражения и молекулярно-биологическая характеристика опухолевых клеток.

3. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК показано пациентам с АТРО ЦНС при условии достижения ПО или ЧО после проведения индукционной ПХТ, отсутствии остаточной опухоли/метастатического поражения (у пациентов младше 12 месяцев), определении молекулярной группы опухоли АТРТ-SНН, АТРТ-МУС.

4. ВДХТ с ауто-ТГСК характеризуется приемлемой токсичностью.

5. С учетом полученных результатов в качестве оптимальной терапевтической стратегии всем пациентам с АТРО ЦНС рекомендовано на первом этапе удаление первичного опухолевого очага с последующим проведением ПХТ по протоколам АТРО-2006 или MUV-АТРТ с обязательным применением регионарной ХТ и ЛТ. При наличии остаточной опухоли целесообразно проведение ее повторной резекции, а при наличии неблагоприятных прогностических факторов показано проведение ВДХТ с ауто-ТГСК.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации в ретро- и проспективном исследовании продемонстрированы результаты лечения большой когорты пациентов с АТРО ЦНС, определены клинические, терапевтические, молекулярно-биологические факторы прогноза, достоверно влияющие на выживаемость этой группы пациентов. В рамках данного мультицентрового исследования продемонстрирована эффективность и приемлемая токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК, определены показания для ее проведения, произведено сравнение эффективности однократной и тандемных трансплантаций. Впервые выполнен сравнительный анализ выживаемости пациентов в зависимости от молекулярно-биологических групп опухоли и проведена стратификация пациентов на группы риска. Впервые выполнен сравнительный анализ эффективности различных протоколов химиотерапии, определена необходимость и эффективность проведения ЛТ у детей с АТРО ЦНС. Произведена оценка влияния объёма оперативного вмешательства и необходимость повторных резекций опухоли у пациентов с АТРО ЦНС.

Практическая значимость исследования

Выполнен анализ выживаемости пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от различных клинических, терапевтических, молекулярно-биологических факторов прогноза, определены оптимальные протоколы терапии. Эффективными вариантами лечения АТРО ЦНС являются протоколы АТРО-2006, MUV-ATRT, которые включают применение химиолучевой терапии с регионарным введением ХП после тотальной резекции первичного опухолевого очага. Продемонстрирована возможность эффективного использования ВДХТ с ауто-ТГСК в гетерогенной когорте пациентов. Проведенный анализ факторов, влияющих на эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК, позволил выделить группу крайне неблагоприятного прогноза. На основании прогностических факторов и определения

молекулярного субтипа опухолевых клеток проведена стратификация пациентов на группы риска.

Внедрение результатов работы

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу отделения клинической онкологии и консультативно-поликлинического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Медицинского Института имени Сергея Березина, отделения трансплантации костного мозга обособленного структурного подразделения Российской детской клинической больницы федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения трансплантации костного мозга для детей №2 Института детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

Структура работы

Работа выполнена на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета послевузовского образования с курсом детской онкологии имени профессора Б. В. Афанасьева, ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ (заведующий кафедрой д.м.н. Кулагин А.Д.). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной характеристике пациентов и методам исследования, главы, посвященной анализу результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы. Работа изложена на 169 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 17 таблицами, 58 рисунками. Библиографический указатель

включает в себя 163 литературных источника, из них 146 зарубежных авторов.

Апробация и реализация работы

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на научно-практической конференции «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей», II объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», XV Международная конференция «Актуальные вопросы детской гематологии, онкологии и иммунологии», XIII Научно-практической конференции «Инновационные методы лечения в педиатрии и детской хирургии», а также в виде постерных докладов на 6th Biennial Pediatric Neuro-Oncology Research Conference, the 51th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP), the 52th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP), the 19th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), X конгресс Национального общества детских гематологов и онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации».

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Научные положения диссертации используются в работе отделения клинической онкологии и консультативно-поликлинического отделения ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; Медицинского Института имени Сергея Березина, отделения ТКМ ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из ведущих мест в структуре детской смертности. Доля ЗНО среди заболевших детей всех возрастных групп составляет менее 1 %, а показатель первичной заболеваемости онкопатологией в мире колеблется от 50 до 200 случаев на 1 млн детского населения [15, 136, 140]. Несмотря на относительно редкую встречаемость, ЗНО являются 2-й по значимости причиной в структуре детской смертности в развитых странах, следуя сразу за травмами [136]. В Российской Федерации ЗНО стоят на 5-м месте среди причин смерти детского населения от 0 до 17 лет после осложнений в перинатальном периоде, травм и отравлений, врожденных аномалий и болезней нервной системы [1, 16]. При этом опухоли ЦНС остаются одними из наиболее распространенных злокачественных новообразований у детей и подростков, занимая по частоте второе место после гемобластозов [86, 95, 102, 136, 113].

АТРО ЦНС представляют собой группу агрессивных злокачественных новообразований с крайне неблагоприятным прогнозом. Показатель 3-летней ОВ варьирует в пределах от 20 до 53,3% при медиане наблюдения от 3,7 до 34,3 месяцев [30, 35, 49, 50, 54, 73, 85, 88, 93, 101, 112, 115, 130, 147, 152, 160]. В связи с чем данная группа опухолей отнесена к IV (наивысшей) степени злокачественности и пациенты с этим диагнозом требуют проведения интенсивного комплексного программного лечения [6, 58, 59].

1.1 Эпидемиология, классификация, клиническая картина и диагностика заболевания

Эпидемиология

Несмотря на то, что АТРО составляет 1–2% всех детских опухолей ЦНС, это относительно частая злокачественная опухоль у детей раннего возраста: три четверти пациентов с АТРО младше 3 лет. АТРО составляют около 20% эмбриональных опухолей ЦНС в этой возрастной группе и до 40-

50% всех злокачественных опухолей ЦНС на первом году жизни [58, 112]. Показатель первичной заболеваемости АТРО ЦНС составляет 0,12 случая на 100.000 детского населения [102]. На основании данных регистра опухолей ЦНС Соединённых Штатов Америки частота заболеваемости АТРО снижается с возрастом: 8,1 на 1 млн в возрасте до 1 года; 2,2 - в 1–4 года; 0,6 – в 5–9 лет и приближается к нулю в 10-14 лет [58]. Описаны единичные случаи АТРО у подростков и взрослых [18, 66, 104, 105, 109, 135, 128, 150]. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 16–30 месяцев [22, 40, 85, 98, 138]. АТРО ЦНС чаще встречается у мальчиков чем у девочек в примерном соотношении 1,3–2:1 [35, 48, 55, 58, 74, 158]. Наиболее часто АТРО ЦНС локализируются инфратенториально, при этом расположение первичной опухоли в большинстве случаев зависит от возраста пациентов: опухоли задней черепной ямки преобладают на первом году жизни, супратенториальные опухоли чаще встречаются у детей ясельного возраста, а опухоли спинного мозга (СМ) чаще у детей от 3 лет и старше [48, 56, 74, 93]. При этом необходимо отметить, что АТРО СМ крайне редки, составляют 1–7% от всех АТРО ЦНС и в международных литературных данных представлены лишь единичные клинические наблюдения [19, 21, 25, 93, 99, 103, 123, 134, 137, 142, 146]. Опухолевая диссеминация на момент постановки диагноза выявляется в 20–40% случаев всех АТРО [59, 85, 124, 147].

Классификация

Эволюция представлений о данном заболевании начинается с 1978 г., когда оно впервые было описано Beckwith J., Palmer N. и рассматривалось как рабдомиосаркоматоидный вариант нефробластомы (опухоль Вильмса) на основании микроскопического сходства с рабдомиобластами [23] (таблица 1). Позднее, в 1996 году Rorke L. и соавт. назвали эту опухоль атипичной тератоид-рабдоидной и указали на сочетание в ней рабдоидного, примитивного нейроэпителиального, эпителиального и мезенхимального компонентов [127]. Это терминологическое уточнение позволило

рассматривать АТРО как новообразование, гистологически отличное от герминативно-клеточных и других эмбриональных опухолей ЦНС.

Таблица 1 — Эволюция представлений о классификации АТРО ЦНС

Классификация	Год	Диагноз	Морфологические и молекулярно-биологические критерии АТРО
J. Beckwith, N. Palmer [23]	1978	рабдомиосарком атоидный вариант нефробластомы	морфологические критерии - микроскопическое сходство с рабдомиобластами
L. Rorke [127]	1996	АТРО	морфологические критерии - сочетание рабдоидного, примитивного нейроэпителиального, эпителиального и мезенхимального компонентов
Классификация ВОЗ 2002 [26, 27, 83]	2002	АТРО	Морфологические критерии + отсутствие экспрессии белка INI1, наличие мутации в гене <i>SMARCB1(hSNF5/INI1)</i> , локализующемся на 22q11.2
Frühwald M.C. и соавт. [57]	2006	АТРО	Выявление мутации в гене <i>SMARCA4/BRG1</i> , локализующемся на 19p13.2.
Классификация ВОЗ 2007 [94]	2007	АТРО	Морфологические критерии + отсутствие экспрессии белка INI1, наличие мутации в гене <i>SMARCB1(hSNF5/INI1)</i> , локализующемся на 22q11.2
Birks D.K. и соавт. [29]	2011	АТРО	2 молекулярные подгруппы АТРО: <i>BMP (BMP4, SOST, VAMBI, MSX2)</i> – позитивный (соответствует молекулярной группе TYR) и негативный варианты
Torchia J. и соавт. [144]	2015	АТРО	2 молекулярные подгруппы АТРО: <i>ASCL1</i> -позитивный (соответствует молекулярной группе SHH) и <i>ASCL1</i> -отрицательных
Классификация ВОЗ 2016 [44, 78, 95]	2016	АТРО	Морфологические критерии + отсутствие экспрессии белка INI1 или BRG1, наличие мутации в генах <i>SMARCB1</i> или <i>SMARCA4</i> ; Появляются первые данные о 3 молекулярных группах: TYR (+крибриформная нейроэпителиальная опухоль), SHH, MYC
		Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными признаками	Сходство с морфологической картиной АТРО, но без характерных молекулярно-биологических особенностей

Продолжение табл. 1			
Классификация ВОЗ 2021 [75, 78, 79, 96, 122, 144, 145]	2021	АТРО	Морфологические критерии + отсутствие экспрессии белка INI1 или BRG1, наличие мутации в генах <i>SMARCB1</i> или <i>SMARCA4</i> . Установлено наличие 3 молекулярных подгрупп, появляются данные о 4 молекулярной группе <i>SMARCA4</i> .
		Крибриформная нейроэпителиальная опухоль	нерабдоидная опухоль с наличием мутации в гене <i>SMARCB1</i> , которая имеет молекулярное сходство с подгруппой TYR, но с отличительными морфологическими особенностями

В 1990-х исследования синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям позволили выявить моносомию 22 или очаговую делецию\транслокацию chr 22q11.2, что в дальнейшем привело к открытию гена *SMARCB1*, также известного как *hSNF5/INI1/BAF47* - опухолевого супрессора и этиологического фактора в АТРО и других рабдоидных опухолях [26, 27, 28, 132]. В соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2002 года АТРО выделена в отдельный гистологический тип в группе эмбриональных опухолей на основании сочетания морфологических критериев при обязательном отсутствии экспрессии белка INI1 [83]. В дальнейшем в 2006 году Frühwald M. и соавт. предположили наличие еще одного локуса, изменения в котором могут приводить к формированию злокачественных рабдоидных опухолей, что подтвердилось уже в 2010 г., когда на примере одной семьи была выявлена инактивирующая мутация гена *SMARCA4*, кодирующая другую структурную субъединицу комплекса SWI/SNF [32, 57, 129]. В классификации ВОЗ 2007 года критерии постановки диагноза АТРО оставались прежними [94]. В классификации ВОЗ 2016 года диагноз АТРО был установлен с учётом морфологических, иммуногистохимических критериев (отсутствия экспрессии белков INI1 или BRG1 в опухолевых клетках) с наличием мутации в генах *SMARCB1* или *SMARCA4*. В тех случаях, когда опухоль имела морфологические особенности АТРО без характерных генетических

изменений, такая опухоль обозначалась как эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными признаками [44, 95]. В 2016 году с учетом профиля метилирования ДНК и транскриптомики мутаций *SMARCB1* Johann P.D. и соавт. выделили три молекулярные группы АТРО - АТРТ-TYR, АТРТ-SHN, АТРТ-MYC [78]. Впоследствии Johann P.D. и соавт. описали крибриформную нейроэпителиальную опухоль (CRINET), представляющую собой нерабдоидную опухоль, с наличием мутации в гене *SMARCB1*, которая имеет молекулярное сходство с подгруппой TYR, но с отличительными морфологическими особенностями [79]. В настоящее время в соответствии с последней классификацией ВОЗ 2021 года АТРО и крибриформная нейроэпителиальная опухоль выделены в отдельные нозологические формы в группе эмбриональных опухолей ЦНС (таблица 1) [96, 122].

Клиническая картина

Клинические проявления АТРО ЦНС напрямую зависят от локализации опухоли и её размеров, типа роста, возраста ребёнка на момент манифестации заболевания. Ведущими в клинике являются симптомы повышенного внутричерепного давления, которые проявляются утренними головными болями, рвотой, косоглазием или другими расстройствами зрения. У детей младшего возраста преобладают макроцефалия, отставание в развитии, эмоционально-вегетативные проявления [8]. При локализации АТРО в мозжечке отмечаются нарушение походки и равновесия; в полушариях мозга – очаговые симптомы: судороги, выпадение полей зрения, нейропатия или дисфункция кортико-спинального тракта. Срединно-расположенные супратенториальные опухоли могут вызывать эндокринные нарушения – дизэнцефальный синдром (отставание в развитии и кахексия) [7]. В случае АТРО СМ отмечаются боли в спине (в 50% случаев), резистентность при сгибании туловища, спазм паравертебральных мышц, деформация спины (прогрессирующий сколиоз), нарушение походки, снижение рефлексов в верхних конечностях и повышение в нижних, нарушение чувствительности в зависимости от уровня поражения,

положительный симптом Бабинского, нарушение работы сфинктеров мочевого пузыря и/или анального [21, 25, 93, 103, 123, 134, 146].

Диагностика заболевания

Основным нейровизуализационным методом диагностики АТРО ЦНС является выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и всех отделов СМ нативно и с контрастным усилением (КУ) с целью оценки распространенности опухолевого процесса и планирования хирургической тактики [153]. АТРО могут возникать в любом отделе ЦНС и должны рассматриваться в качестве дифференциального диагноза при оценке любой агрессивной внутричерепной опухоли у маленьких детей. Наиболее часто АТРО представляют собой массивные неоднородные образования с различной выраженностью признаков некроза, кровоизлияний и перитуморального отека, располагающиеся по средней линии, но крайне редко возникающие вдоль черепных нервов или даже в основании черепа [71, 117, 157, 161]. Из-за своей высокой клеточности АТРО часто демонстрирует ограничение МР-сигнала в режимах DWI/ADC (diffusion weight imaging/apparent diffusion coefficient). Магнитно-резонансное исследование с КУ показывает переменное усиление сигнала, относительно слабо выраженный перитуморальный отек, не сопоставимый с размерами опухоли. По мнению ряда авторов, наличие волнистой и неравномерно утолщенной солидной стенки опухоли, окружающей центральную кистозную область, может быть более специфичным признаком АТРО по сравнению с другими опухолями у детей младшего возраста и присутствует в 28% случаев АТРО [20, 111]. Nowak J. и соавт. в своём исследовании пытались продемонстрировать специфичность МР-картины в зависимости от молекулярной подгруппы АТРО: опухоли подгруппы АТРТ-TYR преимущественно располагались инфратенториально и активно накапливали контрастное вещество; кисты по периферии опухоли наиболее часто определялись в подгруппах АТРТ-SHН (71%) и АТРТ-TYR (94%) по сравнению с АТРТ-МУС (40%); перитуморальный отек был более

выраженным при АТРТ-МҮС по сравнению с АТРТ-ШН и АТРТ-ТҮР[111]. Но для подтверждения данной гипотезы необходимы более крупные клинические исследования.

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое исследования

АТРО ЦНС — это эмбриональная опухоль, которая отличается своим низкодифференцированным, многолинейным фенотипом, который может включать различные компоненты глиальной, мезенхимальной и даже эпителиальной дифференцировки. Рабдоидные клетки почти всегда экспрессируют ЕМА (epithelial membrane antigen, эпителиальный мембранный антиген), виментин (маркер мезенхимального происхождения клеток), менее постоянно – гладкомышечный актин (SMA, smooth muscle actin; маркер гладкомышечной ткани); кроме того может быть выявлена экспрессия GPAF (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый протеин; маркер глиальных клеток), NPF (neurofilament protein; указывает на наличие нейрофиламентов и, соответственно, нейрональное происхождение клеток), кератин (pancytokeratin antibody, РСК; маркер ороговевающего эпителия); отсутствует экспрессия десмина или любого из маркеров герминативных опухолей. Мелкоклеточные эмбриональные участки вариабельно экспрессируют GPAF, NPF и/или десмин, а эпителиальная часть – кератин и не всегда виментин и/или ЕМА [10, 127]. В недавнем исследовании Zin F. и соавт. была предпринята попытка определения патогенетических морфологических паттернов АТРО ЦНС в зависимости от молекулярного субтипа опухолевых клеток [163]. В молекулярной группе АТРТ-ТҮР чаще определялся «эпителиальный вариант» с экспрессией кератина ($p < 0,000001$), в группе АТРТ-ШН большинство клеток характеризовались как «маленькие, круглые, синие» ($p < 0,01$), а большинство образцов группы АТРТ-МҮС было классифицировано как «мезенхимальный вариант» или «рабдоидный вариант», но эта связь была менее убедительной. Следовательно,

морфологические особенности АТРО могут отражать молекулярные изменения, а также могут дать первую подсказку о статусе молекулярной подгруппы, которая должна быть подтверждена профилированием метилирования ДНК.

В свете основополагающих молекулярных исследований современный диагноз ставится путём выявления отсутствия экспрессии белка *SMARCB1* (также известного как *INI1*, *BAF47* и *SNF5*). В соответствующем клиническом и патоморфологическом контексте отсутствие экспрессии *SMARCB1* (*INI1*) является диагностическим признаком АТРО [28, 95]. Небольшая часть опухолевых клеток АТРО может сохранять экспрессию *SMARCB1*, и среди них в большинстве выявляются мутации в гене *SMARCA4*, субъединицы комплекса *SWI/SNF*, которые могут быть обнаружены с помощью секвенирования по Сэнгеру [14, 32]. Следовательно, для постановки диагноза АТРО в алгоритме диагностики злокачественных опухолей ЦНС у маленьких детей необходимо использование не только хорошо зарекомендовавшего антитела к белку *INI1*, еще и антитело к белку *BRG1*, не забывая также и про секвенирование генов, показывающих ключевые повторяющиеся мутации в детских опухолях ЦНС, попутно исключая или подтверждая наличие не таких уж и редких наследственных синдромов [14, 32].

Выявление у пациента младшего возраста множественных интра- и экстракраниальных опухолей на момент постановки диагноза АТРО ЦНС должно вызывать подозрение на наличие у него синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям [60]. Наличие герминальных мутаций в гене *SMARCB1* говорит о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа (RTPS1) (OMIM № 609322), повреждение гена *SMARCA4* - о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 2-го типа (RTPS2) (OMIM № 613325) [47, 139]. У ребенка с рабдоидной опухолью целесообразно проведение генетической диагностики на определение герминальной мутации *SMARCB1*, а при выявлении таковой –

обследование родителей и сиблингов [60]. Частота мутаций герминальной линии *SMARCB1* у пациентов с АТРО колеблется в пределах 15–35%, а у детей в возрасте до одного года частота может достигать 82% [33, 51, 70, 124]. В недавнем обзоре Канадского регистра, включавшего 26 пациентов с АТРО младше 1 года, Fossey M. и соавт. продемонстрировали, что у 3 детей (11,5%) на момент постановки диагноза были выявлены множественные интра- и экстракраниальные рабдоидные опухоли [56]. В исследовании регистра EU-RHAB синхронные экстракраниальные опухоли были выявлены у 9 пациентов (6,3%) [59].

Таким образом, в структуре диагностического алгоритма АТРО с целью морфологической и молекулярно-биологической верификации необходимо определение рабдоидного, примитивного нейроэпителиального, эпителиального и мезенхимального компонентов опухолевой ткани, с последующим иммуногистохимическим исследованием для верификации отсутствия экспрессии белков INI1 или BRG1 и ПЦР секвенированием (с выявлением мутаций в генах *SMARCB1* и *SMARCA4*).

1.2 Патогенез и молекулярные группы АТРО

Патогенез АТРО.

Оригинальные цитогенетические исследования, проведённые в конце 1990-х и начале 2000-х, выявили периодические потерю части или целого плеча 22-й хромосомы как повторяющиеся события при рабдоидных опухолях [28, 132]. Анализ перекрывающихся областей делеций 22q на панели рабдоидных опухолевых клеток выявил потерю Chr22q11.2, которая несёт в себе ген *SMARCB1*, ген-супрессор опухолевого роста, который кодирует одну из центральных субъединиц комплекса SWI/SNF [28]. Большой объем научных работ в течение следующих двух десятилетий не только подтвердили ключевую роль потери *SMARCB1* в АТРО, но также позволил понять нормальную функцию комплекса SWI/SNF и пролить свет на новые эпигенетические механизмы онкогенеза.

Исследования полногеномного секвенирования АТРО подтвердили биаллельную инактивацию *SMARCB1*, будь то через делецию целого гена или мутации сдвига рамки считывания, неверно воспринимаемой мутации или (редко) слияния генов, которое в дальнейшем приводит к нестабильности белка [28, 40, 90]. Кроме того, рабдоидные опухоли уникальны среди других типов опухолей по своей хромосомной стабильности: большинство рабдоидных опухолей, включая АТРО, содержат менее 10 экзомных изменений, практически ни одно из которых не является общим для опухолей [90]. Пока остаётся не ясным тот факт, являются ли эти дополнительные мутации просто «мутациями-пассажирами» или каким-то образом способствуют онкогенезу. Однако потеря *SMARCB1*, несомненно, является ключевым молекулярным событием в патогенезе АТРО [84]. Белок *SMARCB1* является основной субъединицей SWI/SNF, АТФ-зависимого хроматин-ремоделирующего комплекса. Это высококонсервативный многокомпонентный комплекс, способный ремоделировать хроматин путем реорганизации и репозиции нуклеосом в АТФ-зависимой форме, делая его доступным для процессов рекомбинации и репарации ДНК. Комплекс взаимодействует с транскрипционными факторами на промоторах и энхансерах, тем самым влияя на экспрессию генов, процессы дифференцировки и созревания клеток [11, 156]. К середине 2000-х годов потеря *SMARCB1* была принята в качестве ключевого диагностического критерия для АТРО, но известен ряд случаев сохранения экспрессии *SMARCB1* при АТРО. Используя методику секвенирование нового поколения, было обнаружено, что АТРО с сохраненной экспрессией *SMARCB1* в большинстве своем содержат мутации в *SMARCA4* [32]. Мутации в *SMARCA4* имеют место в 0,5–2% всех АТРО ЦНС [59, 70, 78]. Тот факт, что потеря *SMARCB1* индуцирует образование рабдоидных опухолей, был также подтверждён в исследовании на мышах [68]. В этом случае молекулярный спектр АТРО человека воспроизводится путём потери *SMARCB1* в моделях на животных, но механизм, на основании которого потеря *SMARCB1* ведет к

образованию опухоли, остаётся до конца не ясным. Экспериментальные исследования определяют активацию EZH2 (гистон-метилтрансфераза репрессивного комплекса PRC2) с последующей дерегуляцией сигнальных путей в качестве критического онкогенного события, вторично по отношению к потере *SMARCB1* [55, 126, 156].

Молекулярные группы АТРО

Несмотря на почти универсальный характер потери *SMARCB1* (и, в меньшей степени, *SMARCA4*), многочисленные исследования продемонстрировали, что АТРО состоит из нескольких молекулярных клинически значимых групп. Эволюция представлений о молекулярно-биологических характеристиках АТРО ЦНС была представлена в таблице 1. В 2011 году Birks D.K. и соавт. впервые выделили подгруппу АТРО с высокой экспрессией генов костного морфологического пути BMP: *BMP4*, *SOST*, *VAMBI*, *MSX2* [29]. В 2015 году Torchia J. и соавт. выделили две группы АТРО, в зависимости от анатомической локализации опухоли и от ее клинических особенностей [144]. Экспрессия гена *ASCL1*, участвующего в активации сигнального пути NOTCH, была обнаружена в первой группе, которая характеризовалась супратенториальным расположением опухоли и более высоким показателем 5-летней ОВ, даже при условии отсутствия ЛТ (34% и 9% для пациентов с *ASCL1*-позитивным и *ASCL1*-негативным вариантами опухолевых образцов соответственно). Вторая группа с сигнальным обогащением пути BMP локализовалась преимущественно инфратенториально и характеризовалась агрессивным, устойчивым к терапии течением. С учетом профиля метилирования ДНК и транскриптомики мутаций *SMARCB1* Johann P.D. и соавт. в 2016 году выделили три молекулярные группы АТРО - АТРТ-ТУР, АТРТ-ШН, АТРТ-МУС [78]. Такие названия групп были закреплены в недавнем консенсусном заявлении [74]. В дальнейшем Holdhof D. и соавт. провели анализ профилей метилирования ДНК и данные секвенирования РНК 14 образцов опухоли с мутацией *SMARCA4* и предложили выделять АТРТ-SMARCA4 как

отдельную группу АТРО [75]. Ввиду малого количества исследованных образцов в группе АТРТ-SMARCA4, данная классификация пока может рассматриваться в качестве предложения для дальнейших исследований и общепринятым считается деление АТРО на 3 молекулярные группы. Клинические и молекулярно-генетические особенности различных групп АТРО отражены в таблице 2.

Таблица 2 — Клинические и молекулярно-генетические особенности различных групп АТРО (по данным ряда авторов – [75,78,144, 145])

Молекулярные группы	АТРТ-TYR	АТРТ-SHN	АТРТ-MYC	АТРТ-SMARCA4
[144] [145] [78] [75]	Группа 2 Группа 2А АТРТ-TYR	Группа 1 Группа 1 АТРТ-SHN	Группа 2 Группа 2В АТРТ-MYC	АТРТ-SMARCA4
Частота встречаемости	~34%	~41%	~23%	~0,5-2%
Пол	Мальчики 55% Девочки 45%	Мальчики 54% Девочки 46%	Мальчики 54% Девочки 46%	Мальчики 70% Девочки 30%
Возрастные особенности	Преимущественно дети до 1 года (0–108 месяцев) Медиана возраста 12 месяцев	Преимущественно 1–3 лет (0–96 месяцев) Медиана возраста 20 месяцев	Преимущественно старше 3 лет (0–191 месяцев) Медиана возраста 27 месяцев	Преимущественно дети до 1 года (0–46 месяцев) Медиана возраста 3 месяца
Локализация	Инфратенториальные 78% Супратенториальные 22%	Инфратенториальные 33% Супратенториальные 67%	Инфратенториальные 38% Супратенториальные 50% Спинальный мозг 12%	Инфратенториальные 33% Супратенториальные 67%
Генетические особенности	фокальные изменения <i>SMARCB1</i> , включая точечные мутации и делеции	фокальные изменения <i>SMARCB1</i> , включая точечные мутации и делеции	Амплифицированные крупные делеции <i>SMARCB1</i>	фокальные изменения <i>SMARCA4</i> , включая точечные мутации и делеции

<i>Продолжение табл. 2</i>				
Наличие герминальных мутаций	~27%	~41%	~7%	~73%
Профиль метилирования ДНК	Гиперметилирование	Гиперметилирование	Гипометилирование	Гипометилирование
Сигнальные гены	<i>TYR, TYRP, MITF, OTX2, PDGFRB, BMP4</i>	<i>GLI2, BOC, PTCHD2, MYCN, ASCL1, CBL, HES1</i>	<i>MYC, HOX</i>	<i>EPHA5, ROCK1, FGF-10</i>

Группа ATRT-SHH соответствует группе 1 в исследовании Torchia J. и соавт., которая обогащена proneйронной дифференцировкой гена с выраженной экспрессией сигнального пути NOTCH, а также с передачей сигналов SHH [145]. Опухоли данной группы обычно возникают у детей более старшего возраста (преимущественно 2–5 лет), могут возникать как в супра-, так и в инфратенториальном пространстве. Для группы ATRT-SHH характерна более высокая частота фокальных изменений *SMARCB1*, включая точечные мутации и делеции. Группа ATRT-TYR соответствует группе 2A в исследовании Torchia J. и соавт. и характеризуется избыточной экспрессией меланосомных маркеров, таких как *TYR*, *TYRP*, *MITF* и мезенхимальных маркеров *OTX2*, *PDGFRB*, *BMP4* [145]. Опухоли этой группы возникают, как правило, у детей раннего возраста (младше 1 года), в большинстве случаев расположены инфратенториально (мозжечок, ствол мозга). Аналогично группе ATRT-SHH, для группы ATRT-TYR характерно возникновение точечных мутаций и фокальных делеций *SMARCB1*. Группа ATRT-MYC соответствует группе 2B в исследовании Torchia J. и соавт., характеризуется нарушением регуляции сигналов *MYC* и повышенной экспрессией генов кластера *HOX* [145]. Опухоли этой группы охватывают более разнородные локализации и включают в себя инфра-, супратенториальные и все опухоли спинного мозга, также отмечается более широкое возрастное распределение, при этом большую часть составляют дети в возрасте старше 3 лет [74; 145]. В группе ATRT-MYC преобладали крупные амплифицированные делеции, охватывающие весь *SMARCB1* и окружающие гены. Группа ATRT-SMARCA4 наиболее часто встречается у маленьких детей (медиана возраста на момент постановки диагноза – 3 месяца), которые нередко являются носителями мутаций зародышевой линии. Эта группа характеризуется избыточной экспрессией *EPHA5*, *ROCK1*, *FGF10* и возникновением точечных мутаций и фокальных делеций *SMARCA4*. Значительной взаимосвязи молекулярно-биологической группы АТРО между полом и частотой метастазирования опухоли выявлено не было [74, 78, 145].

Таким образом, понимание молекулярно-биологических особенностей различных субтипов АТРО открывает возможность для разработки персонализированных программ терапии.

1.3 Терапевтические подходы у пациентов с АТРО ЦНС

В связи с небольшим количеством крупных ретро- и проспективных исследований в настоящее время нет единых стандартов лечения АТРО ЦНС. Стратегии лечения АТРО эволюционировали в сторону агрессивного мультимодального подхода с общей тенденцией к улучшению результатов. В структуре комплексных программ терапии пациентов с данным заболеванием применяются следующие терапевтические подходы: оперативное удаление первичного опухолевого очага, ХТ (стандартная, ИТ/ИВ и высокодозная с ауто-ТГСК), ЛТ [31, 87, 106, 120, 126]. При этом относительный вклад и прогностическая роль каждого метода терапии АТРО пока остаются недостаточно хорошо изученными.

Большинство авторов считает, что хирургическое лечение должно выполняться первым этапом с целью достижения максимальной циторедукции, гистологической верификации диагноза с последующими иммуногистохимическими и генетическими исследованиями. При этом в международной литературе нет единого мнения о влиянии объёма резекции первичного опухолевого очага на выживаемость пациентов с АТРО. Hilden J.M. и соавт. в 2004 году сообщали об увеличении безрецидивного периода у пациентов с тотальной резекцией первичного опухолевого очага по сравнению с пациентами, которым выполнялось субтотальное удаление (14 и 9 месяцев соответственно). В своем анализе авторы подчёркивали ведущую роль хирургического этапа и рекомендовали агрессивное оперативное лечение [73]. Chi S.N. и соавт. в 2009 году подтвердили, что объём резекции первичного опухолевого очага влиял на выживаемость и безрецидивный период: 2-летняя выживаемость была достигнута у всех детей с тотальной резекцией опухоли [40]. Athale U.H. и соавт. в 2009 году представили

результаты, в которых общая выживаемость у пациентов с тотальной резекцией опухоли составила 21,3 месяца, с частичной резекцией - 12,3 месяца, с биопсией – 10,2 месяца; при этом подчёркивалось, что смертность в раннем послеоперационном периоде составила 4% [19]. В 2012 году Lafay-Cousin L. и соавт. продемонстрировали результаты лечения 50 пациентов с АТРО ЦНС на базе 10 медицинских центров, при этом в 15 (30 %) наблюдениях была выполнена тотальная резекция опухоли, в 10 (36 %) – субтотальная и в 17 (34 %) - частичная резекция и биопсия. Пациенты с тотальной резекцией опухоли имели более продолжительную выживаемость по сравнению с теми, которым выполняли неполное удаление опухоли [85]. В работе Isikay I. и соавт. тотальная резекция первичного опухолевого очага была выполнена 13 пациентам из 27, что позволило статистически достоверно улучшить ОВ в данной группе пациентов [77]. В своем недавнем исследовании Richards A. и соавт. продемонстрировали, что выполнение тотальной резекции позволяет достичь 3-летней ОВ 64%, что достоверно статистически выше чем ОВ при субтотальной, частичной резекциях и биопсии [125]. В статье Rao S.J.V. и соавт. было продемонстрировано, что по результатам однофакторного и многофакторного анализов выполнение тотальной резекции первичного опухолевого очага статистически достоверно улучшают и ОВ, и БСВ [121]. По данным Ma X.J. и соавт., 3-летняя ОВ у пациентов с тотальной резекцией первичного опухолевого очага статистически достоверно выше по сравнению с другими пациентами – 47,4% и 25,4% соответственно ($p < 0,001$) [98].

Несмотря на то, что многие исследователи подчеркивают значение максимальной резекции опухоли для улучшения выживаемости пациентов с АТРО, тем не менее, некоторые исследования не показали прогностически значимого влияния радикальности выполняемой операции [22, 35, 97, 106, 116, 126]. Также некоторые авторы продемонстрировали важность повторных операций с целью достижения максимальной резекции («second-look» операция), согласившись с утверждением, что тотальная резекция

опухоли является важным прогностическим показателем. Von Hoff K. и соавт. отметили, что четверем из 18 пациентов (22,2%) были выполнены «second-look» операции с целью достижения тотальной резекции опухоли, и рекомендовали, по возможности, выполнять повторные оперативные вмешательства для улучшения выживаемости без прогрессирования [151]. Более того, Fidani P. и соавт. сообщили, что резекция опухоли может быть полезной даже у пациентов с рецидивом опухоли, подчеркивая важность повторного хирургического вмешательства [52].

Использование стандартных доз ХТ в исследованиях первого поколения показало неудовлетворительные результаты лечения большинства пациентов с АТРО ЦНС. Революционным этапом является стратегия, предложенная группой исследователей из Университета Огайо, которые успешно использовали в терапии АТРО протоколы лечения рабдомиосарком, а именно, интенсивный режим протокола IRSIII (АТРО 2006). Не вызывает сомнения различное происхождение этих новообразований, использование такой программы лечения обусловило успех в лечении злокачественных рабдоидных опухолей экстракраниального происхождения [6]. С целью профилактики и лечения лептоменингеального поражения, кроме ЛТ, проводилась регионарная терапия с использованием метотрексата, цитарабина и преднизолона. Применение мультимодальной стратегии, в которой использовалась ХТ и ЛТ позволила достичь двухлетней БСВ и ОВ в 53% и 70% случаев соответственно [40]. В исследовании EU-RHAB, в котором использовалась стандартная химиотерапия, состоящая из антрациклинов и алкилирующих агентов в сочетании с интравентрикулярной ХТ метотрексатом, а в ряде случаев и ВДХТ с ауто-ТГСК, и стратифицированной по возрасту ЛТ, были достигнуты результаты пятилетней БСВ и ОВ в 30,5% и 34,7% соответственно [22, 59].

Таким образом, роль схем, основанных на использовании метотрексата и антрациклинов, является дискуссионной: одни данные подчеркивают их важность [40, 55, 126, 162], а другие не отмечают различий в выживаемости

[55, 73, 126, 160]. Предпочтительными являются схемы, основанные на включении препаратов платины и алкилирующих агентов, хотя с учетом гетерогенной и многокомпонентной терапии, проводимой пациентам с АТРО ЦНС, точная роль этих препаратов в терапевтических результатах остается неясной [55, 85, 126].

ЛТ – важный компонент лечения больных с АТРО, однако применение ее у детей младше 3 лет ограничено в связи с высоким риском нейрокогнитивных расстройств, эндокринологических нарушений и развитием вторичных опухолей. В некоторых протоколах использовалась риск-адаптированная ЛТ [40, 55]. Ранее Von Hoff К. и соавт. описали отсутствие статистически значимых различий в выживаемости у пациентов, которые получили локальную ЛТ (n=10), по сравнению с теми, кто получил краниоспинальное облучение (n=19, p=0,578) или ЛТ в рецидиве заболевания (p=0,314) [Von Hoff К et al, 2011]. В исследовании Lafay-Cousin L. и соавторов, 54% (6\11) получили ВДХТ без ЛТ и живы в течение длительного времени (медиана наблюдения – 38,1мес) [151]. Немецкие авторы в своем исследовании также не отметили положительного влияния ЛТ на увеличение ОВ [145]. Напротив, о преимуществах ЛТ сообщалось в ряде исследований, включая метаанализ, проведенный Athale U.H. и соавт., в котором показана тенденция к увеличению средней продолжительности жизни у пациентов, получивших ЛТ (18,4 мес против 8,5 мес) (p = 0,097) [19, 55]. Park E.S. и соавт. подчеркивают возможность раннего введения ЛТ перед тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК для улучшения выживаемости пациентов с АТРО ЦНС [115]. Buscariollo D.L. и соавт. также продемонстрировали преимущество в выживаемости у пациентов с АТРО, которые получили ЛТ [35, 55]. Важно отметить, что объём хирургического вмешательства и стадия заболевания, возможно, оказывали значительное влияние на различные результаты в этих ретроспективных исследованиях [55]. По данным обзора литературы Schrey D. и соавт., включавшем 332 пациента с первично диагностированной АТРО ЦНС, проведение ЛТ и ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии

статистически достоверно улучшало ОВ и ВБП по данным однофакторного и многофакторного анализов [130]. В исследовании Bartelheim К. и соавт. продемонстрировано положительное влияние проведения ЛТ на 6-летнюю ОВ, при этом 60% облученных пациентов были в возрасте младше 3 лет [22]. Оценка истинного значения ЛТ в данной когорте осложнялось тем фактом, что большинство пациентов, не получавших ЛТ, были младше 3 лет на момент диагноза и демонстрировали быстрое прогрессирование опухоли. В исследовании Chen Y.W. и соавт. показана достоверная зависимость улучшения ОВ от временного интервала после хирургического лечения и началом ЛТ ($p = 0,031$), а также временем от операции до завершения облучения ($p = 0,047$) у детей в возрасте 3 лет и старше, что оправдывает рекомендации некоторых авторов к включению локальной ЛТ даже у детей младшего возраста [39, 42, 131]. В работе Lee J. и соавт., 8 пациентов из 9 получили ЛТ (3 пациентов - локальную ЛТ и 6- КСО) в комбинации со стандартной ПХТ или ВДХТ с ауто-ТГСК, это позволило достичь ремиссии у 5 детей со сроками наблюдения от 10 до 22 месяцев [89]. В исследовании Isikay I. и соавт. в однофакторном анализе мужской пол, возраст на момент постановки диагноза ≥ 24 месяцев, тотальная резекция и ЛТ были ассоциированы с более длительной ОВ; однако ЛТ оставалась единственным значимым параметром в многофакторном анализе [77]. Park M. и соавт. в своем исследовании, включавшем 43 пациента в возрасте до 3 лет, охарактеризовало проведение ЛТ в качестве фактора, статистически достоверно улучшающего ВБП [116]. В недавней публикации Yang W.C. и соавт. показано, что раннее проведение ЛТ способствует наилучшей выживаемости больных с АТРО [159]. Frühwald M.C. и соавт. продемонстрировали статистически достоверное улучшение ОВ у пациентов младше 3 лет ($n=143$), получивших ЛТ по сравнению с необлученными пациентами – $p=0,006$ [59]. В центре MD Anderson проведен анализ показателей 31 пациента с АТРО после облучения протонами: медиана БСВ составила 20,8 месяца, ОВ – 34,3 месяца [101]. В исследовании Weber D.C. 2-

летние показатели ОВ и БСВ при проведении протонной ЛТ составили 64,6 и 66%. При этом острая токсичность была не выше 2-й степени, а 2-летняя выживаемость без проявлений токсичности – 90% [154].

Одним из способов преодоления физиологических барьеров ЦНС является применение ИТ/ИВ (регионарной) терапии, основная цель которой состоит в достижении максимальной экспозиции химиотерапевтических агентов в ЦНС и минимизации системной токсичности препаратов. Использование значимо меньших доз химиопрепаратов при интравентрикулярном введении позволяет достичь их высоких концентраций в спинномозговой жидкости, более того, период полураспада большинства противоопухолевых агентов значимо выше в спинномозговой жидкости по сравнению с плазмой. Многие публикации демонстрируют эффективное применение интравентрикулярной (при наличии подкожного резервуара Оммая) или интратекальной терапии в стандартных протоколах лечения опухолей головного мозга [12, 61, 114, 118, 119]. ИТ\ИВ введение химиопрепаратов использовалось и в терапии АТРО ЦНС в комбинации со стандартной ПХТ или ВДХТ [22, 40, 138]. Наиболее часто используются метотрексат [22, 40, 50, 73), цитарабин [22, 40, 50, 73] и реже липосомальный цитарабин (депоцит) [138]. В недавнем метаанализе 44 исследований, включавшем 123 пациента с метастатической АТРО, было продемонстрировано улучшение ОВ после применения интратекальной ХТ (трехлетняя ОВ 32% против 22% соответственно), что в очередной раз подчеркивает необходимость использования данного подхода в терапии АТРО [147]. Однако есть данные о противоречивых результатах использования ИТ/ИВ ХТ [55, 85, 130, 142].

Несмотря на достигнутые за последние 20 лет колоссальные успехи в понимании патогенеза и биологии АТРО, общие результаты лечения этой группы пациентов остаются неудовлетворительными. Исследования *in vitro* и определение молекулярных групп АТРО привели к попыткам стратификации пациентов с АТРО на группы риска и разработке целевых терапевтических

методов с использованием клинических и молекулярных критериев [59, 144]. По результатам современных исследований отмечено достоверное влияние молекулярной группы на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС. Так, Frühwald M.C. и соавт. определили молекулярную группу у 84 пациентов с АТРО ЦНС, продемонстрировали в многофакторном анализе статистически достоверную зависимость ОВ от возраста пациентов и молекулярной группы и выполнили стратификацию пациентов на группы риска [59]. В стандартную группу риска вошли пациенты старше 1 года с молекулярной группой АТРТ-ТΥR, в промежуточную группу риска - пациенты младше 1 года с молекулярной группой АТРТ-ТΥR и старше 1 года с молекулярными группами АТРТ-SНН и АТРТ-МΥС, в группу высокого риска – пациенты младше 1 года с молекулярными группами АТРТ-SНН и АТРТ-МΥС. Лучшая 5-летняя ОВ определена у пациентов стандартной группы риска по сравнению с пациентами промежуточной и высокой групп риска – 71,5%, 62% и 20% соответственно ($p < 0,0001$) [59]. В дальнейшем Upadhyaya S.A. и соавт. также выявили лучшую ОВ у пациентов младшего возраста с молекулярной группой АТРТ-ТΥR ($p = 0,02$), а молекулярная группа АТРТ-SНН чаще характеризовалась метастатическим распространением опухоли и, как следствие, худшим прогнозом [148].

Используя молекулярные данные по каждой подгруппе опухолей для выбора лекарственных средств, Torchia J. и соавт. выполнили ограниченный скрининг препаратов, направленных на специфические пути в клеточных линиях АТРТ-SНН и АТРТ-МΥС [145]. Результаты этого раннего скрининга лекарств демонстрировали терапевтическую уязвимость, специфичную для подгрупп, которую можно предсказать по подтипу опухоли. Опухоли группы АТРТ-SНН, по-видимому, более критически зависят от множественных целевых эпигенетических регуляторов для выживания, чем другие типы опухолей. Потеря SNF5 приводит к сверхэкспрессии EZH2 и aberrантной активации нисходящих сигнальных клеточных программ, это может быть общим признаком нескольких групп АТРО, но более характерно для группы

ATRT-SHH [156]. Использование ингибитора EZH2 (UNC1999) избирательно токсично для клеточных линий этой группы АТРО. Аналогичным образом, ингибирование BET/Bromodomain – белков экспериментальным соединением JQ1 продемонстрировало значительную токсичность для всех протестированных клеточных линий ATRT-SHH, а также некоторых клеточных линий ATRT-MYC [145].

Испытание фазы I таземетостата в качестве ингибитора метилтрансферазы EZH2 для рецидивирующих или резистентных опухолей с дефицитом *SMARCB1* продолжаются и в настоящее время (NCT02601937). Хотя существует предположение, что опухоли группы ATRT-SHH могут реагировать на ингибиторы пути SHH, такие как висмодегиб и триоксид мышьяка, отсутствие мутаций SHH-пути *PTCH1*, *SMO* и *SUFU*, как и в SHH подтипе медуллобластомы, указывает на то, что передача сигналов SHH является косвенным результатом потери *SMARCB1*, а не доминирующим молекулярным драйвером в этих опухолях [74].

В отличие от ATRT-SHH, группы ATRT-MYC и ATRT-TYR демонстрируют зависимость от рецепторов тирозинкиназы, в частности, от PDGFR. Ингибиторы тирозинкиназы (TKI) дазатиниб и нилотиниб проявляют избирательное влияние в отношении клеточных линий ATRT-MYC, снижая клеточную пролиферацию в наномолекулярных концентрациях путем ингибирования бета-рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β). Дазатиниб значительно улучшает выживаемость в модели интракраниального ортотопического ксенотрансплантата [145]. Проникновение через гематоэнцефалический барьер делает их крайне привлекательными в терапии АТРО у детей [126].

Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDACis) также привлекли внимание в качестве потенциальной терапии для всех молекулярных групп АТРО. Torchia и соавторы обнаружили токсичность HDACi LAQ824 в нескольких клеточных линиях ATRT-SHH и ATRT-MYC [145]. Было показано, что HDACi вориностат (также известный как SAHA) обладает

эффективностью против клеточных линий АТРО *in vitro* [81]. Два исследования фазы I с использованием вориностата с участием пациентов с АТРО были завершены, но результаты еще не доступны (NCT 00217412, NCT 01076530).

SMARCB1 действует как опухолевый супрессор, частично индуцируя остановку клеточного цикла в фазе G1, а потеря *SMARCB1* приводит к увеличению активности Aurora Kinase A (АКА), что приводит к прогрессированию клеточного цикла [155]. В серии из четырех пациентов с рефрактерным течением АТРО, получавших алисертиб (Alisertib), у всех пациентов была зафиксирована стабилизация болезни и\или регресс опухоли [155]. При проведении II фазы в исследование эффективности алисертиба было включено 30 пациентов с продолженным ростом опухоли или рецидивом заболевания, из которых у 26 проведено определение молекулярного субтипа опухоли. При этом в 10 случаях выявлена SHH-подгруппа, в 10 - MYC, 6 – TYR. Показатель 1-летней ВБП составил 15,8% [149].

В фазе I исследования с эксалированной дозой ингибитора CDK4/6 рибоциклиба с участием 13 пациентов с АТРО, два пациента продемонстрировали стабилизацию заболевания [64]. Ранние фазы клинических испытаний этих препаратов при АТРО продолжаются (NCT03387020, NCT01076530).

Помимо низкомолекулярных киназных ингибиторов, которые нацелены либо на определенные молекулярные группы, либо на АТРО в целом, иммунотерапия на основе Т-клеток все чаще признается как потенциально эффективный подход лечения рабдоидных опухолей. Leruste A. и соавт. продемонстрировали, что рабдоидные опухоли вызывают устойчивый иммунный ответ [92]. Используя сингенную модель АТРТ-MYC на иммунокомпетентных мышях, блокада PD-L1 привела к значительному снижению роста опухоли и увеличению выживаемости мышей с опухолью. Интересно, что это исследование также продемонстрировало, что эндогенные ретровирусы (ERV) повторно экспрессируются в рабдоидных опухолях на

основании дефицита *SMARCB1*, определяя потенциальный механизм их иммуногенности. Кроме того, Theruvath J. и соавт. продемонстрировали, что АТРО экспрессируют В7-Н3, мишень иммунотерапевтических препаратов, которые в настоящее время проходят клинические испытания [143]. Используя полученную от пациента модель ксенотрансплантата, они показали, что внутриопухолевая или внутрижелудочковая инъекция В7-Н3-нацеленных Т-клеток химерного антигенного рецептора (CAR) привела к регрессии опухоли у всех протестированных животных. Эти результаты показывают, что иммунотерапия на основе Т-клеток может оказаться многообещающим потенциальным методом лечения рабдоидных опухолей, включая АТРО, особенно молекулярных групп АТРТ-МУС и АТРТ-ШНН.

Таким образом, большинство авторов подчеркивают необходимость применения комплексного мультимодального подхода в лечении детей с АТРО ЦНС. Эффективных опций таргетной терапии в настоящее время не существует.

1.4 Использование ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении пациентов с АТРО ЦНС

Метод ВДХТ с последующей ауто-ТГСК изначально использовался в качестве интенсификации терапии первой линии с целью отсрочки проведения ЛТ у детей младшего возраста и продемонстрировал положительные результаты [53, 55, 62, 67, 110]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли ВДХТ в лечении АТРО ввиду малочисленности исследуемых групп, различных режимов кондиционирования, а также в ряде случаев использования ЛТ.

Впервые ВДХТ с ауто-ТГСК была описана в качестве интенсивного компонента терапии АТРО ЦНС в 1998 году в работе Hilden J.M. и соавт., которые сообщили, что у 2 пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК удалось достичь ремиссии со сроками наблюдения 19 и 46 месяцев [72]. В дальнейшем в 2004 году Hilden J.M. и соавт. продемонстрировали свои

результаты применения ВДХТ у 13 пациентов: 46% (9) пациентов, получившие ВДХТ, живы на момент публикации без признаков заболевания, из них 50% была выполнена тотальная резекция опухоли и только 33% пациентов получали ЛТ [73]. Tekautz T.M. и соавт. опубликовали данные Детской исследовательской больницы Святого Иуды, Мемфис, который показали положительное влияние ВДХТ на основе алкилирующих агентов в сочетании с ЛТ: у 9 пациентов старше 3-х лет на момент постановки диагноза, которые получили краниоспинальное облучение (КСО) и ВДХТ, 2-х-летняя ОВ составила $89 \pm 11\%$ [142]. Garre` M.L. и соавт. представили опыт итальянской ассоциации детских гематологов и онкологов (АІЕОР), включавших 29 случаев АТРО ЦНС, получавших терапию в период с 1995 по 2003 годы [63]. Все пациенты получали либо стандартную ПХТ ($n=11$), либо ВДХТ с ауто-ТГСК ($n=13$), 5-летняя ВБП не различалась между двумя группами (18,2% для группы стандартной ПХТ и 15,4% для группы с включением ВДХТ; $p=0,61$). Также не было отмечено статистически достоверной разницы и в 5-летней ОВ между этими группами пациентов [46, 63].

В исследовании Head Start II в качестве консолидирующей терапии проводили 1–3 цикла ВДХТ с карбоплатином, тиотепой и этопозидом после индукционной фазы с включением высокодозного метотрексата (HD-MTX). Следует отметить, что пациенты, получавшие схему HS I (без HD-MTX), имели худшие результаты, чем режим ВДХТ HS II (6/6 пациентов умерли от прогрессирования в противоположность 3/7 больных, живущим без признаков заболевания соответственно), никто из выживших в течение длительного времени не получал ЛТ [62]. Исследование Headstart III ($n=19$), включавшее хирургическую резекцию опухоли, 5 циклов индукционной ХТ с использованием высоких доз метотрексата, миелоаблативный режим ВДХТ с ауто-ТГСК, продемонстрировала 3-летнюю ОВ и БСВ 21% и 26% соответственно [160]. При этом были зарегистрированы 5 случаев летальности от токсических осложнений на фоне индукционной ХТ.

С июля 2005 года Корейским обществом детской нейроонкологии проведено проспективное исследование фазы I / II с использованием тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК для детей младше 3 лет со злокачественными опухолями головного мозга. В исследование было включено 9 пациентов с АТРО ЦНС, которым на первом этапе была выполнена резекция опухоли и 6 циклов индукционной ПХТ по схемам СЕСV и СЕIV. У 5 из 9 пациентов отмечено ПБ на фоне индукции, а 3 из этих 5 пациентов получили тандемную ВДХТ с ауто-ТГСК (применялись режимы СТЕ (карбоплатин + тиотепа +этопозид) и режим СМ (циклофосфамид + мелфалан), в дальнейшем у 2 пациентов наблюдался рецидив / ПБ после тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК. ЛТ проводилась в случае ПБ или рецидива опухоли, в противном случае ее назначали после 3-летнего возраста. В общей сложности 5 пациентов были живы со средним сроком наблюдения 20 месяцев (от 16 до 70) с момента постановки диагноза. Четверо из 5 пациентов, получивших ЛТ после рецидива / прогрессирования, живы. 3-летняя ОВ в данной группе составила $53,3\% \pm 17,3\%$. Авторы подчеркивают возможность раннего введения ЛТ перед тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК для улучшения выживаемости пациентов с АТРО ЦНС [115].

Lafay-Cousin L. и соавт. выявили улучшение ОВ у пациентов, которым проведена ВДХТ с ауто-ТГСК по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную ПХТ: 2-летняя ОВ составила $47,9 \pm 12,1\%$ и $27,3 \pm 9,5\%$ соответственно [85]. Тем не менее, стоит отметить, что среди 9 выживших пациентов, получивших ВДХТ, 55% имели тотальную резекцию опухоли и 67% имели локальную стадию на момент постановки диагноза. В исследовании EuroRhab, включавшем 19 пациентов, выполняли различные режимы кондиционирования при тандемных и однократных ТГСК. В составе ВДХТ при однократной ТГСК наиболее часто использовалось сочетание карбоплатина и тиотепа, при тандемной – карбоплатин+этопозид для первой и тиотепа для второй. Стоит подчеркнуть, что ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве первой линии терапии была применена у 12 пациентов, а у 7 – в качестве

дополнительной терапии у пациентов с первым рецидивом или ПБ. 2-летняя ОВ и ВБП достигнута у 50% и 29% соответственно, летальность в посттрансплантационном периоде от токсических осложнений не отмечалась [24]. По данным метаанализа Schrey D. и соавт., включавшем 332 пациента с первично диагностированной АТРО ЦНС, проведение ЛТ и ВДХТ с последующей ауто-ТГСК в первой линии терапии статистически достоверно улучшало ОВ и ВБП по данным однофакторного и многофакторного анализов [130].

Отдельно стоит обсудить результаты лечения АТРО ЦНС у пациентов с M₀-M₃ стадией, полученные группой исследователей Медицинского Университета Вены (протокол MUV): схема лечения в послеоперационном периоде включала 3 блока 9-недельной ХТ с использованием антрациклинов, алкилирующих препаратов, высокодозного метотрексата с добавлением интратекальной ХТ (этопозид, цитарабин) и последующим проведением ВДХТ с ауто-ТГСК. Проведение локальной ЛТ откладывали до завершения ХТ. При этом 5-летняя ОВ у данной когорты больных составила 100%, БСВ = 88,9 %, что при сравнении с группой контроля (ОВ = 56,3 %; БСВ = 52,9 %), получавших различные режимы лечения, оказалась достоверно выше. Согласно данным этих авторов, переносимость ХТ была удовлетворительной, вынужденные интервалы в лечении и необходимость редукции доз препаратов ввиду токсичности были минимальны [138].

В исследовании Sung K.W. и соавторов произведена проспективная оценка эффективности тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК в улучшении выживаемости пациентов с АТРО ЦНС при одновременном снижении рисков поздних побочных эффектов ЛТ. В соответствии с данным исследованием после удаления опухоли пациентам младшего возраста проводились 6 циклов индукционной ПХТ с чередованием циклов СЕСV (цисплатин + этопозид + циклофосфамид + винкристин) и СЕIV (карбоплатин + этопозид + ифосфамид + винкристин), а затем тандемная ВДХТ с ауто-ТГСК, ЛТ откладывалась до достижения 3-летнего возраста, если не отмечалось

рецидива или ПБ. Детям старшего возраста ЛТ проводилась либо сразу после операции, либо через 2 цикла индукционной ПХТ. 7 пациентов получили ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве первой линии терапии и еще 3 получили ВДХТ после прогрессирования на фоне индукционной терапии. Режимы для первой и второй ВДХТ с ауто-ТГСК были СТЕ (карбоплатин + тиотепа + этопозид) и СМ (циклофосфамид + мелфалан) соответственно. Токсичность во время второй ВДХТ с ауто-ТГСК была статистически достоверно ниже по сравнению с первой. Смертности, связанной с лечением, не наблюдалось во время тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК. Все пять маленьких пациентов умерли от ПБ. Однако у четырех из восьми пациентов старшего возраста не наблюдается ПБ, средний период наблюдения составляет 64 месяца (от 39 до 108 месяцев). Для всех пациентов 5-летние показатели ВБП и ОВ составили 38,5 % и 34,6 % соответственно. Для пациентов младшего возраста эти показатели были равны нулю, а у пациентов старшего возраста составляли 62,5 % и 62,5 % соответственно [141]. Это свидетельствовало о том, что интенсивная системная ХТ, включая только ВДХТ с ауто-ТГСК как метод предотвращения ЛТ, неэффективна у маленьких детей с диссеминированной АТРО, а для детей старшего возраста без лептоменингеального распространения ВДХТ с ауто-ТГСК может снизить требуемую дозу ЛТ, не ставя под угрозу выживаемость.

В исследовании канадских ученых, включавшем как собственный опыт лечения (n=26), так и данные литературы (n=120), было продемонстрировано улучшение 5-летней ВБП у пациентов с АТРО в возрасте до 1 года, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, по сравнению с теми, кто не получал ВДХТ (50,1% и 11,3% соответственно, $p < 0,001$). При этом у пациентов, достигших полного эффекта до проведения ВДХТ, ОВ была значительно выше [56]. Это свидетельствует о том, что статус опухоли до ВДХТ важен для прогнозирования результата и необходимо тщательно рассматривать показания для ВДХТ.

В недавнем исследовании Yamasaki K. и соавт. из 34 пациентов с АТРО ЦНС 19 получили ВДХТ с ауто-ТГСК, при этом наиболее часто (n=13) выполняли тандемные трансплантации с использованием в составе кондиционирования тиотепы и мелфалана, 2 пациента погибли в раннем посттрансплантационном периоде от септических осложнений [158]. Авторы продемонстрировали улучшение ОВ (p=0,025) и БСВ (p=0,0825) у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, по сравнению с пациентами, которым не выполняли ВДХТ. Детской онкологической группой (COG) в недавнем времени был разработан протокол лечения АТРО - ACNS 0333, включающий 2 цикла индукционной ХТ в составе метотрексата, винкристина, этопозида, циклофосфида и цисплатина в сочетании с тремя курсами ВДХТ с ауто-ТГСК и ЛТ. В состав кондиционирования входили карбоплатин и тиотепа. Данное исследование включало 65 пациентов в возрасте от рождения до 22 лет. 4-летняя БСВ и ОВ составили 48% и 57% соответственно [124]. Park M. и соавт. в своем исследовании, включавшем 43 пациента с АТРО ЦНС в возрасте до 3 лет, в однофакторном анализе факторами, связанными с более высокой 3-летней ВБП, были отсутствие метастазов, диагноз после 2011 г., ранняя адьювантная ЛТ и ХТ с включением ВДХТ с ауто-ТГСК [116].

Таким образом, постепенно накапливается международный опыт применения ВДХТ с ауто-ТГСК в структуре комплексных программ лечения детей с АТРО. Однако, четких критериев необходимости проведения данного вида терапии не установлено, что в свою очередь требует дополнительного изучения.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б. В. Афанасьева. Сбор пациентов проводился на базе отделения клинической онкологии и консультативно-поликлинического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; отделения трансплантации костного мозга обособленного структурного подразделения Российской детской клинической больницы федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Медицинского Института имени Сергея Березина; отделений научно-исследовательского Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СанктПетербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», отделения клинической онкологии Морозовской городской клинической больницы в период с 2008 по 2020 гг. (рисунок 1).

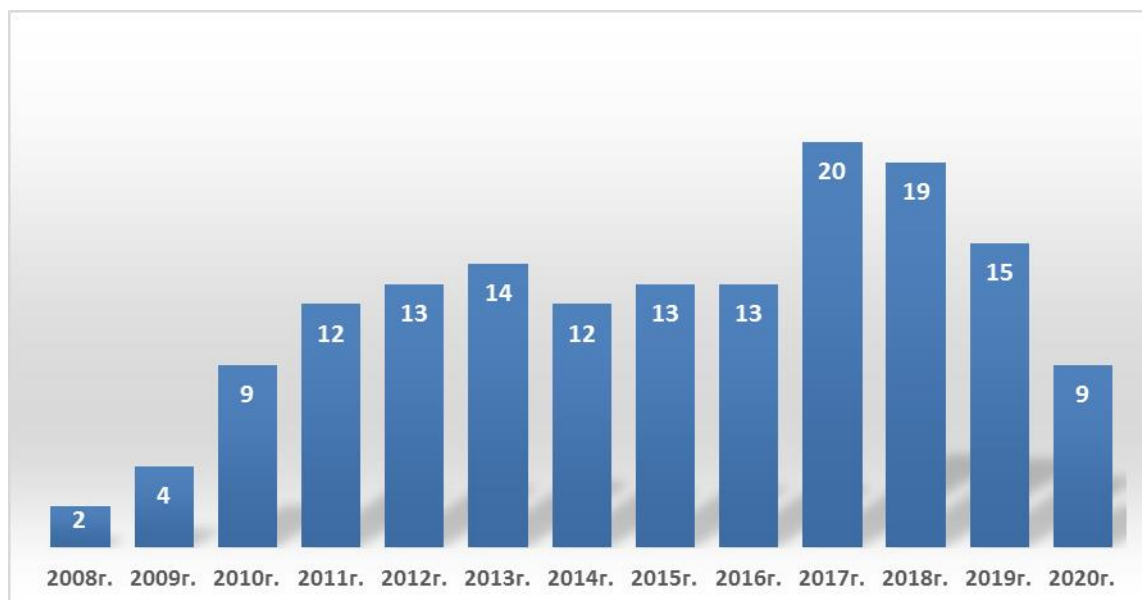


Рисунок 1 — Распределение пациентов с АТРО ЦНС, включенных в исследование по годам

Данное исследование включает 155 пациентов из различных регионов Российской Федерации с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом АТРО ЦНС, которым проводилось комплексное лечение по различным протоколам терапии (таблица 3). Из анализа были исключены пациенты, получившие только оперативное лечение без химиолучевой терапии.

Таблица 3 — Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение показателя	
	Абс.	%
Пол (n=155)		
Мужской	85	54,8%
Женский	70	45,2%
Возраст на момент постановки диагноза (n=155)		
Младше 12 месяцев	48	31,0%
Старше 12 месяцев	107	69,0%
Разброс (минимум-максимум), месяцы	1-201	
Медиана, месяцы	20.0 [11.0; 33.0]	
Возраст на момент постановки диагноза (n=155)		
Младше 12 месяцев	48	31,0%
13-24 месяца	50	32,3%
25–36 месяцев	27	17,4%
Старше 36 месяцев	30	19,3%

<i>Продолжение табл. 3</i>		
Локализация первичного опухолевого очага (n=155)		
Инфратенториальная	77	49,7%
Супратенториальная	74	47,7%
Спинной мозг	4	2,6%
Стадия заболевания (n=155)		
M ₀	84	54,2%
M+стадия (M ₁ , M ₂ , M ₃ -стадии)	50	32,3%
M _x	21	13,5%
Характер метастатического поражения (n=50)		
M ₁	15	30%
M ₂	3	6%
M ₃	32	64%
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=155)		
Тотальная резекция	46	29,7%
Субтотальная резекция	48	31,0%
Частичная резекция	54	34,8%
Биопсия	7	4,5%
Протокол ХТ (n=155)		
АТРО2006	81	52,2%
EU-RHAB	27	17,4%
MUV-ATRT	19	12,3%
Другие протоколы терапии	28	18,1%
Проведение ЛТ (n=155)		
Локальная ЛТ	80	51,6%
КСО	20	12,9%
ЛТ не проводилась	55	35,5%
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=155)		
Проводилось	122	78,7%
Не проводилось	33	21,3%
Вид ИТ\ИВ ХТ (n=122)		
Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон	96	78,7%
Метотрексат	9	7,4%
Цитарабин, этопозид	17	13,9%
Проведение ВДХТ (n=155)		
Проводилась	30	19,4%
Не проводилась	125	80,6%
Молекулярная группа опухоли (n=57)		
TYR	22	38,6%
MYC	9	15,8%
SHH	26	45,6%

Соотношение мальчиков и девочек составило 1,2:1. Возраст больных на момент постановки диагноза варьировал от 1 месяца до 16,5 лет, медиана возраста составила 20 месяцев [11.0; 33.0]. Среди пациентов с АТРО ЦНС распределение по возрасту было следующим: младше 12 месяцев - 31% (n=48), 13–24 месяца – 32,3% (n=50), 25-36 месяцев – 17,4% (n=27), старше 37 месяцев - 19,3% (n=30) (рисунок 2). Таким образом, большинство пациентов были в возрасте до 2 лет и составили 63,3%.

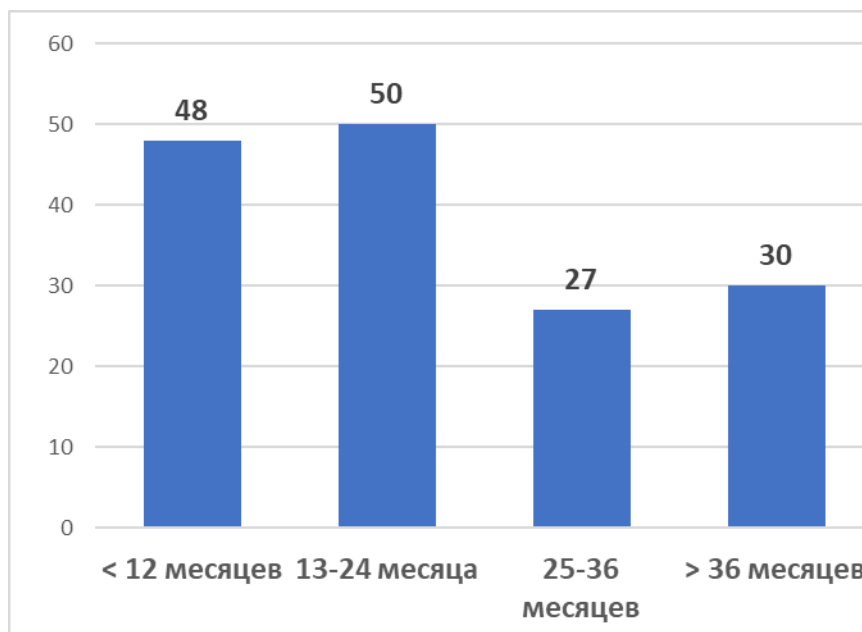


Рисунок 2 — Распределение всех 155 пациентов с АТРО ЦНС по возрасту на момент постановки диагноза

2.2 Критерии диагностики заболевания, программы терапии и стратификация пациентов на группы риска

Первичная нейровизуализационная диагностика АТРО осуществлялась с помощью МРТ-исследования головного и/или спинного мозга нативно и с КУ. Опухоль у 77 пациентов (49,7%) локализовалась инфратенториально, у 74 (47,7%) – супратенториально и у 4 (2,6%) – в спинном мозге.

Всем пациентам изначально выполнена резекция первичного опухолевого очага. Радикальность хирургического лечения определялась на основании протоколов операции (критерий S) и МРТ, выполненной в ранние сроки после операции нативно и с КУ (критерий R) в соответствии с рекомендациями SIOP [65]:

S1 – Тотальное удаление опухоли – макроскопически полное удаление опухоли по протоколу операции;

S2 – Субтотальное – удаление не менее 90% объёма опухоли, размер резидуальной части не более 1,5 см куб., возможна локальная инвазия.

S3 – Частичное – удаление более 50%, но менее 90% опухоли по протоколу операции, размер резидуальной части более 1,5 см куб.

S4 – Открытая биопсия – остаточная опухоль составляет более 50% от своего первоначального объёма.

Для оценки объёма оперативного вмешательства проводилось сравнение предоперационных и ранних послеоперационных КТ и\или МРТ без и с КУ по следующим критериям [65]:

R1 – нет признаков остаточной опухоли на КТ\МРТ, объём резекции тотальный;

R2 – краевое накопление контрастного вещества (только в месте операции), остатки опухоли <1,5см;

R3 – остаточная опухоль размерами >1,5см², при этом указывается 2 размера;

R4 – остаточная опухоль не изменилась по сравнению с дооперационными исследованиями.

Таким образом, используя данные протокола операции (критерий S) и КТ\МРТ (критерий R) объём оперативного вмешательства определялся следующим образом:

1. S1 и R1 – тотальное удаление опухоли.
2. S2 и R1-2 – субтотальное удаление.
3. S1-3 и R3 – частичное удаление.
4. S4 и R4 – биопсия опухоли.

В данном исследовании тотальное удаление первичного опухолевого очага было выполнено у 29,7 % (n=46) пациентов, субтотальное – 31,0 % (n=48), частичное - 34,8 % (n=54), биопсия - 4,5 % (n=7) (таблица 4).

Таблица 4 — **Объём оперативного вмешательства в зависимости от локализации АТРО ЦНС**

Локализация	Супратенториальная	Инфратенториальная	Спинной мозг	Всего
Радикальность операции				
Тотальное	19 (12,3%)	27 (17,4%)	-	46 (29,7%)
Субтотальное	25 (16,1%)	22 (14,2%)	1 (0,7%)	48 (31,0%)
Частичное	25 (16,1%)	26 (16,8%)	3 (1,9%)	54 (34,8%)
Биопсия	5 (3,2%)	2 (1,3%)	-	7 (4,5%)
Всего	74 (47,7%)	77 (49,7%)	4 (2,6%)	155 (100%)

Показанием к плановой повторной хирургической резекции (операция «second-look») было наличие остаточной опухоли после 6–16-недельной ПХТ в рамках протокола АТРО-2006.

Среди всех пациентов у 17 выполнены повторные резекции опухоли (операция «second-look») и у 24 - операции по удалению опухоли при рецидиве заболевания. У 53 пациентов (34,2%) был установлен резервуар Оммая для проведения интравентрикулярной ХТ, 52 пациентам (33,5%) были выполнены ликворошунтирующие операции.

Стадирование пациентов проводилось в соответствии с классификацией опухолей ЦНС, которая была впервые предложена в 1969 году доктором Chang и соавторами. Данная классификация учитывала локальное распространение опухоли (Т – tumor stage) и метастазирование в пределах ЦНС (М – metastasis stage), что, в принципе, соответствовало классической TNM классификации для других солидных новообразований, но было адаптировано для опухолей головного мозга (таблица 5) [38]. Данная классификация была предложена для определения стадии заболевания у пациентов с медуллобластомой. В течение последних 10 лет используется для стадирования всех опухолей головного и спинного мозга с учетом определения только М-стадии.

Таблица 5 — Классификация по Chang C. (1969г.)

Стадия	Распространение
T ₁	Опухоль <3 см в диаметре, расположена в одной из частей мозжечка (червь, гемисферы мозжечка или крыша 4-го желудочка)
T ₂	Опухоль > 3 см в диаметре, полностью поражает одну из частей мозжечка или занимает VI желудочек головного мозга
T _{3a}	Опухоль поражает две прилежащие структуры мозжечка или полностью заполняет VI желудочек с распространением на Сильвиев водопровод, отверстие Мажанди или Люшко, вызывая внутреннюю гидроцефалию
T _{3b}	Опухоль растет из дна VI желудочка и полностью его заполняет
T ₄	Опухоль распространяется через Сильвиев водопровод и поражает III желудочек и средний мозг или поражает ствол мозга и верхние отделы спинного мозга
M ₀	Отсутствие признаков субарахноидальных и гематогенных метастазов
M ₁	Микроскопическое выявление опухолевых клеток в ликворе
M ₂	Выявление метастатических узлов субарахноидально по оболочкам мозжечка, больших полушарий головного мозга или в супратенториальной желудочковой системе
M _{3a}	Макроскопическое распространение метастатических узлов по субарахноидальному пространству спинного мозга
M _{3b}	Макроскопическое распространение метастатических узлов по субарахноидальному пространству спинного и головного мозга
M ₄	Метастазы за пределами ЦНС

С целью определения распространения опухолевого процесса, оценки остаточной опухоли проводили МРТ головного и спинного мозга нативно и с контрастным усилением в течение 72 часов после оперативного удаления первичного опухолевого очага, либо спустя 14 дней после операции. Такие временные рамки связаны с появлением отека в зоне оперативного вмешательства, развитием гемосидероза и глиоза в этой области, что значительно затрудняет оценку радикальности удаления опухоли [13].

В зависимости от стадии опухолевого процесса все больные с АТРО ЦНС после оперативного удаления первичного опухолевого очага распределялись следующим образом: большинство пациентов - 54,2 % (n=84) имели локализованную стадию заболевания - M_0 , у 32,3% (n=50) регистрировали M_1 - M_3 стадии заболевания, у 13,5% (n=21) по различным техническим причинам M -стадия заболевания не была определена - M_x . У 2 пациентов с АТРО ЦНС была диагностирована рабдоидная опухоль почек. Среди 50 пациентов с метастатическим распространением опухоли M_1 -стадия заболевания была диагностирована у 30 % (n=15), M_2 -стадия – у 6 % (n=3), M_3 -стадия – у 64 % (n=32). Таким образом, среди пациентов с M_+ статусом у большинства пациентов была верифицирована M_3 -стадия заболевания. На момент постановки диагноза экстракраниальных метастазов у пациентов с АТРО ЦНС выявлено не было.

Во всех случаях диагноз АТРО ЦНС устанавливался на основании результатов гистологического исследования ткани опухоли и подтверждался потерей ядерной экспрессии INI1 (при наличии положительного внутреннего контроля, например на эндотелии сосудов) при проведении иммуногистохимического анализа. Данные исследования выполнялись всем пациентам в референс-центрах – нейроморфологической лаборатории НМИЦ Нейрохирургии им. Бурденко (заведующая лабораторией д.м.н. Рыжова М.В.), патологоанатомическом отделении НМИЦ Детской Гематологии, Онкологии и Иммунологии им. Дмитрия Рогачева (заведующий отделением к.м.н. Коновалов Д.М). Экспрессия белка BRG1 не оценивалась. Молекулярно-генетическое исследование образцов геномной ДНК, выделенных из цельной крови, включающее ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1–9 гена *SMARCB1* было выполнено у 8 пациентов. Инактивирующие герминальные мутации были найдены в 25 % (2/8) случаев.

Определение молекулярных групп АТРО проводилось на базе Немецкого онкологического исследовательского центра в Хайдельберге

(Германия) - German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany (старший научный сотрудник Marcel Kool). ДНК опухоли извлекалась из парафинового блока, затем проводилось исследование структуры метилирования ДНК на уровне генома с использованием матриц метилирования Illumina Methylation EPIC 850k. Затем молекулярная группа определялась согласно электронному классификатору опухолей головного мозга, созданному на основе исследования Illumina 850k, включающему и распознающему метилиционные группы более 80 интракраниальных и спинальных опухолей, а также 9 метилиционных групп нормальной и реактивно измененной мозговой ткани [36, 37].

В нашей когорте пациентов молекулярная группа опухоли была определена у 57 пациентов: SHH молекулярная группа - у 46% (n=26) пациентов, TYR - у 39% (n=22) пациентов, MYC - у 16% (n=9) пациентов (рисунок 3). Таким образом, у большинства пациентов были выявлены молекулярные группы SHH и TYR – 85%.

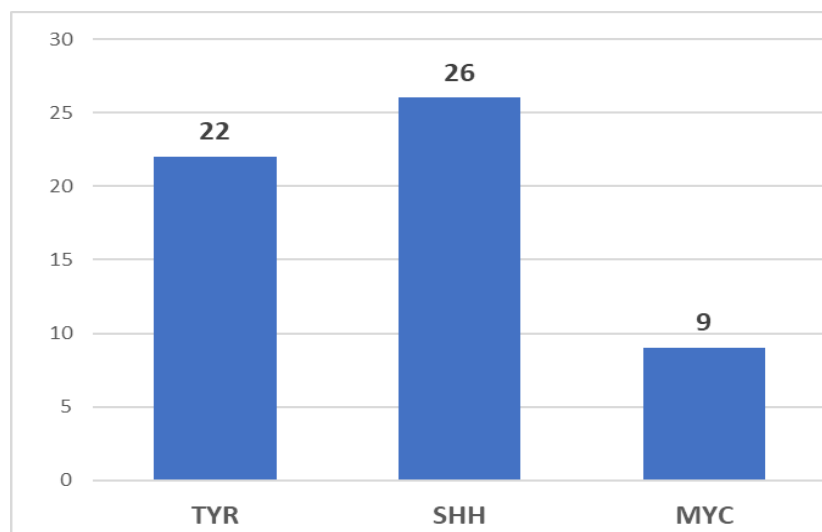


Рисунок 3 — Распределение пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от молекулярной группы

Кластерный анализ образцов АТРО, которым была определена молекулярная группа, представлен на рисунке 4.

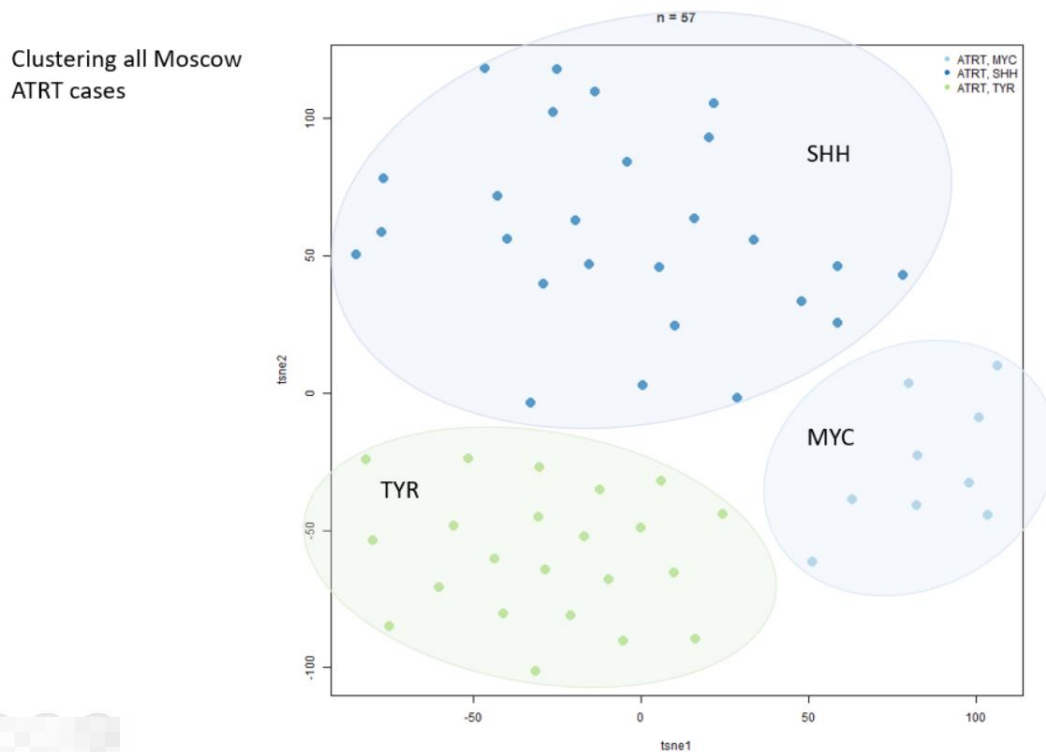


Рисунок 4 — Кластерный анализ молекулярных групп всех образцов АТРО

На основании критериев, предложенных Frühwald M.C. и соавт., в нашем исследовании была проведена стратификация пациентов с АТРО ЦНС на группы риска [59].

- в группу стандартного риска вошли пациенты в возрасте 1 года и старше, у которых была определена молекулярная группа TYR;
- в группу промежуточного риска вошли пациенты в возрасте 1 года и старше, у которых была определена молекулярная группа не-TYR (SHH или MYC) и пациенты в возрасте младше 1 года, у которых была определена молекулярная группа TYR;
- в группу высокого риска вошли пациенты в возрасте младше 1 года, у которых была определена молекулярная группа не- TYR (SHH или MYC).

Протоколы, применяемые в Российской Федерации для терапии АТРО ЦНС.

Протокол АТРО-2006.

Исторически первым протоколом лечения АТРО в Российской Федерации был протокол АТРО-2006, который был предложен учеными

института Огайо для терапии рабдомиосарком (IRSIII). Хотя не вызывает сомнения различное происхождение этих опухолей, использование такой программы лечения обусловило успех в лечении злокачественных рабдоидных опухолей экстракраниального происхождения. Учитывая высокую агрессивность АТРО по сравнению с рабдомиосаркомой, применяли интенсивный режим протокола IRSIII. Схема протокола АТРО-2006 представлена на рисунке 5.

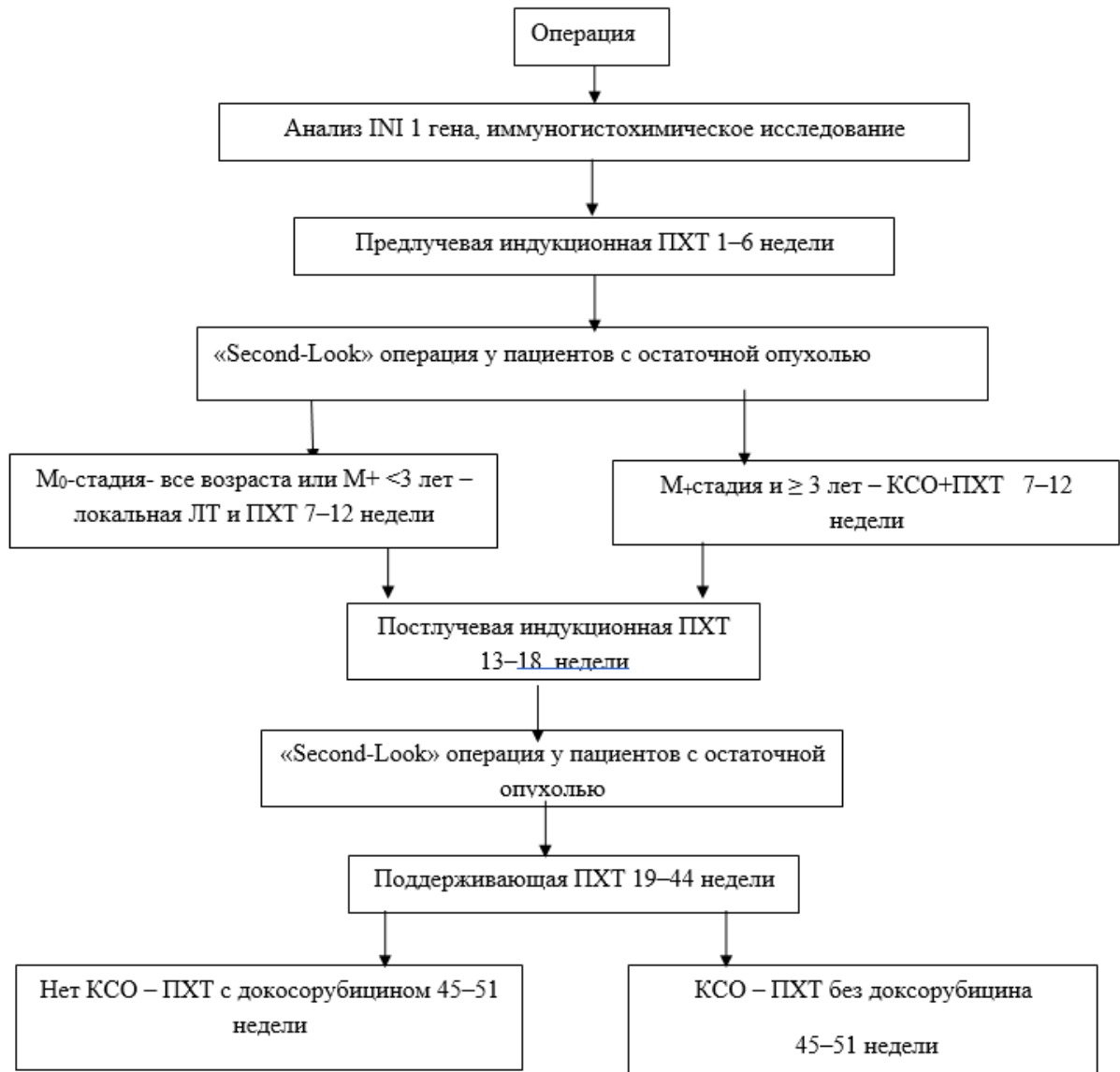


Рисунок 5 — Схема протокола АТРО-2006

Данный протокол включает 6-недельную предлучевую индукционную ПХТ в составе: доксорубицин, дактиномицин, циклофосфамид, цисплатин,

этопозид и винкристин, ЛТ локально у детей младше 3 лет и КСО у детей старше 3 лет с M₊стадией, последующую поддерживающую ПХТ в виде чередующихся циклов VAC/VADC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид/винкристин, дактиномицин, циклофосфамид, доксорубицин) до 52 недель. С целью профилактики и лечения лептоменингеального поражения применяется ИТ/ИВ ХТ с введением триплета - метотрексата, цитарабин и преднизолон. Подробный режим введения и дозы препаратов, применяемых в протоколе АТРО-2006 представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Режим введения и дозы препаратов, применяемых в протоколе АТРО-2006

Недели/препараты	1	2	3	4	5	6
Винкристин 2 мг/м ² в/в струйно	1 день	1 день	1 день	1 день	1 день	1 день
Цисплатин 90 мг/м ² /сутки в/в капельно за 8 часов	1 день			1 день		
Доксорубицин 30 мг/м ² /сутки в/в капельно за 48 часов	2–3 дни			2–3 дни		
Циклофосфамид 300 мг/м ² /сутки в/в капельно за 72 часа	2–4 дни					
Этопозид 100 мг/м ² /сутки в/в капельно за 1 час				1–3 дни		
ИТ/ИВ триплет	1 день	1 день		1 день		
Контрольное обследование перед 7 недель Рассмотрение вопроса о «Second- Look» операции	Проведение ЛТ с параллельной ПХТ с 7 по 12 неделю, объём ЛТ зависит от возраста пациента и распространенности опухолевого процесса. При отсутствии технической возможности проведения параллельной ПХТ, продолжение ПХТ после окончания ЛТ.					
Недели/препараты	7	8	9	10	11	12
Винкристин 2 мг/м ² в/в струйно	1 день	1 день	1 день	1 день	1 день	1 день
Цисплатин 90 мг/м ² /сутки в/в капельно за 8 часов	1 день			1 день		
Циклофосфамид 600 мг/м ² /сутки в/в капельно за 1 час	2 день			2 день		
Этопозид 100 мг/м ² /сутки в/в капельно за 1 час	1–3 дни			1–3 дни		
ИТ/ИВ триплет	1 день					
Недели/препараты	13	14	15	16	17	18
Винкристин 2 мг/м ² в/в струйно	1 день	Пере- рыв	Пере- рыв	1 день	Пере- рыв	Пере- рыв
Циклофосфамид 300 мг/м ² /сутки в/в капельно за 72 часа	1–3 дни			1-3 дни		

<i>Продолжение табл. 6</i>					
Доксорубин 30 мг/м ² /сутки в/в капельно за 48 часов	1-2 дни				
Дактиномицин 0,015 мкг/кг/сутки в/в струйно				1-5 дни	
ИТ/ИВ триплет	1 день				
Контрольное обследование проводится перед 19, 33, 45 неделями					
Недели/препараты	19	23	27	30	МРТ
Дактиномицин в/в струйно	1,2 мг/м ² 1 день	1,2 мг/м ² 1 день		0,015 мг/кг/сутки 1-5 дни	
Темозоламид в/в или перорально, 200 мг/м ² /сутки при локальной ЛТ или 150 мг/м ² /сутки при КСО	1-5 дни	1-5 дни			
Винкристин 2 мг/м ² /в струйно			1 день	1 день	
Доксорубин 30 мг/м ² /сутки в/в капельно за 48 часов			1-2 дни		
Циклофосфамид 300 мг/м ² /сутки в/в капельно за 72 часа			1-3 дни	1-3 дни	
ИТ/ИВ триплет	1 день		1 день		
Недели/перпараты	33	36	39	42	МРТ
Винкристин 2 мг/м ² в/в струйно	1 день	1 день	1 день	1 день	
Доксорубин 30 мг/м ² /сутки в/в капельно за 48 часов	1-2 дни		1-2 дни		
Циклофосфамид 300 мг/м ² /сутки в/в капельно за 72 часа	1-3 дни	1-3 дни	1-3 дни	1-3 дни	
Дактиномицин 0,015 мг/кг/сутки в/в струйно		1-5 день		1-5 день	
Кардиоксан 300мг/м ² /сутки за 30 минут			1-2 дни		
ИТ/ИВ триплет	1 день		1 день		
Недели/препараты	45	48	51	МРТ	
Винкристин 2 мг/м ² в/в струйно	1 день	1 день	1 день		
Доксорубин 30 мг/м ² в/в капельно за 48 часов	1-2 дни		1-2 дни		
Циклофосфамид 300 мг/м ² в/в капельно за 72 часа	1-3 дни	1-3 дни	1-3 дни		
Дактиномицин струйно 0,015 мг/кг/сутки в/в струйно		1-5 день			
Кардиоксан 300 мг/м ² /сут	1- 2дни		1-2 дни		
ИТ/ИВ триплет	1 день		1 день		

Примечание: ИТ/ИВ триплет: Метотрексат 15 мг/м² (максимальная доза 15мг), преднизолон 10 мг/м²(максимальная доза 10 мг), цитарабин 60 мг/м² (максимальная доза 60 мг).

Протокол EU-RHAB

С 2013 в РФ применяется протокол EU-RHAB (Rhabdoid 2007), который был разработан немецкой группой авторов для лечения рабдоидных опухолей почек, мягких тканей и ЦНС. Данный протокол имеет линии терапии с включением ВДХТ с ауто-ТГСК либо без неё и вариации в зависимости от возраста (старше или младше 18 месяцев) (рисунок 6, а, б, в, г). В соответствии с протоколом использование ВДХТ остается на усмотрение лечащего врача в соответствии с техническими возможностями учреждения. В данном протоколе регионарная ХТ включала ИВ/ИТ введение метотрексата однократно перед каждым циклом ПХТ.

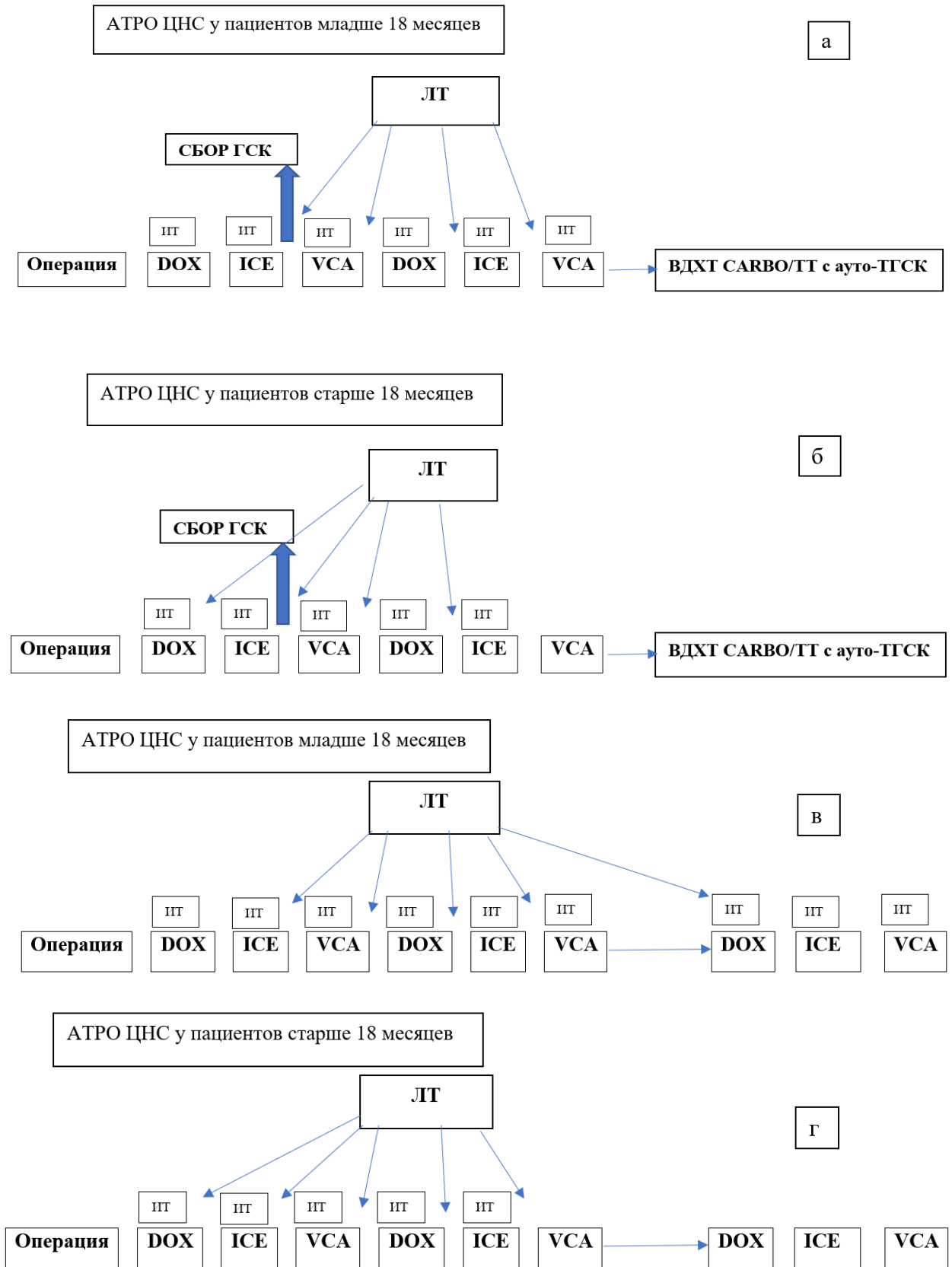


Рисунок 6 — Схема протокола EU-RHAB: с использованием ВДХТ с ауто-ТГСК младше 18 месяцев (а) и старше 18 месяцев (б); без ВДХТ с ауто-ТГСК младше 18 месяцев (в) и и старше 18 месяцев (г)

После резекции опухоли проводится 6 чередующихся циклов ПХТ: DOX (доксорубин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), VCA (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид), с целью профилактики и лечения лептоменингеального поражения проводится интравентрикулярная терапия с использованием метотрексата. Затем проводится либо ВДХТс ауто-ТГСК, либо еще 3 цикла ПХТ (DOX, ICE, VCA). ЛТ в зависимости от возраста ребенка и распространенности опухоли может быть проведена после 1–6 циклов ХТ. Регионарная ХТ проводится только до ЛТ. Подробный режим введения и дозы препаратов, применяемых в протоколе EU-RHAB представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Режим введения и дозы препаратов, применяемых в протоколе EU-RHAB

Таблица 7.1. Цикл DOX: доксорубин.

День	Доксорубин	Интравентрикулярная терапия
1	37.5 мг/м ²	Метотрексат
2	37.5 мг/м ²	Метотрексат
3		Метотрексат
4		Метотрексат
Кумулятивная доза на цикл	75 мг/м ²	доза в зависимости от возраста Разовая доза: <2 лет - 0.5 мг, 2-3 года – 1мг, > 3 лет – 2 мг

Таблица 7.2. ICE: ифосфамид/карбоплатин/этопозид

День	Ифосфамид	Карбоплатин	Этопозид	Интравентрикулярная терапия
1	2000 мг/м ² за 1 ч	500 мг/м ² за 1 ч	100 мг/м ² за 1 ч	Метотрексат
2	2000 мг/м ² за 1 ч		100 мг/м ² за 1 ч	Метотрексат
3	2000 мг/м ² за 1 ч		100 мг/м ² за 1 ч	Метотрексат
4				Метотрексат
Кумулятивная доза на цикл	6000 мг/м ²	500 мг/м ²	300 мг/м ²	доза в зависимости от возраста Разовая доза: < 2 лет - 0.5 мг, 2-3 года – 1мг, > 3 лет – 2 мг

Таблица 7.3.VCA: Винкристин / Циклофосфамид / дактиномицин

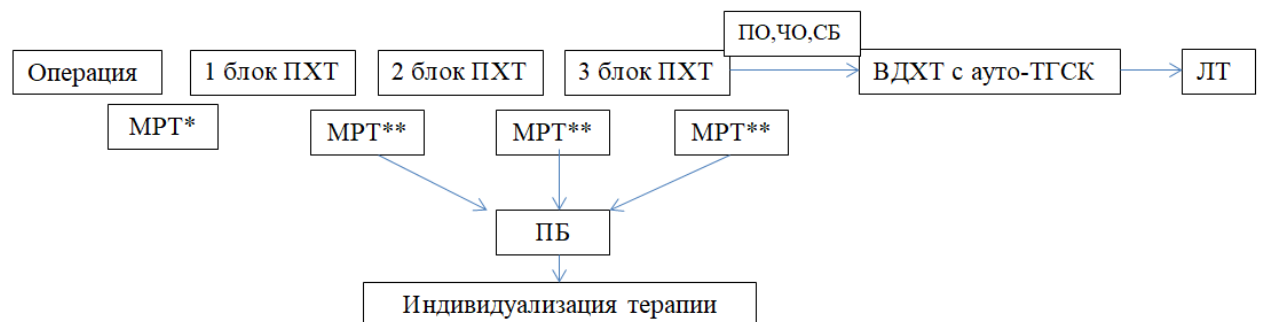
День	Винкристин	Циклофосфамид	Дактиномицин	Интравентрикулярная терапия
1	1.5 мг/м ² макс. 2 мг	1500 мг/м ² за 1 ч	25 мкг/кг	Метотрексат
2			25 мкг/кг	Метотрексат
3				Метотрексат
8	1.5 мг/м ² макс. 2 мг			
Кумулятивная доза на цикл	3.0 мг/м ² макс. 4 мг	1500 мг/м ²	50 мкг/кг	доза в зависимости от возраста Разовая доза: <2 лет - 0.5 мг, 2-3 года – 1мг, > 3 лет – 2 мг

Таблица 7.4. ВДХТ(CARBO/ТТ) в составе карбоплатина/тиотепы

День	Карбоплатин	Тиотепа	СКПК
-6	500 мг/м ² /день	300 мг/м ² за 1 ч	
-5	500 мг/м ² /день	300 мг/м ² за 1 ч	
-4	500 мг/м ² /день	300 мг/м ² за 1 ч	
-3			
0			X
кумулятивная доза на цикл	1500 мг/м ²	900 мг/м ²	

Протокол MUV-ATRT.

Протокол MUV предложен группой исследователей Медицинского Университета Вены [138]. Схема лечения включает 3 блока индукционной ПХТ с ИТ/ИВ введением этопозида, цитарабина, затем ВДХТ с ауто-ТГСК, ЛТ в зависимости от распространения опухоли и возраста пациента проводится после завершения (рисунок 7).



МРТ* - R+ M0 – решение вопроса о проведении «second-look» операции

МРТ** - решение вопроса о проведении «second-look» операции

Рисунок 7 — Схема протокола MUV

Подробный режим введения и дозы препаратов, применяемых в протоколе MUV, представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Режим введения и дозы препаратов, применяемых в протоколе MUV

Таблица 8.1. Блок 1	
Неделя 0	День 1,2 — Доксорубин 30мг/м ² (24-ч), 2 последовательных дня
Неделя 1	День 8 - Этопозид интравентрикулярно * 5 дней до 1 года - 0,25мг, после 1 года - 0,5мг
Неделя 2	День 15 -Винкристин 1,5мг/м ² *1; Циклофосфамид 800мг/м ² /за 1 час*3 дня
Неделя 3	День 22 - Цитарабин интравентрикулярно – 1, 4, 8, 11 дни (16мг <1 года, 20мг >1 года и <2х лет, 26мг >2х лет и <3х лет, 30мг >3х лет) + Дексаметазон 0,15мг/кг/сут в 2 введения * 3-5 дней
Неделя 4	День 29 — Ифосфамид 1500мг/м ² /сут (3-ч) *5 дней; Цисплатин 20мг/м ² /сут (1ч) *5 дней; Этопозид 100мг/м ² /сут (1 – 4-ч) *3 дня
Неделя 5	День 36 — Этопозид интравентрикулярно * 5 дней, до года — 0,25мг, после года — 0,5мг
Неделя 6	Перерыв
Неделя 7	День 50 — Винкристин 1,5мг/м ² *1день; Метотрексат 5гр/м ² /сут (24-ч) + кальция фолинат
Неделя 8	День 57 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Метотрексат 5гр/м ² /сут (24-ч) + кальция фолинат
Оценка ответа — МРТ головного + спинного мозга с КУ	
Таблица 8.2 Блок 2	
Неделя 9	День 1,2 — Доксорубин 30мг/м ² (24-ч) День 1, 4, 8, 11 - Цитарабин интравентрикулярно (16мг <1 года, 20мг >1 года и <2х лет, 26мг >2х лет и <3х лет, 30мг >3х лет) + Дексаметазон 0,15мг/кг/сут в 2 введения * 3-5 дней
Неделя 10	Перерыв
Неделя 11	День 15 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Циклофосфамид 800мг/м ² /за 1 час*3 дня День 15 — Этопозид интравентрикулярно * 5 дней, до года — 0,25мг, после года — 0,5мг
Недели 12-13	Г- КСФ 10 мкг/кг ежедневно; Аферез ПСК
Неделя 13	День 29 — Ифосфамид 1500мг/м ² /сут (3 часа) *5 дней; Цисплатин 20мг/м ² /сут (1- часовая инфузия) *5 дней; Этопозид 100мг/м ² (1-4 –часа) *3 дня День 29, 32, 36, 39 - Цитарабин интравентрикулярно (16мг <1 года, 20мг >1 года и <2х лет, 26мг >2х лет и <3х лет, 30мг >3х лет) + Дексаметазон 0,15мг/кг/сут в 2 введения * 3-5 дней
Неделя 14	Перерыв
Неделя 15	День 43— Этопозид интравентрикулярно * 5 дней, до года — 0,25мг, после года — 0,5мг
Неделя 16	День 50 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Метотрексат 5гр/м ² /сут (24-ч) + кальция фолинат

<i>Продолжение табл. 8</i>	
Неделя 17	День 57 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Метотрексат 5гр/м ² /сут (24-ч) + кальция фолинат
Оценка ответа — МРТ головного + спинного мозга с КУ	
Таблица 8.3 Блок 3	
Неделя 18	День 1,2 — Доксорубин 30мг/м ² (24-ч), 2 последовательных дня День 1, 4, 8, 11 – Цитарабин интравентрикулярно (16мг <1 года, 20мг >1 года и <2х лет, 26мг >2х лет и <3х лет, 30мг >3х лет) + Дексаметазон 0,15мг/кг/сут в 2 введения * 3-5 дней
Неделя 19	Перерыв
Неделя 20	День 15 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Циклофосфамид 800мг/м ² /за 1 час*3 + Месна День 15— Этопозид интравентрикулярно * 5 дней, до года — 0,25мг, после года — 0,5мг
Неделя 21	Перерыв
Неделя 22	День 29 — Ифосфамид 1500мг/м ² /сут (3-ч)*5 дней; Цисплатин 20мг/м ² /сут (1- часовая инфузия)*5 дней; Этопозид 100мг/м ² /сут (1-4-х часовая инфузия)*3 дня День 29, 32, 36, 39 – Цитарабин интравентрикулярно (16мг<1 года, 20мг >1 года и <2х лет, 26мг >2х лет и <3х лет, 30мг >3х лет) + Дексаметазон 0,15мг/кг/сут в 2 введения * 3-5 дней
Неделя 23	Перерыв
Неделя 24	День 43— Этопозид интравентрикулярно * 5 дней, до года — 0,25мг, после года — 0,5мг
Неделя 25	День 50 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Метотрексат 5гр/м ² /сут (24-ч) + кальция фолинат
Неделя 26	День 57 — Винкристин 1,5мг/м ² *1; Метотрексат 5гр/м ² /сут (24-ч) + кальция фолинат
Неделя 27	Перерыв
Неделя 28-29	День 64— Этопозид интравентрикулярно * 5 дней, до года — 0,25мг, после года — 0,5мг
Неделя 30	День 78 – ВДХТ : Тиотепа 300мг/м ² /сут (2-часовая инфузия) (дни -6 -4) Карбоплатин 500мг/ м ² /сут (24 часа) (дни -6 -4) Этопозид 250мг/м ² /сут (1-часовая инфузия) (дни -6 -4) аутоТГСК — день 0, Г-КСФ — день +5 (5мкг/кг/сут)
Неделя 37-43	ЛТ
Оценка ответа — МРТ головного + спинного мозга с КУ	

В нашем исследовании большинству пациентов (n=81, 52,3%) проведено химиолучевое лечение по протоколу АТРО-2006, 27 (17,4%) пациентам - EU-RHAB, 19 (12,3%) пациентам - MUV-ATRT, у 28 (18,1%) пациентов проводилась терапия по другим протоколам, в том числе по протоколу CWS, like-NIT-2000 (NIT-SKK), COG ACNS 0333 и индивидуальным схемам терапии (рисунок 8).

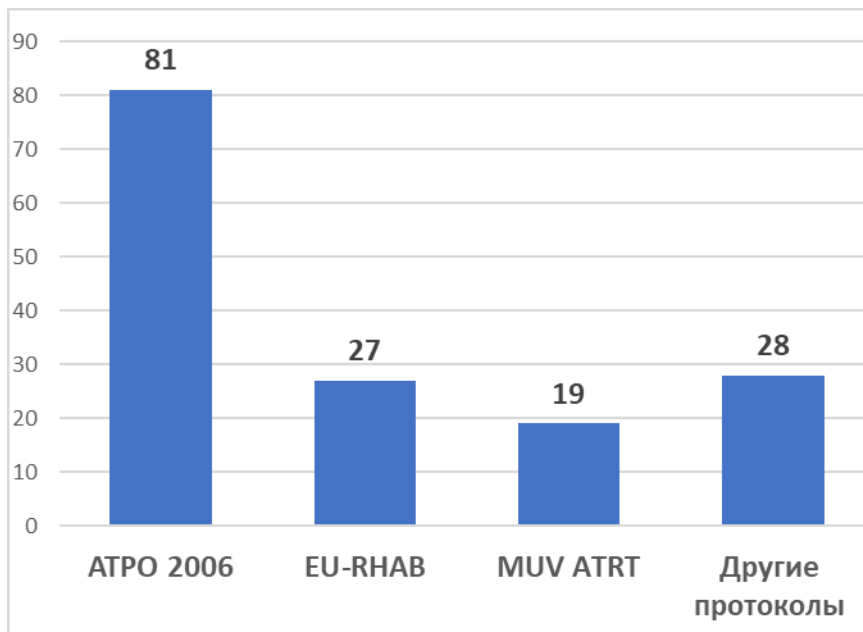


Рисунок 8 — Распределение пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от протокола терапии

В нашем исследовании ЛТ проведена 100 пациентам: локальная ЛТ - 80 больным (51,6%), КСО - 20 (12,9%).

ЛТ пациентам с АТРО ЦНС выполнена согласно рекомендуемым дозо-волюмометрическими параметрами в соответствии с протоколами исследования (АТРО-2006, EU-RHAB, MUV-ATRT). С учетом возраста пациентов младше 3 лет, а также при проведении КСО предпочтение отдавалось проведению протонной ЛТ, но в силу технических возможностей было выполнено только у 16 пациентов.

Дозирование:

1. Стадия M_0 : локальная ЛТ, СОД = 54,0Гр не зависимо от возраста; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

3. Метастатическая стадия (M_1 - M_3), дети ≥ 18 мес – 3 лет.

3.1. В случае достижения полного ответа на фоне ХТ пациентам в возрасте до 3-х лет проводили ЛТ в объеме:

- Локальная ЛТ, СОД = 54,6Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- Буст на интракраниальные метастазы: СОД = 49,2Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- Буст на спинальные метастазы: СОД = 49,2Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- В случае диффузного спинального метастазирования суммарная доза краниоспинального облучения не должна превышать 35,2Гр.

3.2. При отсутствии полного ответа (ЧО, СБ):

- КСО, СОД = 24,0Гр; доза в 1 фракции — 1,6Гр * 5 дней в неделю.

- Локальная ЛТ, СОД = 54,6Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- Буст на интракраниальные метастазы: СОД = 49,2Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- Буст на спинальные метастазы: СОД = 49,2Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- В случае диффузного спинального метастазирования суммарная доза не должна превышать 35,2Гр.

4. Метастатическая стадия (M₁-M₃), дети ≥3 лет.

- КСО, СОД = 35,2Гр; доза в 1 фракции — 1,6Гр * 5 дней в неделю.

- Локальная ЛТ, СОД = 55Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- Буст на интракраниальные метастазы: СОД = 49,2Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

- Буст на спинальные метастазы: СОД = 49,2Гр; доза в 1 фракции — 1,8Гр * 5 дней в неделю.

ИТ/ИВ введение химиопрепаратов проводили в большинстве случаев (n=122): введение метотрексата, цитарабина, преднизолона – 96 (78,7%) пациентам, метотрексата – 9 (7,4%) пациентам, цитарабина, этопозида - 17 (13,9%) пациентам.

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК проведена 30 пациентам (19,4%) (рисунок 9).

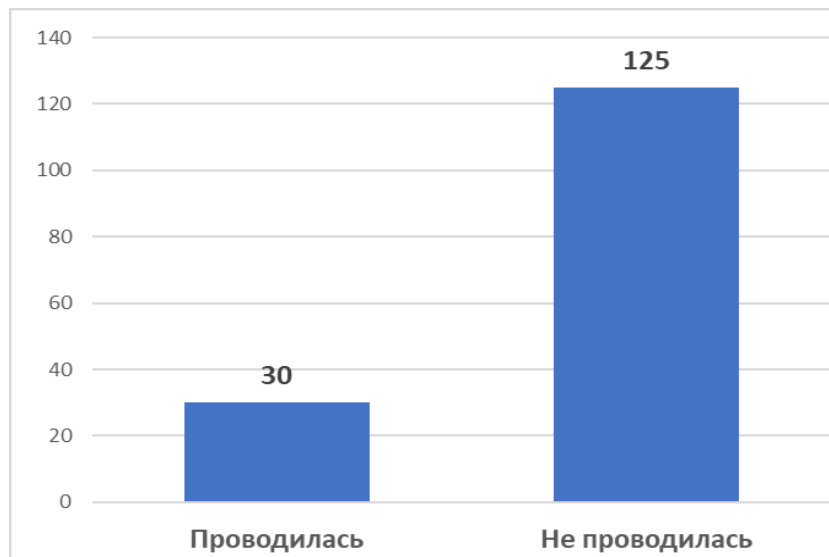


Рисунок 9 — Распределение пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ВДХТ с ауто-ТГСК

2.3 Характеристика пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК

Ввиду достоверного влияния ВДХТ с ауто-ТГСК ($n=30$) на ВВП пациентов с АТРО ЦНС нами выполнен анализ факторов, влияющих на эффективность данного метода лечения.

Критерии для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС:

1. Достижение ответа на фоне стандартной терапии (ПО, ЧО). Химиочувствительность, то есть уменьшение размеров остаточной опухоли после индукционной ПХТ на 50% и более.

2. Присутствие одного или нескольких неблагоприятных факторов риска: младший возраст пациентов и наличие метастазов/остаточной опухоли, в связи с противопоказанием для проведения ЛТ.

3. У пациентов с M_0 -стадией заболевания при проведении терапии по протоколу с данной опцией лечения (EU-RHAB, MUV-ATRT).

Критерии исключения:

1. Прогрессирование заболевания во время или после стандартной ПХТ.

2. Отсутствие достаточного количества гемопоэтических стволовых клеток для проведения аутологичной трансплантации.

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК была проведена 30 пациентам с АТРО ЦНС из различных регионов Российской Федерации в возрасте от 0 до 18 лет на момент постановки диагноза при медиане 19,5 месяцев (таблица 9).

Таблица 9 - Характеристика пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК

Показатель	Значение показателя	
	Абс.	%
Пол (n=30)		
Мужской	21	70%
Женский	9	30%
Возраст на момент постановки диагноза (n=30)		
Младше 12 месяцев	11	36,6%
Старше 12 месяцев	19	63,4%
Разброс (min-max), месяцы	1-64	
Медиана, месяцы	19,5 [9; 27]	
Локализация первичного опухолевого очага (n=30)		
Инфратенториальная	17	56,7%
Супратенториальная	13	43,3%
Стадия заболевания (n=30)		
M0	12	40,0%
M+	16	53,3%
Mx	2	6,7%
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=30)		
Тотальная резекция	8	26,7%
Субтотальная резекция	9	30,0%
Частичная резекция	11	36,6%
Биопсия	2	6,7%
Протокол ХТ (n=30)		
EU-RHAB	12	40,0%
MUV-ATRT	11	36,7%
Индивидуальные схемы терапии	7	23,3%
Проведение ЛТ (n=30)		
Локальная ЛТ	18	60%
КСО	6	20%
ЛТ не проводилась	6	20%
ИТ/ИБ ХТ (n=30)		
Проводилось	22	73,3%
Не проводилось	8	26,7%

<i>Продолжение табл. 9</i>		
Эффект лечения на момент ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30)		
ПО	12	40%
ЧО	8	26,7%
СБ	10	33,3%
Источник ГСК (n=30)		
СКПК	27	90%
СКПК+КМ	3	10%

В зависимости от возраста пациенты с АТРО, получившие ВДХТ с ауто-ТГСК, распределялись следующим образом: детей младше 12 месяцев было 11 (36,6%), старше 12 месяцев – 19 (63,4%). В соотношении по полу мальчики значительно преобладали над девочками: 21 (70%) и 9 (30%) соответственно. Опухоль у 17 пациентов (56,7%) локализовалась инфратенториально, у 13 (43,3%) – супратенториально. По объёму проведенного хирургического вмешательства пациенты распределялись следующим образом: тотальное удаление первичного опухолевого очага – у 8 (26,7%) пациентов, субтотальное – у 9 (30,0%), частичное удаление – у 11 (36,6%) пациентов, биопсия – у 2 (6,7%). В анализируемой группе преобладали больные с M₊ стадией заболевания – 16 пациентов (53,3%), у 12 (40,0%) выявлена M₀-стадия, у 2 (6,7%) - стадия заболевания не уточнена (M_x). Всем пациентам после удаления первичного опухолевого очага проведено следующее лечение: 12 пациентов (40,0%) - по протоколу EURNAB, 11 (36,7%) - по протоколу MUV-ATRT, у 7 (23,3%) больных выполняли индивидуальные схемы терапии. До этапа ВДХТ с ауто-ТГСК пациентам с АТРО ЛТ не проводилась. ЛТ проведена 24 пациентам (80%) после ВДХТ с ауто-ТГСК: локальная ЛТ - 18 пациентам (60%), КСО - 6 (20%), у 6 (20%) ЛТ не применялась. ИТ/ИВ введение химиопрепаратов использовалось в большинстве случаев (n=22, 73,3%).

Непосредственная эффективность различных методов лечения перед проведением этапа ВДХТ была оценена по стандартным критериям:

1. полный ответ (ПО) – отсутствие опухоли по данным КТ/МРТ,

2. частичный ответ (ЧО) – большее, чем на 50% уменьшение размера опухоли по данным КТ/МРТ,

3. стабилизация болезни (СБ) – меньшее, чем на 50% уменьшение размера опухоли по данным КТ/МРТ,

4. прогрессирование болезни (ПБ) – большее, чем на 25% увеличение размеров.

В данной когорте пациентов ПО был зарегистрирован у 12 пациентов (40%), СБ – у 10 (33,3%), ЧО – у 8 (26,7%) (рисунок 10).

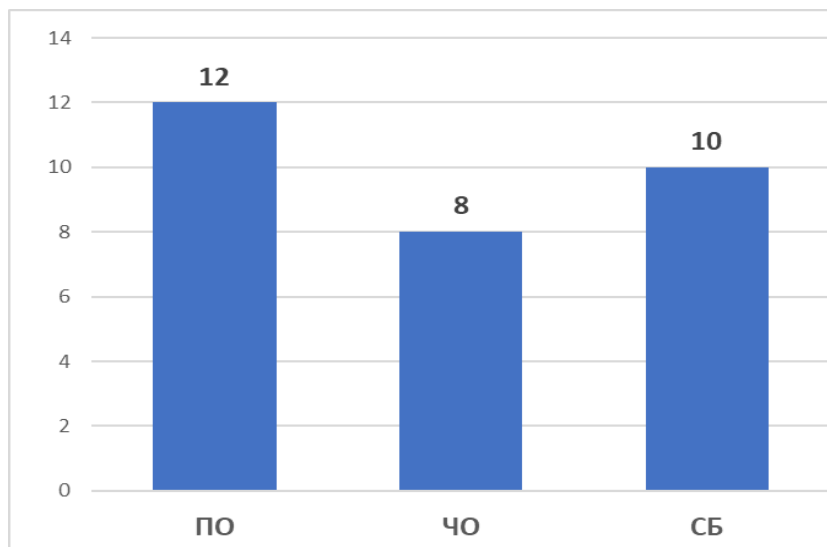


Рисунок 10 — Распределение пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от ответа на проведенное лечение

2.4 Методы получения и источники трансплантата

Перед проведением ауто-ТГСК у всех пациентов была проведена мобилизация с последующим сбором аутологичных стволовых клеток периферической крови и в ряде случаев костный мозг. В качестве источника трансплантата в 90% (n=27) случаев были использованы СКПК, у 10% (n=3) больных применяли комбинацию СКПК+КМ (рисунок 11).

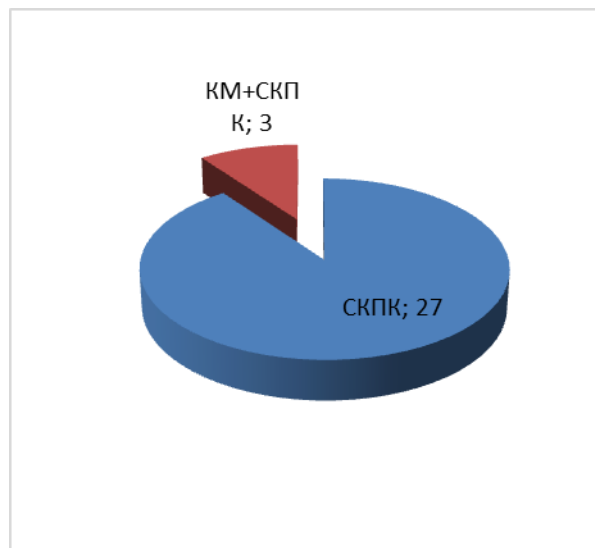


Рисунок 11 — Распределение пациентов в зависимости от заготовленных источников ГСК для ауто-ТГСК

Подготовка пациента перед аферезом СКПК включала стимуляцию кроветворения с помощью ростовых факторов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ) в дозе 10 мкг/кг/день в 2 введения в течение 5 дней. На четвертый день оценивалось количество CD 34+ клеток в периферической крови методом проточной цитометрии. Получение СКПК осуществлялось на 5-й день после утреннего введения Г-КСФ за 2 часа до начала процедуры автоматического лейкофереза с использованием клеточных фракционаторов с постоянным током крови: COBE SPECTRA (Caridian BCT). Аферез СКПК проводили в один или два последовательных дня, в зависимости от количественных характеристик продукта афереза, полученного после первого сеанса. Эксфузия костномозговой взвеси выполнялась по стандартной методике, множественными пункциями задне-верхних остей и гребней подвздошных костей в условиях хирургической операционной под общим эндотрахеальным наркозом. Миелоэксфузию костного мозга проводили без предварительного праймирования ГСК. Относительное содержание CD34+ клеток в концентрате определяли методом проточной цитофлуориметрии. Количество стволовых клеток, заготовленных за процедуру афереза или миелоэксфузии, варьировало от $1,6 \times 10^6$ /кг/курс до $17,2 \times 10^6$ /кг/курс (медиана $5,18 \times 10^6$ /кг).

2.5 Режимы высокодозной полихимиотерапии

Схема кондиционирования при однократной ауто-ТГСК наиболее часто включала следующие препараты: тиотепа 300мг/м², карбоплатин 500мг/м², этопозид 250мг/м² в дни -6, -5, -4 – у 13 пациентов (43,3%) (таблица 10).

Таблица 10 — Режимы кондиционирования при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС

Наименование препаратов	Способ введения	Суммарные дозы препаратов (мг/м ²)	Абсолютное число пациентов (%)
Однократная ВДХТ			
Карбоплатин	внутривенно	1500	13 (43,3%)
Этопозид	внутривенно	750	
Тиотепа	внутривенно	900	
Карбоплатин	внутривенно	1500	8 (26,7%)
Тиотепа	внутривенно	900	
Тандемная ВДХТ			
<u>1. ВДХТ</u>			7 (23,3%)
Карбоплатин	внутривенно	2000	
Этопозид	внутривенно	1000	
<u>2. ВДХТ</u>			
Тиотепа	внутривенно	900	
Циклофосфамид	внутривенно	4500	
<u>2 цикла ВДХТ в составе:</u>			2 (6,7%)
Карбоплатин	внутривенно	1020	
Тиотепа	внутривенно	600	

У 8 пациентов (26,7%) использовали режим кондиционирования по схеме карбоплатин 500 мг/м² и тиотепа 300мг/м² в дни -6, -5, -4. У 7 детей с АТРО ЦНС проводили тандемную трансплантацию с использованием в режиме кондиционирования комбинации карбоплатин 500 мг/м² и этопозид 250 мг/м² в дни -8, -7, -6, -5 в первую ВДХТ; и тиотепа 300 мг/м² с циклофосфамидом 1500 мг/м² в дни -4, -3, -2 во вторую. У 2 пациентов (6,7%) в кондиционировании использована комбинация карбоплатина 510 мг/м² и тиотепы 300 мг/м² в дни -4, -3 при выполнении обоих тандемных трансплантаций. Интервал между первой и второй ВДХТ составлял 4–6

недель. Расчет химиопрепаратов проводился с учетом уровня клубочковой фильтрации почек, сердечного выброса и аудиометрии до начала режима кондиционирования.

Общее количество ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС составило 39. Большинству пациентов проведена однократная ауто-ТГСК – 21 (70%), тандемная ауто-ТГСК выполнена у 9 (30%) пациентов (рисунок 12).

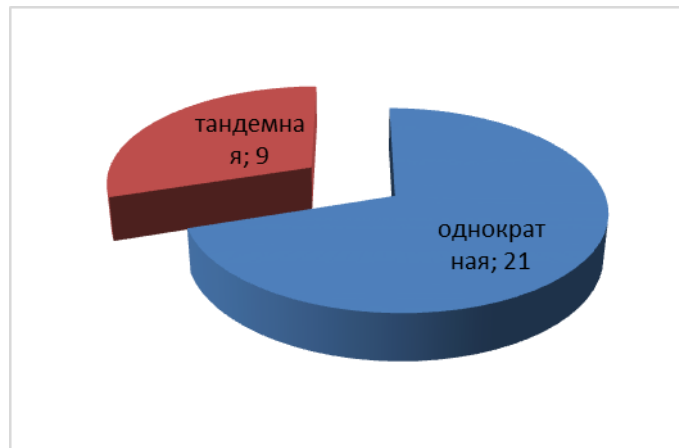


Рисунок 12 — Распределение пациентов по виду выполненной ауто-ТГСК

2.6 Критерии восстановления лейкопоза

После завершения режима кондиционирования всем пациентам в день 0 проводилась реинфузия аутологичных стволовых клеток, заготовленных ранее. В дальнейшем до восстановления нормального кроветворения пациенты получали стандартную сопроводительную терапию. С момента ауто-ТГСК велся ежедневный мониторинг показателей периферической крови с лейкоцитарной формулой. Днем приживления трансплантата считалось достижение уровня нейтрофилов $>0,5 \times 10^9$ /л.

Критериями восстановления кроветворения служили положения о приживлении трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, принятые EBMT (European Bone Marrow Transplantation Group) и CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Research).

Восстановлением кроветворения является:

1. сохранение в периферической крови абсолютного числа гранулоцитов $0,5 \times 10^9$ /л на протяжении трех последовательных дней при

условии отсутствия стимуляции кроветворения с помощью ростковых факторов;

2. абсолютного числа лейкоцитов $1,0 \times 10^9$ /л и более на протяжении трех последующих дней;

3. сохранение абсолютного числа тромбоцитов $20,0 \times 10^9$ /л и более на протяжении трех последующих дней при отсутствии заместительных трансфузий гемокомпонентов.

2.7 Критерии токсичности химиотерапии

Оценка токсичности проводимой ХТ осуществлялась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017(v.5.0: Nov 27, 2017) и объективным показателям по различным органам и системам (таблица 11).

Таблица 11 — Критерии токсичности по CTCAE v.5.0

Гематологическая токсичность				
Степень	1	2	3	4
Анемия	>100 г/л	80 – 100 г/л	< 80 г/л	Жизне- угрожающее состояние
Лейкопения	$4-3 \times 10^9$ /л	$3-2 \times 10^9$ /л	$2-1 \times 10^9$ /л	$<1 \times 10^9$ /л
Нейтропения	$<1,5 \times 10^9$ /л	$1,5-1 \times 10^9$ /л	$1-0,5 \times 10^9$ /л	$<0,5 \times 10^9$ /л
Тромбоцитопения	$< 75 \times 10^9$ /л	$75-50 \times 10^9$ /л	$50-25 \times 10^9$ /л	$<25 \times 10^9$ /л
Ототоксичность				
Степень	1	2	3	4
Снижение слуха	Бессимптом- ное снижение слуха, выявляемое только по данным аудиометрии	Шум в ушах, слабая тугоухость	Выраженная тугоухость, требующая коррекции слуховым аппаратом	Необрати- мая глухота, требующая коррекции слуховым аппаратом

Продолжение табл. 11				
Показатели аудиометрии	<15 Дб при <2000 Гц Смещение порога >20 Дб при 8000 Гц	15-30Дб при <2000 Гц Смещение порога >20 Дб при 4000 Гц	30-60 Дб при <2000Гц Смещение порога >20 Дб при 3000 Гц	>60 Дб при <2000 Гц
Нейротоксичность				
Степень	1	2	3	4
Центральная	Слабость	Сонливость <50% суток, дезориентация	Сонливость >50% суток, выраженная дезориентация галлюцинации	Судороги, кома
Периферическая	Парестезии	Выраженные парестезии, мышечная слабость	Параличи	Парезы
Инфекции				
Степень	1	2	3	4
Инфекции	Бессимптомное течение, требующее только наблюдения	Умеренные проявления без выделенного возбудителя, пероральная антибактериальная терапия	Выраженные проявления, выявлен возбудитель, внутривенная антибактериальная терапия	Угрожающий жизни сепсис, нестабильность гемодинамики
Температура	37-38 ⁰ С	38-40 ⁰ С	>40 ⁰ С в течение <24ч	>40 ⁰ С в течение >24ч
Нефротоксичность				
Степень	1	2	3	4
Креатинин	< 1,5 x N	1,5-3 x N	3-6 x N	> 6 x N Показания к диализу

<i>Продолжение табл. 11</i>				
Протеинурия	< 1 г/л/сут	1-3 г/л/сут	>3 г/л/сут	Нефротический синдром
Гематурия	Микрогематурия	Макрогематурия без сгустков	Макрогематурия со сгустками	Требуется гемотрансфузия
Клиренс креатинина	60-90	30-90	15-30	< 15 Показания к диализу
Тошнота/рвота				
Степень	1	2	3	4
Тошнота	Снижение аппетита	Снижение поступления пищи без выраженного уменьшения веса	Выраженное снижение количества потребляемой пищи, зондовое питание, парентеральное питание	
Рвота (за 24 часа)	1-2	3-5	6-10, зондовое питание, парентеральное питание	> 10, жизнеугрожающее состояние
Желудочно-кишечный тракт				
Степень	1	2	3	4
Мукозит	Безболезненные эрозии, эритема	Контролируемая боль, эрозии, эритема, модификация диеты	Выраженный болевой синдром, эритема, изъязвления, модификация диеты	Выраженный болевой синдром, кровоточащие язвы, полное парентеральное питание

<i>Продолжение табл. 11</i>				
Диаррея (за 24 часа)	2-3	4-6	7-9	> 10, жизнеугрожающее состояние
Кожа				
Степень	1	2	3	4
Кожа	Эритема	Сухость, зуд, шелушение, вакулит	Десквамация, изъязвления	Дерматит, эпидермолиз
Печеночная токсичность				
Степень	1	2	3	4
Билирубин	< 2,5 x N	2,5-5 x N	5-10 x N	> 10 x N
Трансаминазы (АЛТ\АСТ)	< 2,5 x N	2,5-5 x N	5-20 x N	> 20 x N
Легочная токсичность				
Степень	1	2	3	4
Диспноэ	Одышка при выраженной физической нагрузке	Одышка при стандартной физической нагрузке	Одышка в покое	Жизне- угрожающее состояние
Кардиотоксичность				
Степень	1	2	3	4
Кардиомиопатия	Кардио- миопатия	Кардио- миопатия	Кардио- миопатия	Кардио- миопатия
Фракция выброса левого желудочка	26-30 %	21-25 %	16-20 %	< 16%

2.8 Статистическая обработка результатов исследования.

Минимальный объем выборки при уровне значимости 10% для сохранения статистической мощности в 80% составляет 96 участник. Выборка в 155 пациентов является достаточной для того, чтобы выявить статистически значимые различия.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.), стандартного пакета статистических программ IBM SPSS Statistics ver. 15.0. Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Scipy и Lifelines (к.с.н Щепкина Е. В.) [3, 4, 5, 9]. Обработка и представление результатов ТГСК было выполнено согласно общепринятым правилам и международным рекомендациям [76]. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка [133]. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]) и размах вариации (min-max). Для сравнения несвязанных выборок в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни [100]. Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана-Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критериев Log Rank [80]. Многофакторный анализ выживаемости проводился на основе построения регрессионной модели Кокса (Cox regression) – модель зависимости функции риска от независимых переменных-факторов [45]. Методом регрессионного оценивания был выбран Backward (Пошаговое исключение). Метод Backward стартует с максимального набора предикторов. Затем на каждом шаге из модели исключается наименее полезный из предикторов. Процедура останавливается, когда из модели больше нечего удалять, остались только хорошо объясняющие функцию риска независимые переменные [2, 17]. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Пациенты, живущие на момент анализа данных, цензурированы 01.05.2021 г. При расчете ОВ учитывалось время от момента операции до даты смерти от любой причины для умерших больных и до даты окончания наблюдения для живых. При расчете ВБП учитывалось время от даты операции до даты неблагоприятного события (смерть, рецидив, прогрессирование болезни) для пациентов, у которых это событие произошло, либо до даты окончания наблюдения для пациентов, у которых неблагоприятное событие не произошло.

ГЛАВА 3

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТРО ЦНС И
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ**3.1 Эффективность комплексной терапии у пациентов с АТРО
ЦНС**

В исследование включено 155 пациентов с АТРО ЦНС, которым проведено комплексное лечение по различным программам терапии: 81 пациенту - по протоколу АТРО-2006, 27 – по протоколу EU-RHAB, 19 – по протоколу MUV-ATRT, 28 – по другим.

При этом группы пациентов, включенных в тот или иной протокол лечения, были достаточно гетерогенны. Частота выявления детей младше 12 месяцев варьировала от 10,7% до 47,3% в зависимости от терапевтической группы ($p=0,043$). Пациенты с супратенториальной локализацией первичного опухолевого очага преобладали в группах «АТРО-2006» и «EU-RHAB» (55,5% и 48,1% соответственно), а с инфратенториальной локализацией - в группах «Другие протоколы» и «MUV-ATRT» (67,8% и 63,1% соответственно), $p=0,014$. Подтвержденное метастатическое поражение наиболее часто выявлялось в группах «MUV-ATRT», «EU-RHAB» и «Другие протоколы» в сравнении с группой «АТРО-2006», $p < 0,001$. В соответствии с программами лечения количество пациентов, которым проведена ЛТ, варьировало от 59,3% до 67,9%, ИТ\ИВ ХТ – от 40,7% до 100%, ВДХТ с ауто-ТГСК – от 0% до 57,8% (таблица 12).

Анализ оценки эффективности комплексной терапии проведен у всех 155 пациентов. На момент проведения анализа 01.05.2021 живы 72 (46,5%), умерли 83 (53,5%) больных, из них 76 (91,6%) вследствие ПБ и 7 (8,4%) пациентов от осложнений ПХТ.

Таблица 12 - Клинические, терапевтические характеристики групп пациентов, молекулярно-биологические характеристики опухоли в зависимости от программ терапии

Показатель	АТРО-2006	EU-RHAB	MUV-ATRT	Другие протоколы	p	Всего пациентов
Пол (n=155)						
Мужской	42	18	13	12	0,183	85
Женский	39	9	6	16		70
Возраст на момент постановки диагноза (n=155)						
Младше 12 месяцев	29	7	9	3	0,043	48
Старше 12 месяцев	52	20	10	25		107
Локализация первичного опухолевого очага (n=155)						
Инфратенториальная	35	11	12	19	0,014	77
Супратенториальная	45	13	7	9		74
Спинной мозг	1	3	0	0		4
Стадия заболевания (n=155)						
M ₀	54	9	5	16	<0,001	84
M+стадия (M ₁ , M ₂ , M ₃)	18	8	14	10		50
M _x	9	10	0	2		21
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=155)						
Тотальная резекция	26	7	4	9	0,063	46
Субтотальная резекция	30	3	5	10		48
Частичная резекция	21	14	10	9		54
Биопсия	4	3	0	0		7
Проведение ЛТ (n=155)						
Локальная ЛТ	48	15	9	8	0,075	80
КСО	7	2	3	8		20
ЛТ не проводилась	26	10	7	12		55
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=155)						
Проводилась	77	11	19	15	<0,001	122
Не проводилась	4	16	0	13		33
Проведение ВДХТ (n=155)						
Проводилась	0	12	11	7	<0,001	30
Не проводилась	81	15	8	21		125
Молекулярная группа (n=57)						
TYR	17	0	2	3	0,248	22
MYS	4	1	0	4		9
SHH	13	3	2	8		26
Структура событий						
Продолженный рост	30	17	8	16	0,794	71
Рецидив	14	3	2	5		24
Фатальные септические осложнения	4	1	1	0		6
Фатальные неинфекционные осложнения	1	0	0	0		1

Стоит отметить, что среди пациентов, находящихся в ремиссии, у одной пациентки выявлена вторичная опухоль – глиобластома (через 84 месяца после окончания терапии), у другой – острый лимфобластный лейкоз (через 42 месяца от окончания терапии). Пациентка с вторичной глиобластомой погибла от ПБ, пациентка с острым лейкозом в настоящее время в ремиссии. Период наблюдения за пациентами составил от 2 до 183 месяцев от момента постановки диагноза (медиана 21 месяц). ПБ на различных этапах терапии отмечено у 95 пациентов (61,3%), из них 17 детей живы на момент проведения анализа, у 8 из которых в настоящий момент достигнут полный ответ после повторно проведенного лечения. Среди всех пациентов, у которых выявлялось ПБ, у 3 отмечено развитие экстракраниальных метастазов: у одной пациентки выявлены множественные шунт-ассоциированные имплантационные метастазы по брюшине, метастазы в сальник, лимфатические узлы брюшной и грудной полостей; у второго пациента – метастазы в лимфатические узлы, подкожную жировую клетчатку, забрюшинное пространство; у третьего – в лимфатические узлы, подкожную жировую клетчатку, мышцы и кости скелета, поджелудочную железу. Следовательно, частота развития экстракраниальных метастазов при ПБ составила 3%.

С помощью статистического анализа всей группы (n=155) было установлено, что 1-летняя ВП составила 0,59 [0,5; 0,66], 2-летняя - 0,35 [0,27; 0,43], 5-летняя - 0,33 [0,26; 0,41]. Медиана ВП – 16,0 месяцев [13,0; 20,0] (1–135) (рисунок 13).



Рисунок 13 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС для всей группы (n=155)

Следует отметить, что большинство рецидивов у больных с АТРО ЦНС диагностировано в течение 24 месяцев после постановки диагноза.

1-летняя ОВ составила 0,79 [0,72; 0,85], 2-летняя 0,58 [0,5; 0,66], 5-летняя 0,41 [0,32; 0,49]. Медиана ОВ – 29,0 месяцев [24,0; 47,0] (1–135) (рисунок 14).

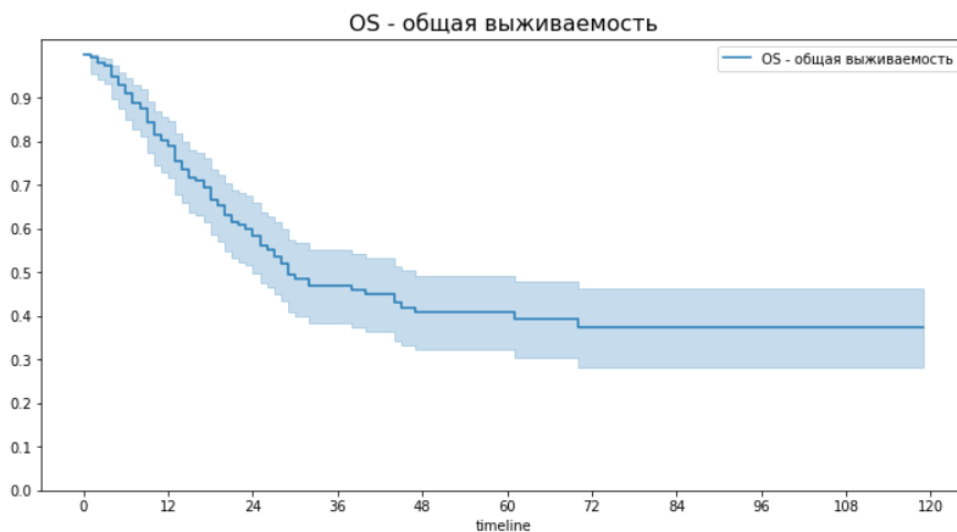


Рисунок 14 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС для всей группы пациентов (n=155)

С целью улучшения показателей выживаемости и оптимизации программ лечения были проанализированы результаты терапии пациентов с АТРО в зависимости от следующих факторов: возраста и пола пациентов, первичной локализации и распространённости опухоли, применения

различных методов лечения (радикальности оперативного удаления первичного опухолевого очага, программы терапии, регионарной ХТ, ЛТ, проведения ВДХТ с ауто-ТГСК), молекулярно-биологической группы опухоли (таблица 13).

Таблица 13 - Выживаемость пациентов с АТРО ЦНС (n=155) в зависимости от различных прогностических факторов

Факторы	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			Общая выживаемость (ОВ)		
	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p
Пол Мужской (n=85) Женский (n=70)	0,28 [0,18; 0,39] 0,39 [0,27; 0,51]	15,0 [11,0; 19,0] 18,0 [10,0; -]	0,3409	0,34 [0,23; 0,46] 0,49 [0,35; 0,6]	44,0 [19,0; -] 45,0 [29,0; -]	0,0626
Возраст Младше 12 месяцев (n=48) Старше 12 месяцев (n=107)	0,24 [0,13; 0,38] 0,38 [0,28; 0,47]	13,0 [8,0; 23,0] 20,0 [16,0; 24,0]	0,0029	0,25 [0,12; 0,41] 0,48 [0,37; 0,58]	15,0 [10,0; 21,0] 44,0 [29,0; -]	<0,001
Возраст 2 Младше 12 месяцев (n=48) 13–24 месяца (n=50) 25–36 месяцев (n=27) Старше 37 месяцев (n=30)	0,24 [0,13; 0,38] 0,35 [0,21; 0,49] 0,47 [0,27; 0,65] 0,35 [0,18; 0,52]	8,0 [7,0; 13,0] 16,0 [10,0; 24,0] 23,0 [13,0; -] 21,0 [15,0; -]	0,0171	0,25 [0,12; 0,41] 0,44 [0,29; 0,59] 0,58 [0,35; 0,75] 0,46 [0,26; 0,63]	15,0 [10,0; 21,0] 38,0 [25,0; -] - [24,0; -] 44,0 [26,0; -]	0,0013
Локализация первичного опухолевого очага Инфратенториальная (n=77) Супратенториальная (n=74) Спинальный мозг (n=4)	0,32 [0,21; 0,43] 0,35 [0,23; 0,47] 0,33 [0,01; 0,77]	12,0 [9,0; 20,0] 17,0 [13,0; 26,0] 15,0 [12,0; -]	0,4338	0,43 [0,3; 0,55] 0,38 [0,26; 0,5] 0,5 [0,06; 0,84]	32,0 [24,0; 70,0] 28,0 [20,0; -] 15,0 [1,0; -]	0,9522
Стадия заболевания M ₀ (n=84) M ₊ (n=50) M _x (n=21)	0,4 [0,29; 0,51] 0,29 [0,16; 0,42] 0,16 [0,04; 0,35]	21,0 [15,0; -] 10,0 [6,0; 18,0] 9,0 [5,0; 16,0]	0,0090	0,49 [0,36; 0,6] 0,31 [0,17; 0,45] 0,32 [0,13; 0,53]	47,0 [28,0; -] 22,0 [11,0; 44,0] 18,0 [13,0; 61,0]	0,0175

<i>Продолжение табл. 13</i>						
Факторы	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			Общая выживаемость (ОБ)		
	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p
Характер метастатического поражения			0,1516			0,2528
М ₁ (n=15)	0,46 [0,2; 0,68]	22,0 [5,0; -]		0,47 [0,18; 0,71]	40,0 [9,0; -]	
М ₂ (n=3)	0,0 [0,0; 0,0]	15,0 [7,0; 18,0]		0,0 [0,0; 0,0]	25,0 [10,0; 45,0]	
М ₃ (n=32)	0,23 [0,09; 0,4]	8,0 [5,0; 17,0]		0,28 [0,13; 0,46]	12,0 [7,0; 44,0]	
Объём резекции первичного опухолевого очага			<0,001			<0,001
Тотальная резекция (n=46)	0,57 [0,41; 0,7]	- [17,0; -]		0,69 [0,52; 0,81]	- [61,0; -]	
Субтотальная резекция (n=48)	0,36 [0,22; 0,51]	20,0 [11,0; -]		0,41 [0,26; 0,55]	29,0 [23,0; -]	
Частичная резекция (n=54)	0,09 [0,02; 0,23]	12,0 [8,0; 6,0]		0,12 [0,03; 0,29]	19,0 [13,0; 25,0]	
Биопсия (n=7)	0,0 [0,0; 0,0]	10,0 [6,0; 3,0]		0,14 [0,01; 0,46]	10,0 [2,0; 18,0]	
Протокол ХТ			0,1120			0,5660
АТРО 2006 (n=81)	0,39 [0,28; 0,51]	21,0 [13,0; -]		0,45 [0,34; 0,56]	30,0 [24,0; -]	
ЕU-RHAB (n=27)	0,25 [0,11; 0,42]	14,0 [9,0; 17,0]		0,33 [0,16; 0,52]	22,0 [16,0; 61,0]	
MUV-ATRT (n=19)	0,43 [0,2; 0,65]	19,0 [8,0; -]		0,35 [0,06; 0,67]	45,0 [24,0; -]	
Другие протоколы терапии (n=28)	0,2 [0,07; 0,37]	10,0 [6,0; 23,0]		0,32 [0,14; 0,52]	32,0 [17,0; -]	
Проведение ЛТ			<0,001			<0,001
Локальная ЛТ (n=80)	0,5 [0,38; 0,6]	23,0 [17,0; -]		0,58 [0,45; 0,69]	- [30,0; -]	
КСО (n=20)	0,48 [0,24; 0,69]	29,0 [22,0; -]		0,51 [0,25; 0,72]	- [32,0; -]	
ЛТ не проводилась (n=55)	0,0 [0,0; 0,0]	6,0 [5,0; 7,0]		0,13 [0,05; 0,25]	11,0 [9,0; 13,0]	
Проведение ИТ/ИВ ХТ			<0,001			<0,001
Проводилась (n=122)	0,4 [0,3; 0,49]	20,0 [15,0; 24,0]		0,46 [0,36; 0,56]	44,0 [28,0; -]	
Не проводилось (n=33)	0,09 [0,02; 0,24]	10,0 [5,0; 13,0]		0,22 [0,09; 0,38]	18,0 [13,0; 21,0]	

<i>Продолжение табл. 11</i>						
Факторы	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			Общая выживаемость (ОВ)		
	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p
Вид ИТ/ИВ ХТ Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон (n=96) Метотрексат (n=9) Цитарабин, этопозид (n=17)	0,45 [0,34; 0,55] 0,0 [0,0; 0,0] 0,35 [0,13; 0,59]	22,0 [17,0; -] 12,0 [3,0; 15,0] 18,0 [6,0; -]	0,0045	0,5 [0,39; 0,6] 0,19 [0,01; 0,55] 0,0 [0,0; 0,0]	70,0 [28,0; -] 29,0 [11,0; -] 44,0 [12,0; 45,0]	0,5722
Проведение ВДХТ Проводилась (n=30) Не проводилось (n=125)	0,49 [0,29; 0,67] 0,29 [0,21; 0,38]	24,0 [17,0; -] 13,0 [10,0; 17,0]	0,0116	0,44 [0,22; 0,63] 0,4 [0,3; 0,49]	44,0 [22,0; -] 28,0 [20,0; 47,0]	0,1324
Молекулярная группа TYR (n=22) non-TYR (n=35)	0,76 [0,51; 0,89] 0,11 [0,03; 0,25]	- [-; -] 10,0 [6,0; 16,0]	<0,001	0,76 [0,52; 0,89] 0,23 [0,1; 0,39]	- [-; -] 27,0 [17,0; 44,0]	0,0022
Молекулярная группа TYR (n=22) MYS (n=9) SHH (n=26)	0,76 [0,51; 0,89] 0,0 [0,0; 0,0] 0,15 [0,04; 0,32]	- [-; -] 10,0 [3,0; 18,0] 9,0 [5,0; 19,0]	<0,001	0,76 [0,52; 0,89] 0,0 [0,0; 0,0] 0,29 [0,13; 0,48]	- [21,0; -] 18,0 [10,0; 47,0] 28,0 [15,0; 44,0]	0,0061
Группа риска Стандартная (n=14) Промежуточная (n=37) Высокая (n=6)	0,92 [0,54; 0,99] 0,19 [0,08; 0,34] 0,0 [0,0; 0,0]	- [-; -] 15,0 [7,0; 19,0] 7,0 [4,0; 9,0]	<0,001	0,93 [0,59; 0,99] 0,29 [0,14; 0,46] 0,0 [0,0; 0,0]	- [-; -] 29,0 [20,0; 47,0] 10,0 [7,0; 15,0]	<0,001

3.2 Выживаемость без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от клинических и терапевтических прогностических факторов

В данном разделе отражены наиболее значимые клинические и терапевтические прогностические факторы, которые оказывали влияние на показатель выживаемости без прогрессирования.

ВБП среди всех пациентов с АТРО ЦНС была статистически значимо выше у пациентов старше 12 месяцев в сравнении с возрастной группой 1–12 месяцев: 0,38 [0,28; 0,47] и 0,24 [0,13; 0,38] соответственно, $p=0,0029$ (рисунок 15, а). При детальном анализе ВБП в различных возрастных группах (младше 12 месяцев, 13-24 месяца, 25-36 месяцев, старше 37 месяцев) ВБП была статистически достоверно выше в группе детей, возраст которых на момент постановки диагноза был в пределах 25-36 месяцев, а самая низкая ВБП в группе детей в возрасте до 12 месяцев, $p=0,0171$ (рисунок 15, б).

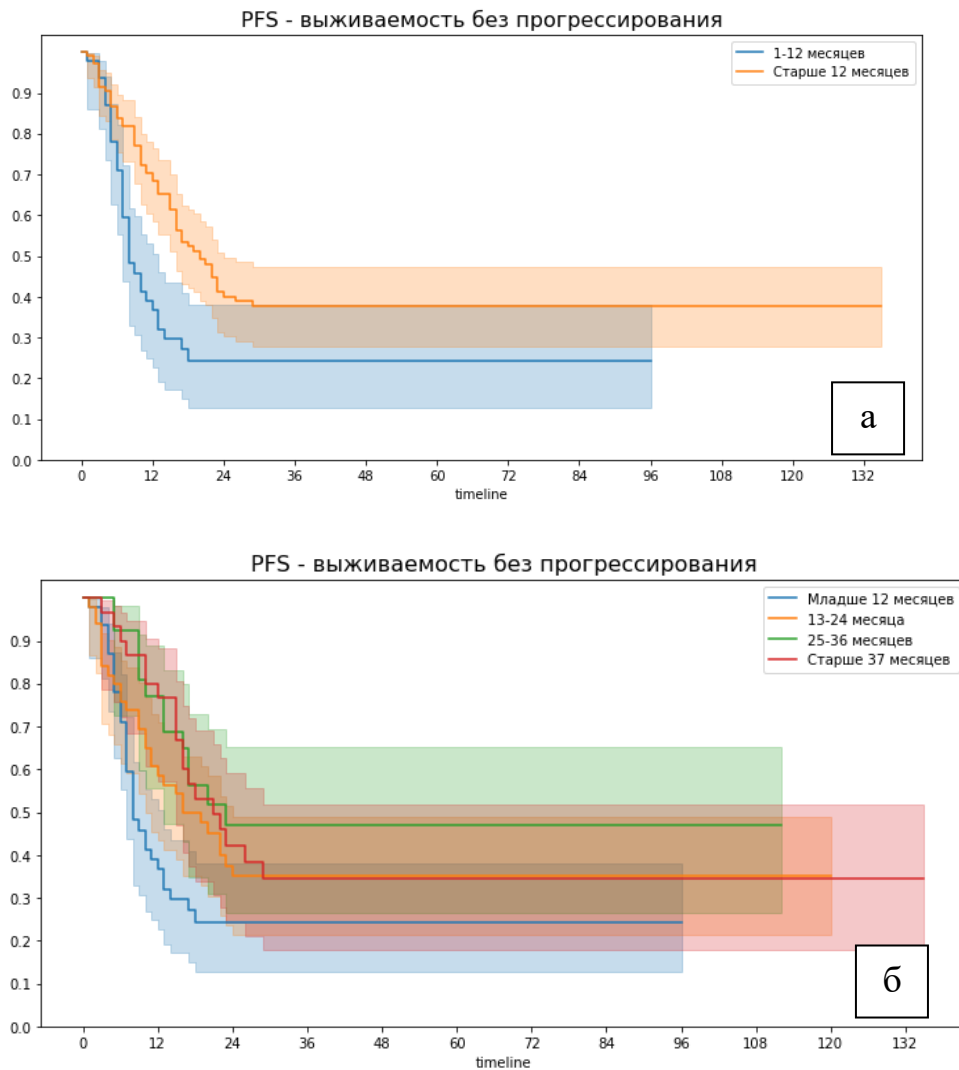


Рисунок 15 — ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от возраста пациентов ($n=155$): а – старше и младше 12 месяцев, б – в различных возрастных группах

Распространенность опухолевого процесса на момент диагностики статистически достоверно влияла на выживаемость. ВБП была выше у пациентов с M_0 -стадией заболевания, чем у пациентов с метастатическим поражением и у пациентов, у которых стадия заболевания не была определена: 0,4 [0,29; 0,51], 0,29 [0,16; 0,42] и 0,16 [0,04; 0,35] соответственно, $p=0,0090$ (рисунок 16). При этом не было установлено значения характера метастатического поражения (M_1 , M_2 или M_3 -стадии) для показателей ВБП ($p=0,1516$).

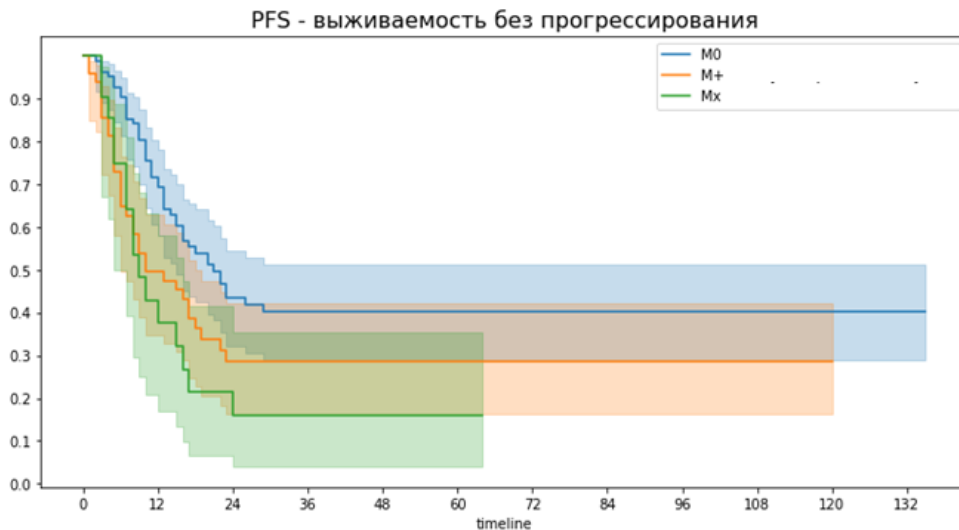


Рисунок 16 — ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от стадии заболевания (n=155)

При анализе влияния объёма резекции первичного опухолевого очага было установлено, что у пациентов с АТРО ЦНС ВБП была статистически достоверно выше при тотальном удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией – 0,57 [0,41; 0,7], 0,36 [0,22; 0,51], 0,09 [0,02; 0,23] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0.001$ (рисунок 17). Следует отметить, что у всех пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство в объёме биопсии опухоли, в дальнейшем диагностировано ПБ.

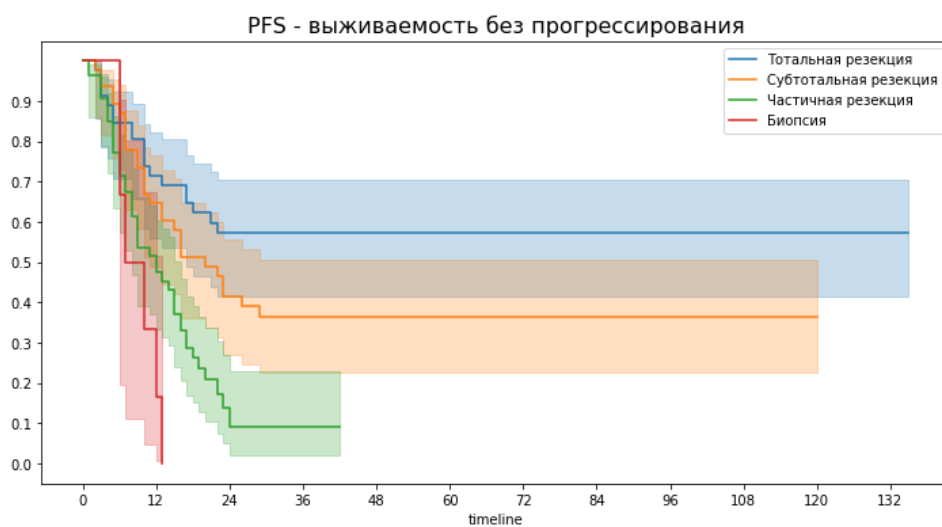


Рисунок 17 — ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от объёма резекции опухоли (n=155)

Среди пациентов, проживших 5 и более лет, ВБП была выше у детей, получавших терапию по протоколу АТРО-2006, чем по EU-RHAB и другим протоколам терапии – 0,39 [0,28; 0,51], 0,25 [0,11; 0,42] и 0,2 [0,07; 0,37] соответственно (рисунок 18). При оценке 3-летней ВБП несколько выше выживаемость была у пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом MUV-ATRT по сравнению с АТРО-2006, EU-RHAB и другими – 0,43[0,2; 0,65], 0,39 [0,28; 0,51], 0,25 [0,11; 0,42] и 0,2 [0,07; 0,37] соответственно, но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было ($p=0,1120$).

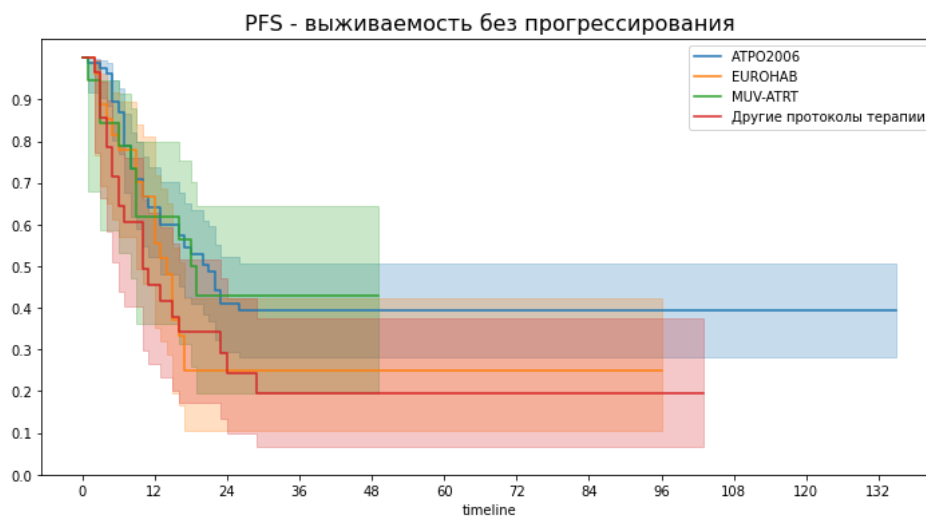


Рисунок 18 – ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от протокола терапии (n=155)

Проведение ЛТ статистически достоверно улучшало выживаемость. ВБП при проведении локальной ЛТ, КСО и без ЛТ составила 0,5 [0,38; 0,6], 0,48 [0,24; 0,69] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 19).

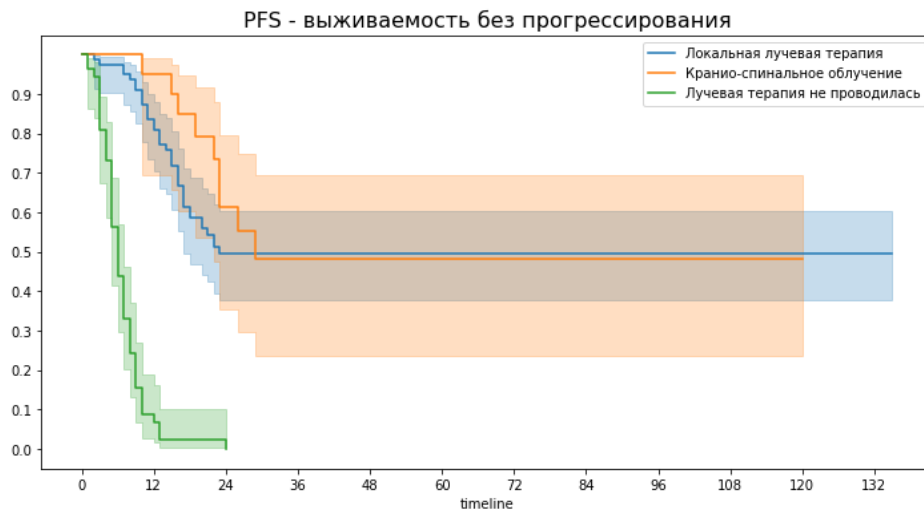


Рисунок 19 — ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ЛТ (n=155)

ВБП также была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ- 0,4 [0,3; 0,49] и 0,09 [0,02; 0,24] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 20). При этом среди пациентов, получавших ИТ/ИВ ХТ лучшая ВБП выявлена у детей, получавших комбинацию метотрексат, цитарабин, преднизолон, чем у тех, кто получал цитарабин с этопозидом или только метотрексат - 0,45 [0,34; 0,55], 0,35 [0,13; 0,59] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p=0,0045$.

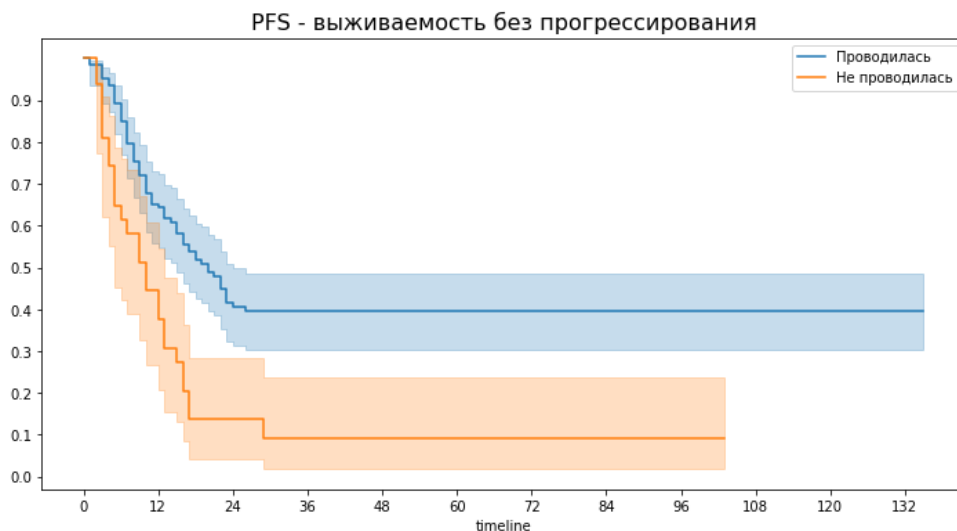


Рисунок 20 — ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ИТ/ИВ ХТ (n=155)

По результатам проведённого анализа, выявлено, что проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК улучшает выживаемость детей с АТРО. ВБП у пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, была статистически достоверно выше, чем у пациентов, получивших средnedозовую ХТ - 0,49 [0,29; 0,67] и 0,29 [0,21; 0,38] соответственно, $p=0,0116$ (рисунок 21).

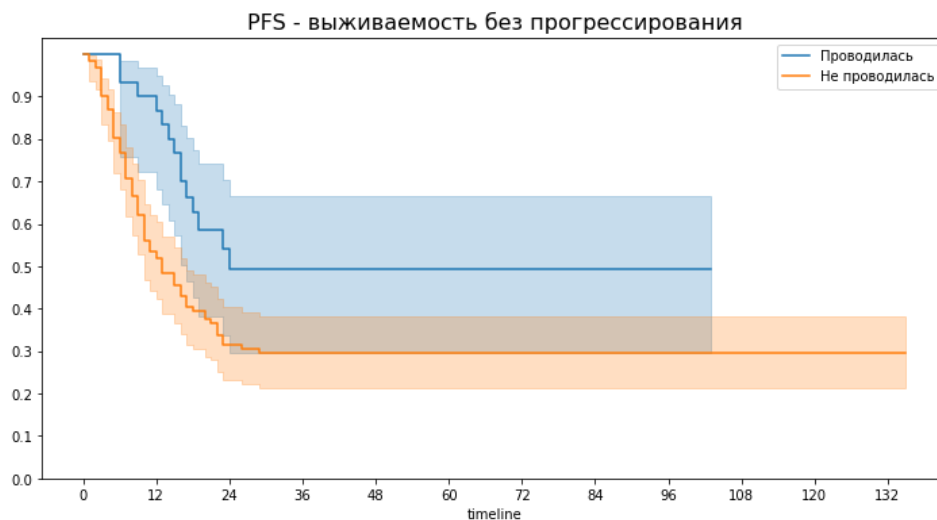


Рисунок 21 - ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ВДХТ с ауто-ТГСК (n=155)

В соответствии с полученными результатами установлены следующие клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно влияют на результаты ВБП у пациентов с АТРО ЦНС:

- возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев);
- M₀-стадия заболевания;
- тотальное удаление первичного опухолевого очага;
- проведение ЛТ;
- ИТ/ИВ введение химиопрепаратов;
- проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК.

3.3 Общая выживаемость пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от клинических и терапевтических прогностических факторов

ОВ среди всех пациентов с АТРО ЦНС была статистически значимо выше у пациентов старше 12 месяцев в сравнении с возрастной группой 1–12 месяцев: 0,48 [0,37; 0,58] и 0,25 [0,12; 0,41] соответственно, $p < 0.001$ (рисунок 22, а). При детальном анализе ОВ в различных возрастных группах (младше 12 месяцев, 13-24 месяца, 25-36 месяцев, 37 месяцев и старше) ОВ была статистически достоверно выше в группе детей, возраст которых на момент постановки диагноза был в пределах 25-36 месяцев, а самая низкая ОВ в группе детей в возрасте до 12 месяцев, $p = 0.0013$ (рисунок 22, б).

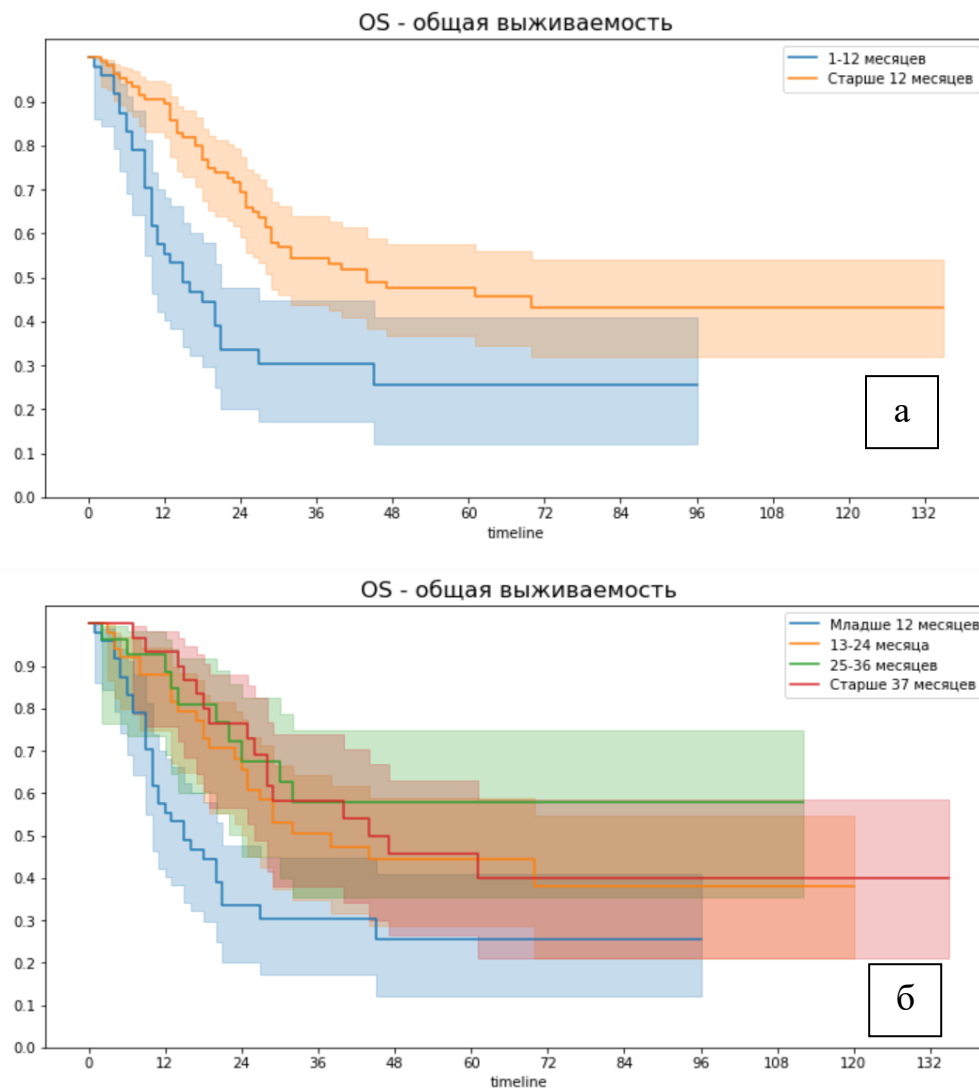


Рисунок 22 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от возраста пациентов ($n=155$): а – старше и младше 12 месяцев, б – в различных возрастных группах

Распространённость опухолевого процесса на момент диагностики статистически достоверно влияла на выживаемость. ОВ была выше у пациентов с M_0 -стадией заболевания, чем у пациентов с метастатическим поражением и у пациентов, у которых стадия заболевания не была определена: 0,49 [0,36; 0,6], 0,31 [0,17; 0,45] и 0,32 [0,13; 0,53] соответственно, $p=0,0175$ (рисунок 23). Среди пациентов с метастатическим распространением опухоли лучшая ОВ была выявлена у пациентов M_1 -стадией заболевания, чем у пациентов с M_2 - и M_3 -стадиями заболевания, но статистически достоверной разницы выявлено не было ($p=0,2528$).

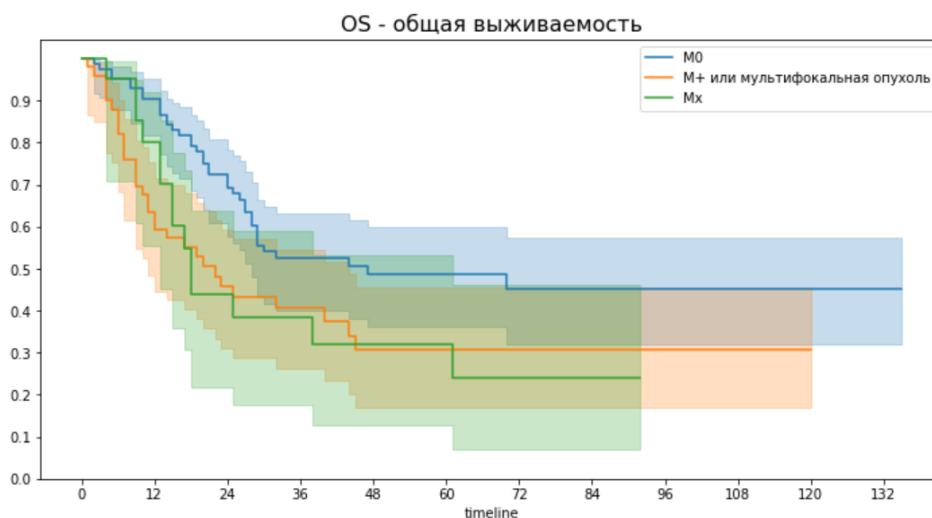


Рисунок 23 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от стадии заболевания (n=155)

При анализе влияния объёма резекции первичного опухолевого опухолевого очага было установлено, что у пациентов с АТРО ЦНС ОВ была статистически достоверно выше при тотальном удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией – 0,69, 0,341, 0,12 и 0,14 соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 24).

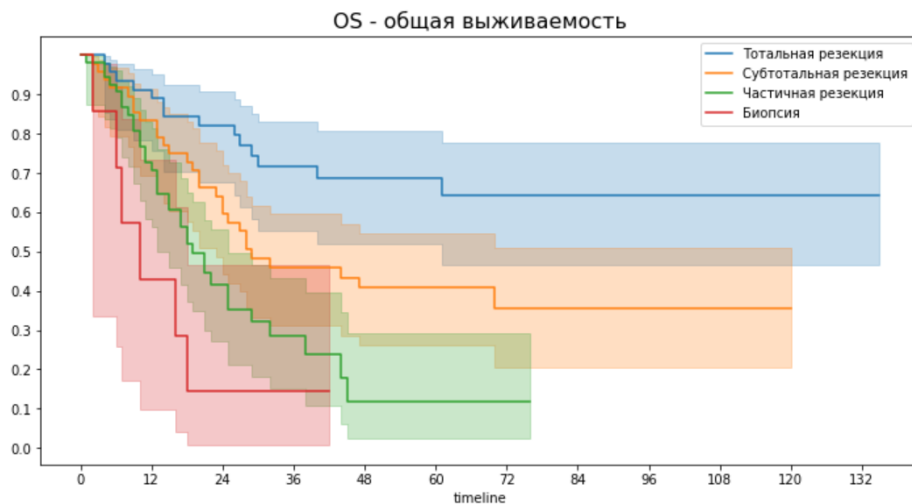


Рисунок 24 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от объёма резекции опухоли (n=155)

Среди пациентов, проживших 5 и более лет, ОВ была выше у детей, получавших терапию по протоколу АТРО-2006, чем по EU-RHAB и другим протоколам терапии – 0,45 [0,28; 0,56], 0,33 [0,16; 0,52] и 0,32 [0,14; 0,52] соответственно (рисунок 25). При оценке 3-летней ОВ несколько выше выживаемость была у пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом MUV-ATRT, но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было (p=0,5660).

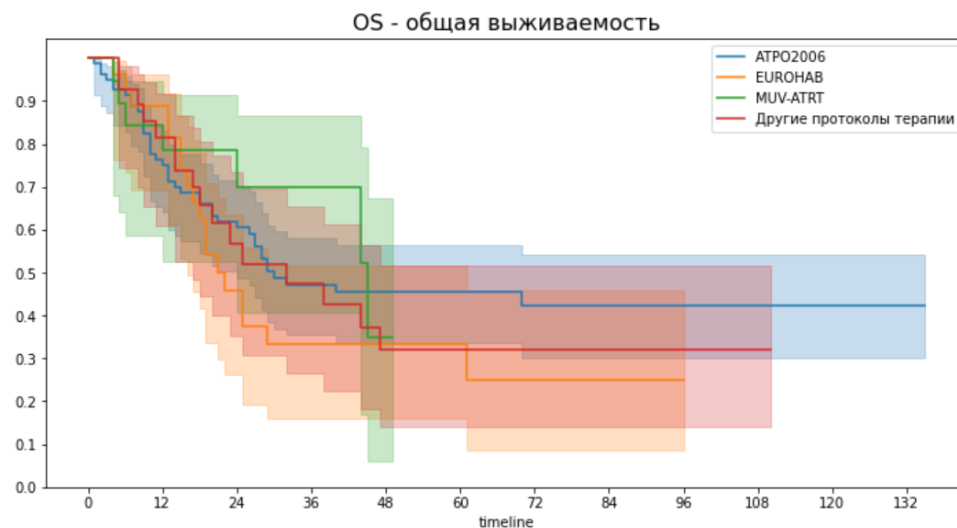


Рисунок 25 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от протокола терапии (n=155)

Применение ЛТ статистически достоверно улучшало выживаемость. ОВ при проведении локальной ЛТ, КСО и без ЛТ составила 0,58 [0,45; 0,69], 0,51 [0,25; 0,72] и 0,13 [0,05; 0,25] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 26).

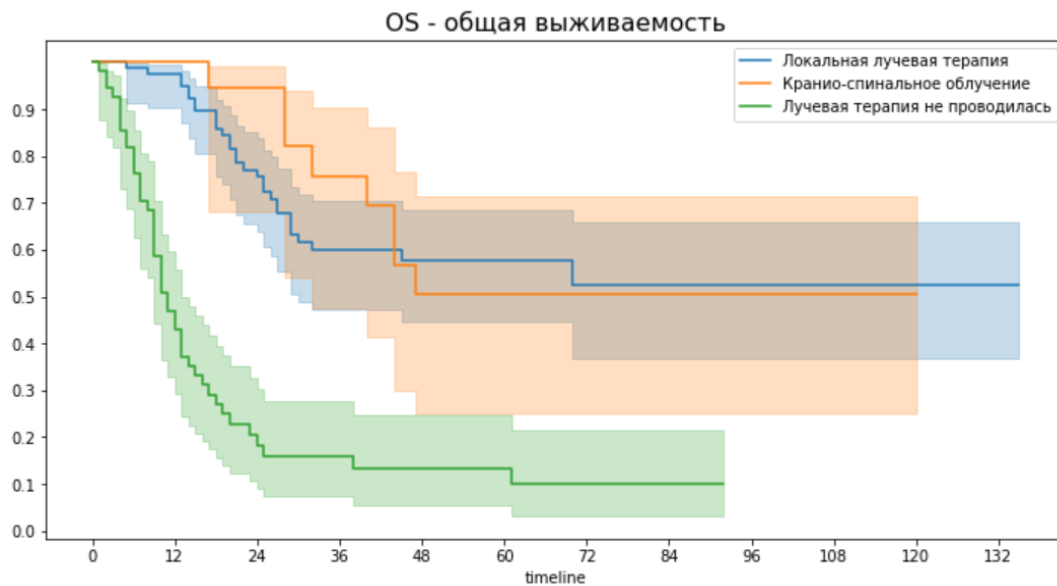


Рисунок 26 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ЛТ (n=155)

ОВ также была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ - 0,46 [0,36; 0,56] и 0,22 [0,09; 0,38] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 27).

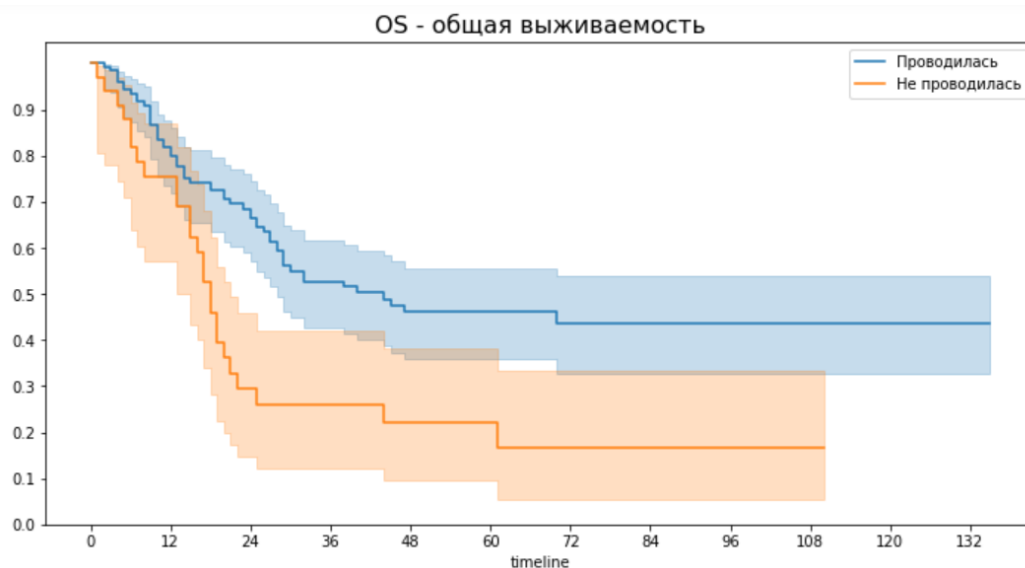


Рисунок 27 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ИТ/ИВ ХТ (n=155)

При этом среди пациентов, получавших ИТ/ИВ ХТ лучшая ОВ выявлена у детей, получавших комбинацию метотрексат, цитарабин, преднизолон, чем у тех, кто получал цитарабин с этопозидом или только метотрексат - 0,5 [0,39; 0,6], 0,0 [0,0; 0,0] и 0,19 [0,01; 0,55] соответственно, но разница была статистически не достоверна, $p=0,5722$.

По результатам проведённого анализа, выявлено, что ОВ у пациентов, получавших ВДХТ с последующей ауто-ТГСК статистически достоверно не отличается от пациентов, получавших среднедозовую ХТ - 0,44 [0,22; 0,63] и 0,4 [0,3; 0,49] соответственно, $p=0,1324$ (рисунок 28).

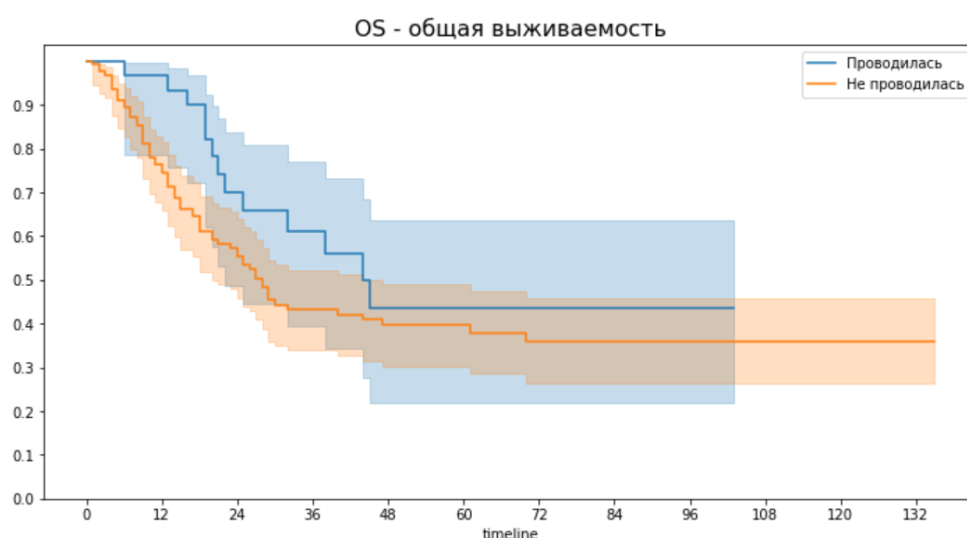


Рисунок 28 — ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от проведения ВДХТ с ауто-ТГСК (n=155)

В соответствии с полученными результатами установлены следующие клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно влияют на результаты ОВ у пациентов с АТРО ЦНС:

- возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев);
- M₀-стадия заболевания;
- тотальное удаление первичного опухолевого очага;
- проведение ЛТ;
- ИТ/ИВ введение химиопрепаратов.

3.4 Влияние молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток у пациентов с АТРО на результаты общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования

В исследование включены 57 пациентов, которым проведено молекулярно-биологическое исследование опухолевой ткани (таблица 14).

Среди девочек чаще встречалась молекулярная группа TYR, среди мальчиков – молекулярная группа MYC, а молекулярная группа SHH выявлялась у лиц обоих полов в одинаковых пропорциях. У детей младше 12 месяцев чаще встречалась молекулярная группа TYR (в 40,9% случаев), у пациентов старше 12 месяцев - молекулярные группы MYC (88,9%) и SHH (76,9%). Медиана возраста на момент постановки диагноза у пациентов с молекулярной группой опухоли TYR составила 17 месяцев, с молекулярной группой MYC - 26 месяцев, с молекулярной группой SHH – 19,5 месяцев. В молекулярной группе TYR опухоли чаще локализовались инфратенториально (72,7%), в группе MYC – супратенториально (66,7%), в группе SHH инфра- и супратенториальные опухоли встречались практически в одинаковых пропорциях. Пациентов с опухолями спинного мозга в данной когорте не выявлено. Подтвержденное метастатическое поражение наиболее часто выявлялось в группе SHH (38,5%), реже - в группах TYR (13,6%) и MYC (11,1%).

Тотальная и субтотальная резекция первичного опухолевого очага выполнена у обследуемых с молекулярной группой TYR в 95,5% случаев, с группой SHH – в 69,2% случаев, с группой MYC – лишь в 33,3%. В соответствии с программами лечения количество пациентов, которым проведена ЛТ, варьировало от 50% до 77,3%, ИТ/ИВ ХТ – от 66,7% до 90,9%, ВДХТ с ауто-ТГСК – от 12,5% до 19,2% (таблица 14).

Таблица 14 – Соотношение молекулярной подгруппы опухоли и клинических, терапевтических характеристик групп пациентов

Показатель	TYR	MYC	SHH	p	Всего пациентов
Пол (n=57)					
Мужской	8	7	13	0,111	28
Женский	14	2	13		29
Возраст на момент постановки диагноза (n=57)					
Младше 12 месяцев	9	1	6	0,183	16
Старше 12 месяцев	13	8	20		41
Медиана возраста	17мес	26мес	19,5мес		
Локализация первичного опухолевого очага (n=57)					
Инфратенториальная	16	3	14	0,111	24
Супратенториальная	6	6	12		33
Спинальный мозг	0	0	0		0
Стадия заболевания (n=57)					
M ₀	17	5	15	0,037	37
M+стадия (M ₁ , M ₂ , M ₃)	3	1	10		14
M _x	2	3	1		6
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=57)					
Тотальная резекция	14	2	5	<0,001	21
Субтотальная резекция	7	1	13		21
Частичная резекция	1	4	8		13
Биопсия	0	2	0		2
Протокол ХТ (n=57)					
АТРО-2006	17	4	13	0,248	34
EU-RHAB	0	1	3		4
MUV-ATRT	2	0	2		4
Другие протоколы	3	4	8		15
Проведение ЛТ (n=57)					
Локальная ЛТ	15	4	8	0,143	27
КСО	2	1	5		8
ЛТ не проводилась	5	4	13		22
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=57)					
Проводилась	20	6	19	0,197	45
Не проводилась	2	3	7		12
Проведение ВДХТ (n=57)					
Проводилась	3	1	5	0,796	9
Не проводилась	19	8	21		48
Структура событий (n=57)					
Продолженный рост	5	5	17	0,197	27
Рецидив	0	4	4		8
Фатальные септические осложнения	1	0	1		2
Фатальные неинфекционные осложнения	0	0	0		0

В группе пациентов с молекулярной группой опухоли TYR выявлено 6 событий, которые представлены продолженным ростом остаточной опухоли у 5 пациентов, у 1 - фатальными инфекционными осложнениями. У всех детей продолженный рост выявлялся в течение 10 месяцев от момента постановки диагноза, и только у 1 пациентки удалось в дальнейшем достичь ПО после противорецидивной терапии. У всех пациентов с молекулярной группой MYC были выявлены события, которые представлены продолженным ростом остаточной опухоли у 5 пациентов, рецидивом опухоли – у 4, фатальных осложнений проводимой терапии не было. Рецидивы выявлялись в течение 15–23 месяцев от момента постановки диагноза, у всех этих пациентов в дальнейшем отмечался летальный исход. Среди 26 пациентов с молекулярной группой опухоли SHH было выявлено 22 события, которые представлены продолженным ростом остаточной опухоли у 17 пациентов, рецидивом опухоли – у 4, у 1 - фатальными инфекционными осложнениями. Рецидивы заболевания были выявлены в течение 22–29 месяцев от момента постановки диагноза, у всех этих пациентов в дальнейшем отмечался летальный исход.

Среди пациентов, у которых была определена молекулярная группа (n=57), статистически достоверно лучшая ВБП была у детей с молекулярной группой TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и MYC - 0,76 [0,51; 0,89], 0,15 [0,04; 0,32] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 29).

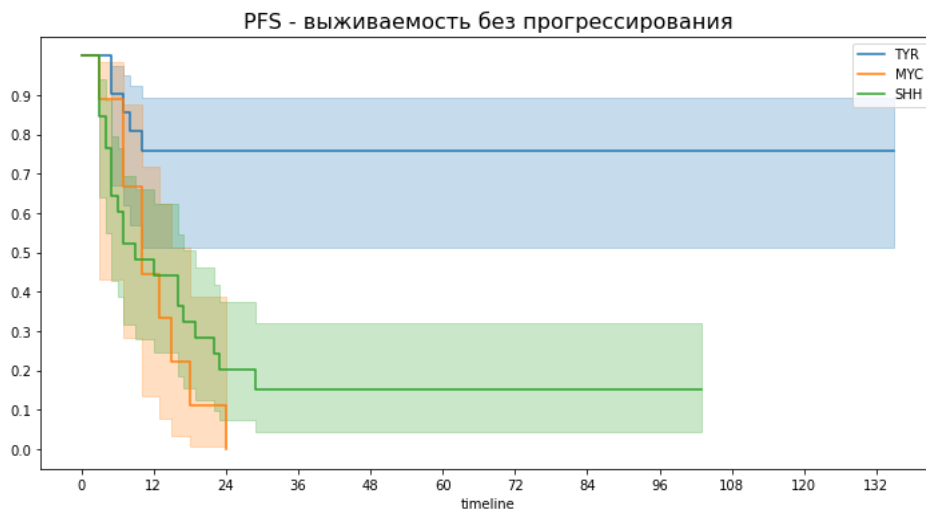


Рисунок 29 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от молекулярной группы (n=57)

Аналогично характеризовалась и ОВ. Статистически достоверно более высокий показатель ОВ был у детей с молекулярной группой TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и MYC - 0,76 [0,52; 0,89], 0,29 [0,13; 0,48] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p=0,0061$ (рисунок 30).

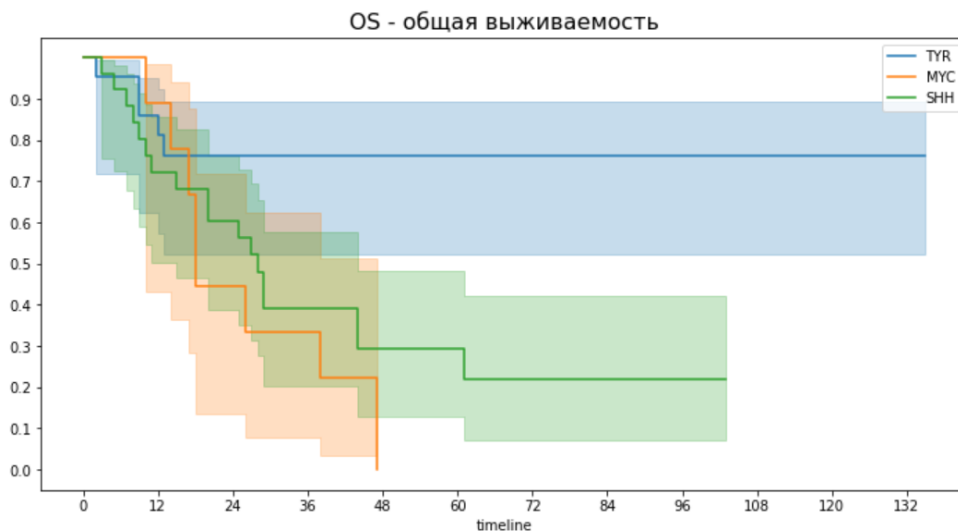


Рисунок 30 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от молекулярной группы (n=57)

При проведении дальнейшего статистического анализа выживаемости было выявлено, что ВБП выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,92 [0,54; 0,99], 0,19 [0,08; 0,34] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 31, 32).

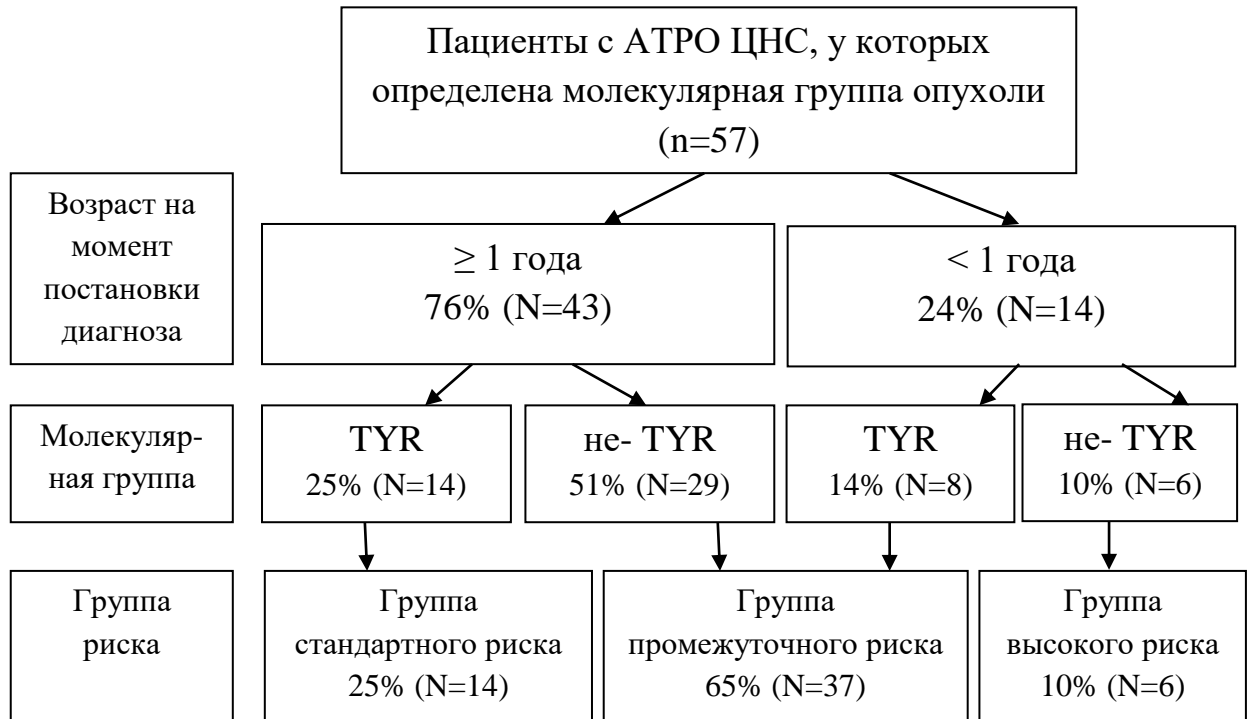


Рисунок 31 — Стратификация на группы риска пациентов с АТРО ЦНС



Рисунок 32 — ВВП пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от групп риска (n=57)

При расчёте ОВ выявлены статистически достоверные различия. Показатель ОВ выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,93 [0,59; 0,99], 0,29 [0,14; 0,46] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 33).

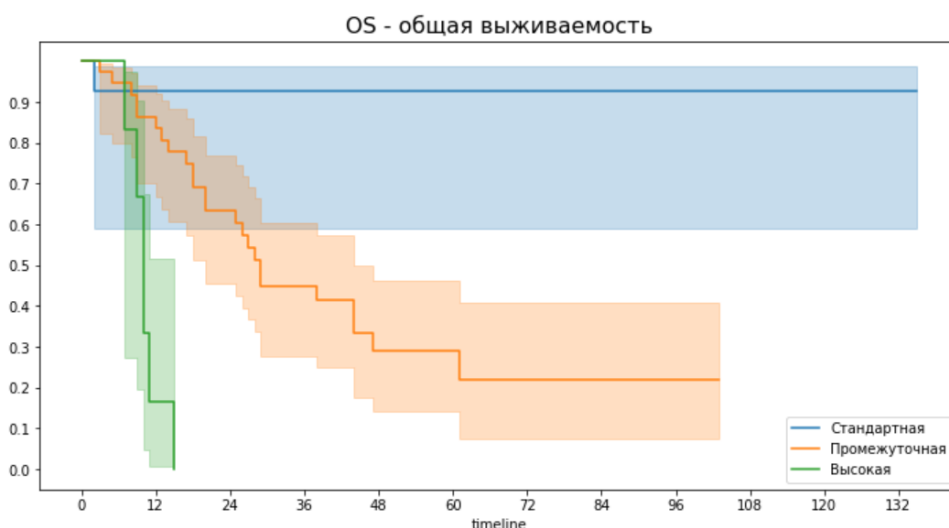


Рисунок 33 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от группы риска (n=57)

С целью более детальной оценки влияния молекулярно-биологической группы опухоли на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС в нашем исследовании произведена стратификация на группы риска с учетом возраста и молекулярной группы среди пациентов, которым проведено лечение по протоколу АТРО-2006 (рисунок 34, таблица 15).

В рамках данного протокола в 35,3% были дети в возрасте до 12 месяцев, девочек было больше, чем мальчиков (в соотношении 1,4:1), опухоли супратенториальной и инфратенториальной локализаций встречались практически с одинаковой частотой, опухолей спинного мозга выявлено не было. Подтвержденное метастатическое поражение было выявлено только в 23,5% случаев (преимущественно в группе SHH). Тотальная и субтотальная резекция первичного опухолевого очага выполнена в 85,3% случаев. ЛТ проводилась у 64,7% пациентов, ИТ/ИВ ХТ у 100%. ВДХТ с ауто-ТГСК в данной группе не проводилась (таблица 15).

Таблица 15 — Соотношение молекулярной подгруппы опухоли и клинических, терапевтических характеристик групп пациентов, получивших терапию в рамках протокола АТРО-2006

Показатель	TYR	MYC	SHH	p	Всего пациентов
Пол (n=34)					
Мужской	4	3	7	0,085	14
Женский	13	1	6		20
Возраст на момент постановки диагноза (n=34)					
Младше 12 месяцев	6	1	5	0,886	12
Старше 12 месяцев	11	3	8		22
Локализация первичного опухолевого очага (n=34)					
Инфратенториальная	12	0	6	0,032	18
Супратенториальная	5	4	7		16
Стадия заболевания (n=34)					
M ₀	12	4	8	0,281	24
M+стадия (M ₁ , M ₂ , M ₃)	3	0	5		8
M _x	2	0	0		2
Объем резекции первичного опухолевого очага (n=34)					
Тотальная резекция	9	2	3	0,041	14
Субтотальная резекция	7	0	8		15
Частичная резекция	1	1	2		4
Биопсия	0	1	0		1
Проведение ЛТ (n=34)					
Локальная ЛТ	11	3	6	0,798	20
КСО	1	0	1		2
ЛТ не проводилась	5	1	6		12
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=34)					
Проводилась	17	4	13	1,0	34
Не проводилась	0	0	0		0
Структура событий (n=34)					
Продолженный рост	4	3	6	0,830	13
Рецидив	1	1	4		6
Фатальные септические осложнения	1	0	1		2
Фатальные неинфекционные осложнения	0	0	0		0

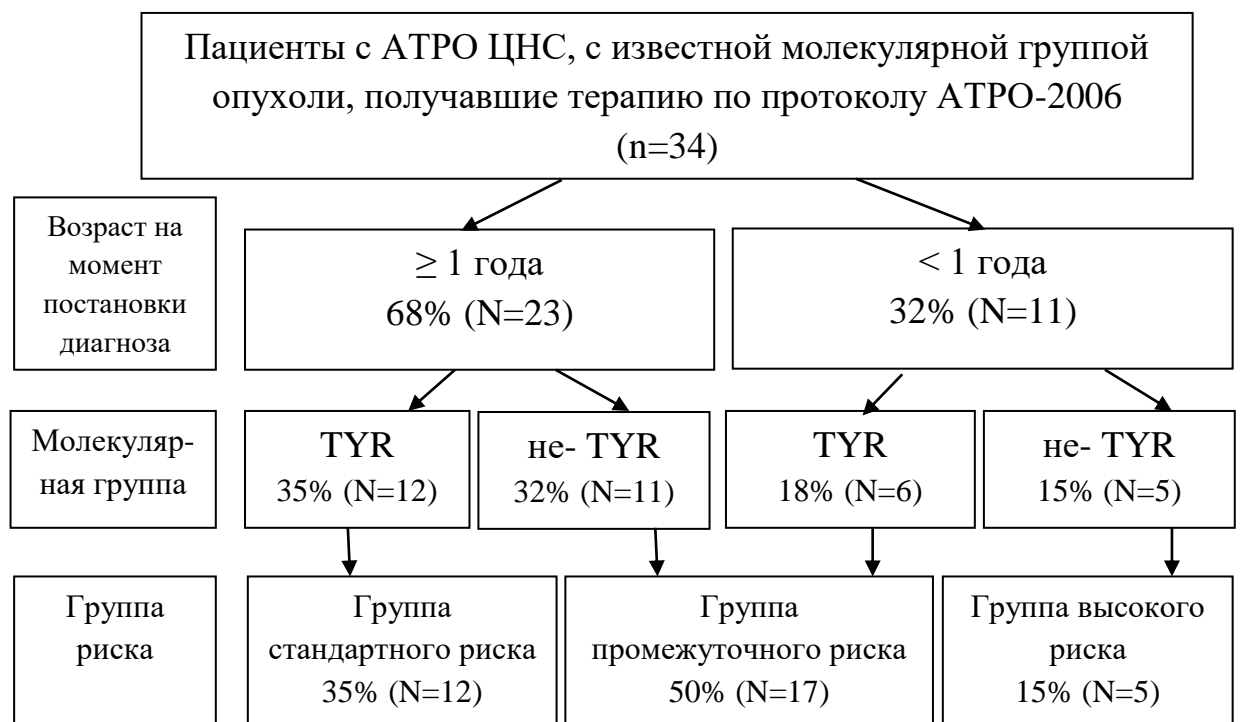


Рисунок 34 — Стратификация на группы риска пациентов с АТРО ЦНС в рамках протокола АТРО-2006 (n=34)

В когорте больных, которым проведено лечение по протоколу АТРО-2006, более высокие показатели ВВП и ОВ выявлены у пациентов с молекулярной группой TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и MYC (для ВВП $p=0,00181$, для ОВ $p=0,0434$) (рисунок 35, а, б).

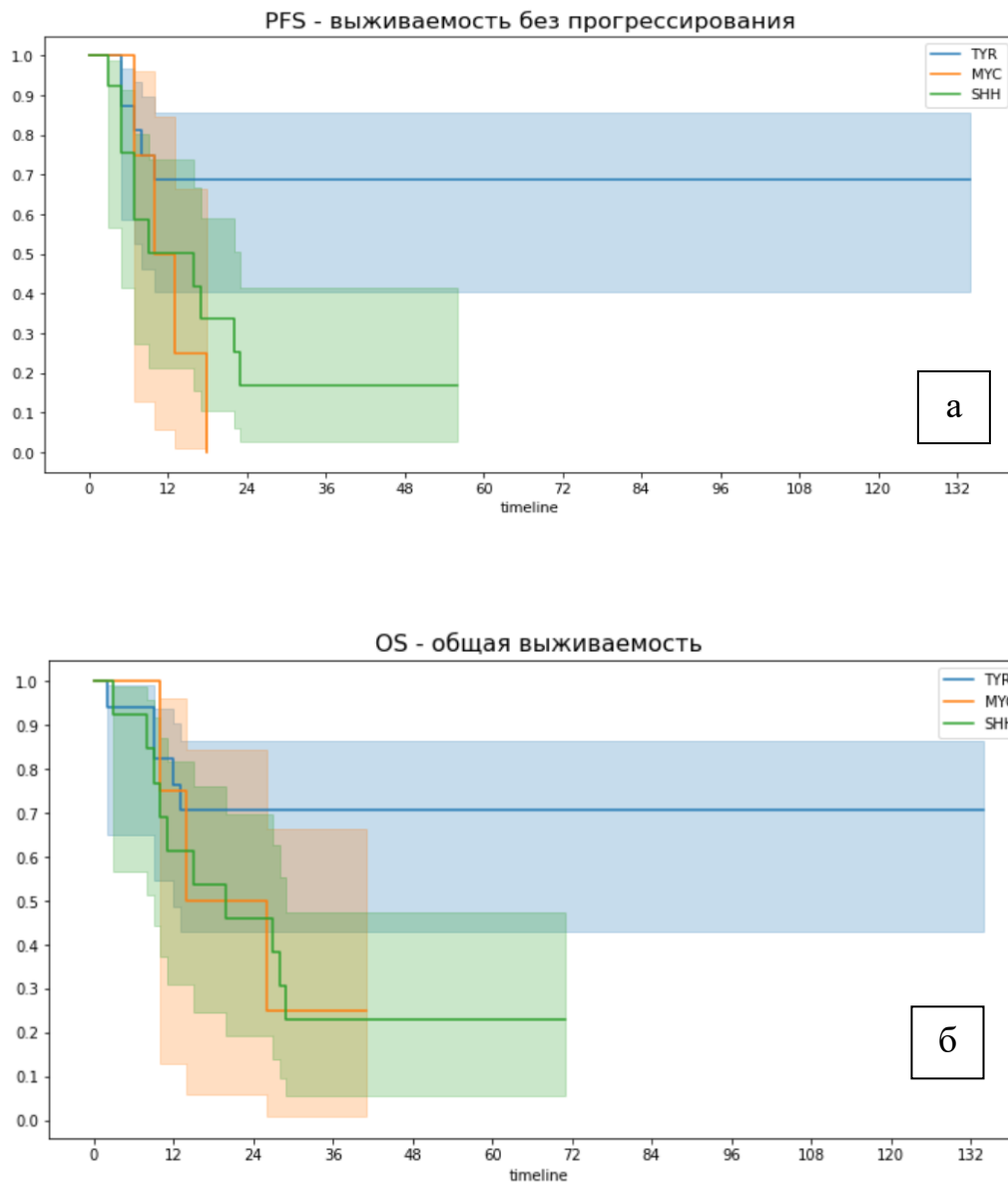


Рисунок 35 — ВП (а) и ОВ (б) пациентов с АТРО ЦНС, получавших терапию по протоколу АТРО-2006, в зависимости от молекулярной группы (n=34)

При проведении статистического анализа выживаемости в группе пациентов с определенной молекулярной группой, получавших терапию по протоколу АТРО-2006 также было выявлено, что ВП выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,91 [0,51; 0,99], 0,19 [0,05; 0,4] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 36, а). ОВ также была статистически значимо выше у пациентов стандартной группы риска, $p=0,0002$ (рисунок 36, б).

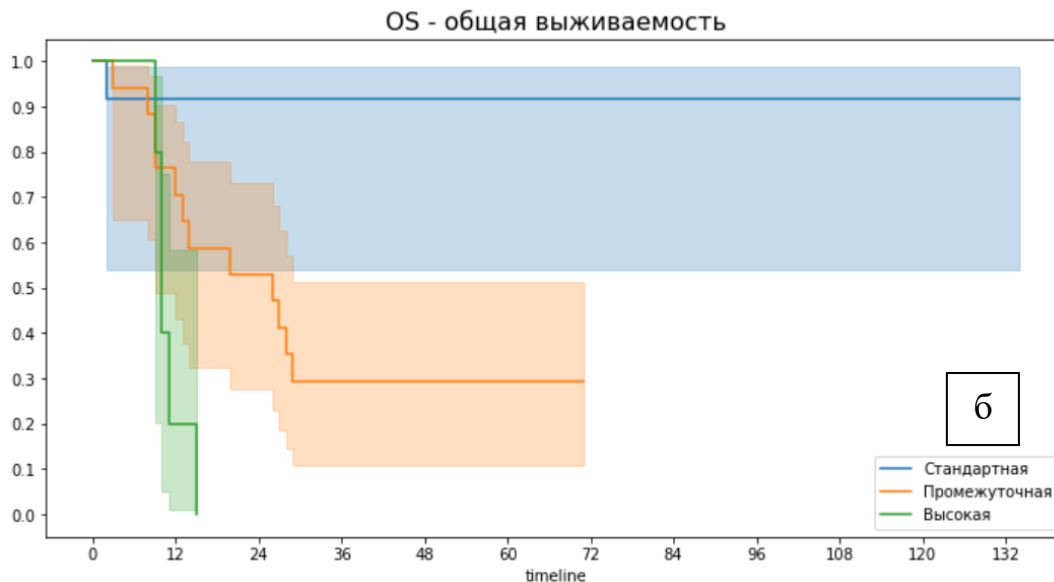


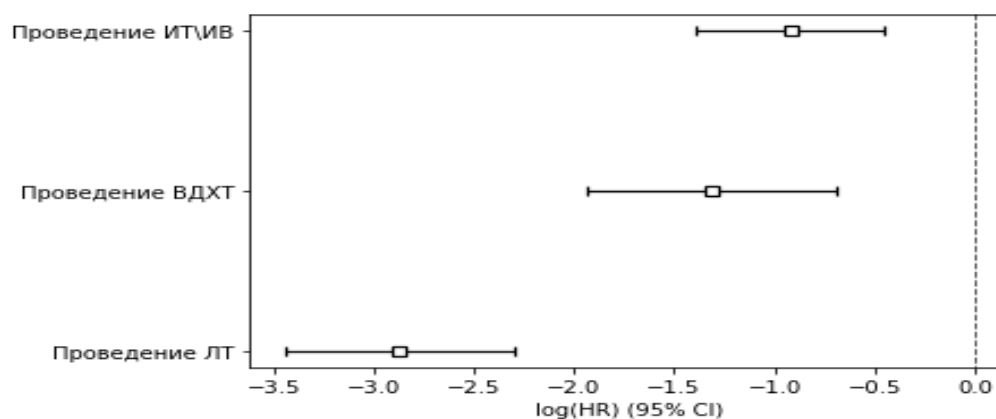
Рисунок 36 — ВБП (а) и ОВ (б) пациентов с АТРО ЦНС, получавших терапию по протоколу АТРО-2006, в зависимости от групп риска (n=34)

Таким образом, исходя из вышесказанного, установлено, что наличие принадлежности опухолевых клеток к молекулярной группе TYR является наиболее одним из наиболее благоприятных прогностических факторов. Проверена концепция Frühwald M.C. и соавт. о возможности стратификации пациентов на соответствующие группы риска. Подтверждены более высокие показатели ВБП и ОВ в группе стандартного риска (пациенты старше 12

месяцев при наличии принадлежности опухоли к молекулярной группе TYR) как для всей когорты пациентов (n=57), так и в контексте протокола лечения АТРО-2006 (n=34).

3.6 Многофакторный анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК

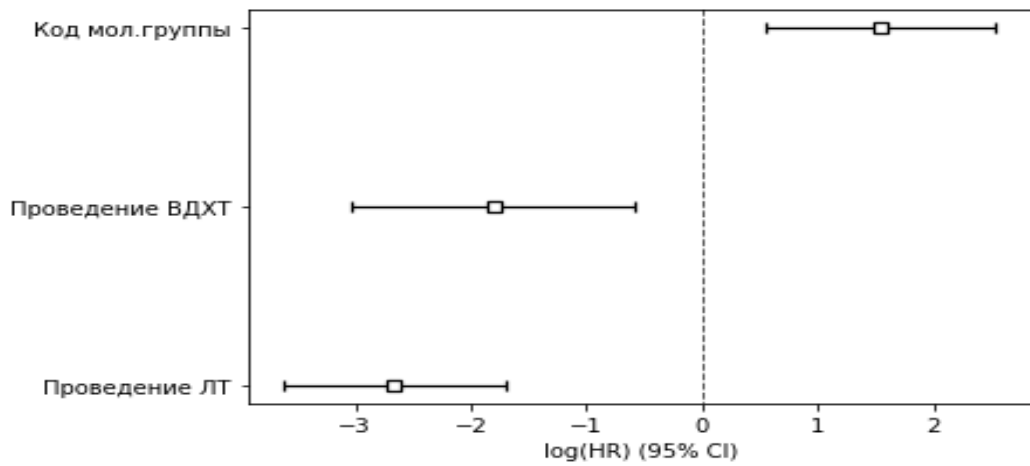
Проведен многофакторный анализ (регрессии Кокса) - Cox Proportional Hazard Model (Survival Regression) всей группы пациентов с АТРО ЦНС (рисунок 37). Из рисунка 37 видно, что итоговая модель «Выживаемость без прогрессирования» включает достоверно значимые переменные, такие как: ИТ/ИВ ХТ, проведение ЛТ, проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК.



	coef	exp(coef)	se(coef)	coef lower 95%	coef upper 95%	exp(coef) lower 95%	exp(coef) upper 95%	z	p	-log2(p)
Проведение ЛТ	-2.8715	0.0566	0.2913	-3.4424	-2.3005	0.0320	0.1002	-9.8567	<5e-05	73.7235
Проведение ИТ/ИВ	-0.9183	0.3992	0.2399	-1.3884	-0.4482	0.2495	0.6388	-3.8287	0.0001	12.9221
Проведение ВДХТ	-1.3113	0.2695	0.3161	-1.9309	-0.6918	0.1450	0.5007	-4.1484	<5e-05	14.8661

Рисунок 37 — Результаты многофакторного анализа ВБП всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от различных факторов

В группе пациентов с АТРО ЦНС, у которых была определена молекулярная группа опухоли, было установлено влияние на ВБП проведения ВДХТ и ЛТ, молекулярной группы опухоли (TYR\не TYR) (рисунок 38).



	coef	exp(coef)	se(coef)	coef lower 95%	coef upper 95%	exp(coef) lower 95%	exp(coef) upper 95%	z	p	-log2(p)
Проведение ЛТ	-2.6580	0.0701	0.4897	-3.6178	-1.6982	0.0268	0.1830	-5.4276	<5e-05	24.0614
Проведение ВДХТ	-1.8065	0.1642	0.6235	-3.0285	-0.5845	0.0484	0.5574	-2.8974	0.0038	8.0542
Код мол. группы	1.5510	4.7160	0.5059	0.5595	2.5425	1.7497	12.7112	3.0659	0.0022	8.8478

Рисунок 38 — Результаты многофакторного анализа ВВП пациентов с АТРО ЦНС, которым была определена молекулярная группа опухоли, в зависимости от различных факторов

При проведении многофакторного анализа (регрессии Кокса) - Cox Proportional Hazard Model (Survival Regression) всей группы пациентов с АТРО ЦНС выявлено, что итоговая модель «Общая выживаемость» включает переменные: объём резекции и проведение ЛТ (рисунок 39).

	coef	exp(coef)	se(coef)	coef lower 95%	coef upper 95%	exp(coef) lower 95%	exp(coef) upper 95%	z	p	-log2(p)
Объём резекции	0.5281	1.6957	0.1297	0.2739	0.7823	1.3151	2.1864	4.0721	<5e-05	14.3896
Проведение ЛТ	-1.5737	0.2073	0.2327	-2.0297	-1.1177	0.1314	0.3270	-6.7637	<5e-05	36.1131

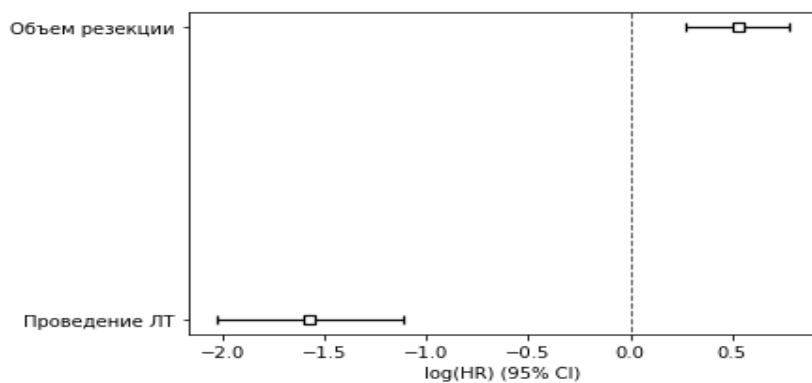


Рисунок 39 — Результаты многофакторного анализа ОВ всех пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от различных факторов

В группе пациентов с АТРО ЦНС, у которых была определена молекулярная группа опухоли, были получены следующие результаты – на ОВ влияли проведение ЛТ и группа риска (рисунок 40).

	coef	exp(coef)	se(coef)	coef lower 95%	coef upper 95%	exp(coef) lower 95%	exp(coef) upper 95%	z	p	-log2(p)
Проведение ЛТ	-0.8968	0.4079	0.3925	-1.6660	-0.1276	0.1890	0.8802	-2.2850	0.0223	5.4860
Код группы риска	1.8661	6.4629	0.4780	0.9292	2.8030	2.5325	16.4932	3.9039	0.0001	13.3671

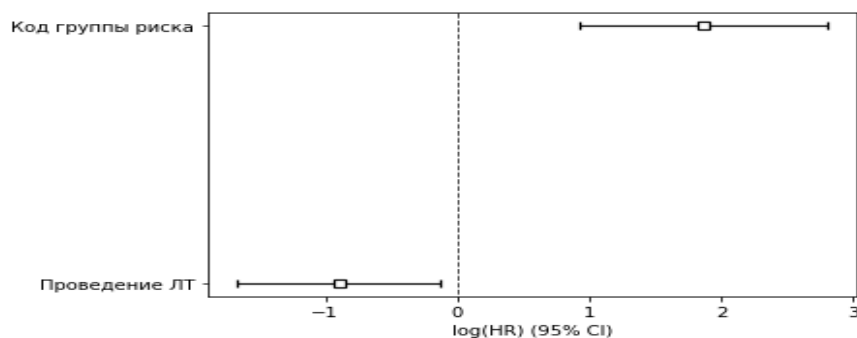


Рисунок 40 — Результаты многофакторного анализа ВВП пациентов с АТРО ЦНС, которым была определена молекулярная группа опухоли, в зависимости от различных факторов

Таким образом, при проведении многофакторного анализа установлено достоверное влияние на показатели выживаемости ряда терапевтических опций (ИТ/ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, ЛТ), а также молекулярно-биологическая характеристика опухолевых клеток.

ГЛАВА 4

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТРО ЦНС ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

4.1 Эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС.

ВДХТ с последующей ауто-ТГСК была проведена 30 пациентам с АТРО ЦНС из различных регионов Российской Федерации в возрасте от 0 до 18 лет на момент постановки диагноза (медиана возраста составила 19,5 месяца [9; 27]) Клинические и терапевтические характеристики групп пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от программ терапии представлены в таблице 16). Мальчики значительно преобладали над девочками в соотношении 2,3:1. Следует подчеркнуть, что подтвержденное метастатическое распространение опухоли чаще встречалось у пациентов, котрым проведено лечение по протоколу MUV-ATRT (81,8%), также в рамках данного протокола всем пациентам выполнены регионарная ХТ и ЛТ. На момент проведения ВДХТ с ауто-ТГСК ПО и ЧО был достигнут у 90,9% пациентов в группе «MUV-ATRT», и лишь у 50% пациентов в группе «EU-RHAB» и 57,1% при проведении других программ терапии.

На момент проведения анализа 01.05.2021 в данной группе пациентов живы 18 (60%), умерли 12 (40%) больных, из них 11 (91,6%) от прогрессирования болезни и 1 (8,4%) пациент от инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Вторичные опухоли в этой группе больных не отмечались. Среди пациентов с молекулярной группой SHH 2 пациента погибли от прогрессирования болезни, 2 находятся на динамическом наблюдении в статусе ремиссии; 1 пациент с молекулярной группой MYC умер от прогрессирования болезни; 2 пациента группы TYR в настоящее время живы без признаков заболевания.

Таблица 16 — Клинические и терапевтические характеристики групп пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от программ терапии

Показатель	EU-RHAB	MUV-ATRT	Другие протоколы	p	Всего пациентов
Пол (n=30)					
Мужской	10	10	1	0,003	21
Женский	2	1	6		9
Возраст на момент постановки диагноза (n=30)					
Младше 12 месяцев	5	5	1	0,55	11
Старше 12 месяцев	7	6	6		19
Локализация первичного опухолевого очага (n=30)					
Инфратенториальная	6	7	4	0,575	17
Супратенториальная	6	4	3		13
Стадия заболевания (n=30)					
M ₀	6	2	4	0,288	12
M+стадия (M ₁ , M ₂ , M ₃)	5	9	2		16
M _x	1	0	1		2
Объём резекции первичного опухолевого очага (n=30)					
Тотальная резекция	3	4	1	0,582	8
Субтотальная резекция	2	3	4		9
Частичная резекция	5	4	2		11
Биопсия	2	0	0		2
Проведение ЛТ (n=30)					
Локальная ЛТ	7	8	3	0,31	18
КСО	1	3	2		6
ЛТ не проводилась	4	0	2		6
Проведение ИТ\ИВ ХТ (n=30)					
Проводилась	6	11	5	0,049	22
Не проводилась	6	0	2		8
Эффект лечения на момент проведения ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30)					
ПО	4	7	3	0,289	12
ЧО	2	3	1		10
СБ	6	1	3		8
Структура событий					
Продолженный рост	6	1	2	0,136	9
Рецидив	0	2	3		5
Фатальные септические осложнения	1	0	0		1
Фатальные неинфекционные осложнения	0	0	0		0

С помощью статистического анализа было установлено, что 1-летняя ВБП составила 0,87 [0,68; 0,95], 2-летняя - 0,49 [0,3; 0,67], 5-летняя - 0,44 [0,24; 0,62] (Рисунок 41). Медиана ВБП – 23,0 месяца [16,0; 102] (6–102).

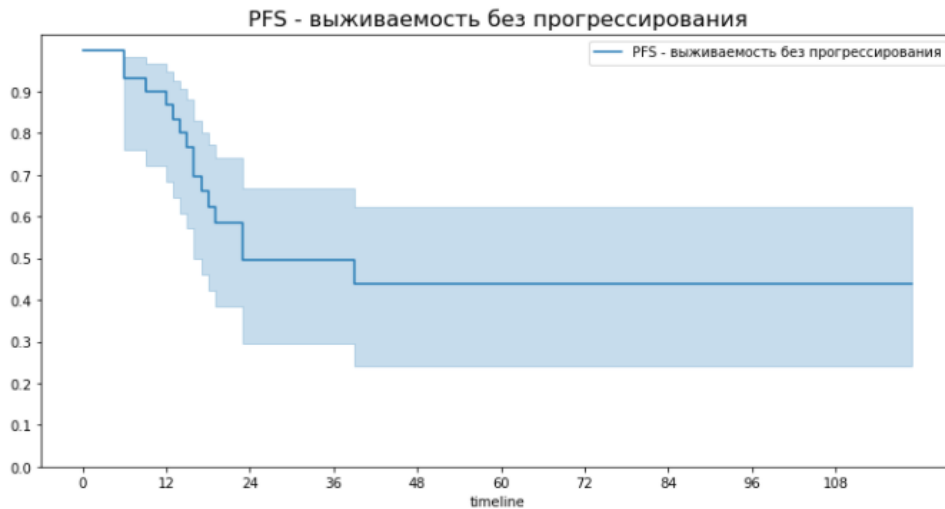


Рисунок 41 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, которым проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30)

1-летняя ОВ составила 0,97 [0,79; 1,0], 2-летняя - 0,7 [0,49; 0,84], 5-летняя - 0,44 [0,22; 0,64] (Рисунок 42). Медиана ОВ – 44,0 месяца [22,0; 102,0] (6–102).

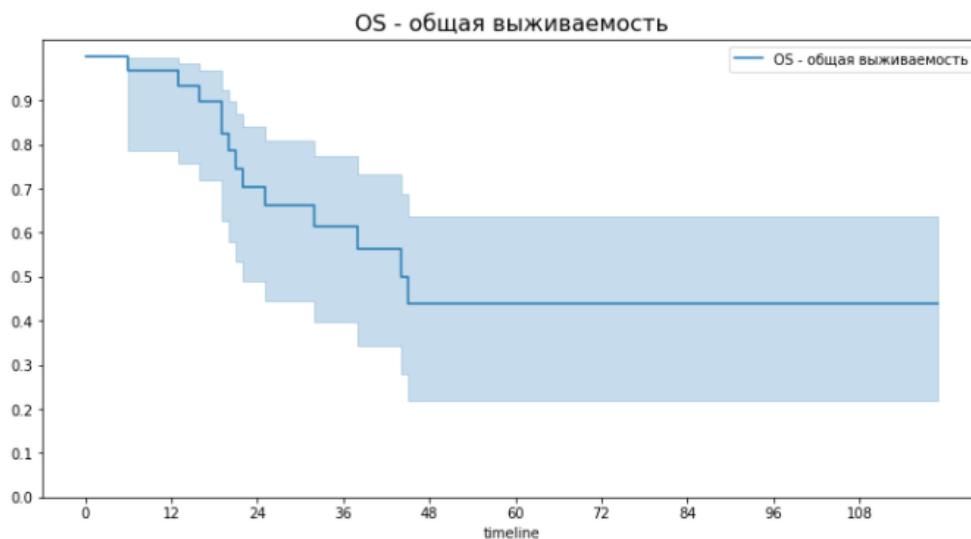


Рисунок 42 - ОВ пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК (n=30)

В рамках данного исследования был проведен анализ факторов, влияющих на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС, которым была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17 — **Выживаемость** пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от различных факторов

Факторы	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			Общая выживаемость (ОВ)		
	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p
Возраст Младше 12 месяцев (n=11) Старше 12 месяцев (n=19)	0,62 [0,28; 0,84] 0,32 [0,1; 0,57]	- [12.0; -] 23.0 [16.0; -]	0.3866	0.52 [0.15; 0.8] 0.37 [0.13; 0.62]	- [16.0; -] 38.0 [20.0; -]	0.5569
Пол Мужской (n=21) Женский (n=9)	0,55 [0.31; 0.74] 0.33 [0.08; 0.62]	- [15.0; -] 23.0 [6.0; -]	0.7295	0.48 [0.2; 0.72] 0.42 [0.11; 0.71]	44.0 [19.0; -] 45.0 [20.0; -]	0.8184
Локализация опухоли Инфратенториальная (n=17) Супратенториальная (n=13)	0.51 [0.26; 0.72] 0.23 [0.01; 0.6]	- [14.0; -] 23.0 [16.0; -]	0.6511	0.45 [0.18; 0.68] 0.4 [0.08; 0.73]	45.0 [21.0; -] 38.0 [19.0; -]	0.7290
Стадия заболевания M ₀ (n=12) M ₊ (n=16) M _x (n=2)	0.46 [0.16; 0.72] 0.52 [0.24; 0.74] 0.0 [0.0; 0.0]	39.0 [12.0; -] - [17.0; -] 9.0 [9.0; 23.0]	0.322	0.52 [0.2; 0.77] 0.41 [0.11; 0.7] 0.0 [0.0; 0.0]	- [19.0; -] 45.0 [22.0; -] 13.0 [13.0; 38.0]	0.1952
Объём резекции первичного опухолевого очага Тотальная резекция (n=8) Субтотальная резекция (n=9) Частичная резекция (n=11) Биопсия (n=2)	1.0 [1.0; 1.0] 0.37 [0.07; 0.69] 0.15 [0.01; 0.46] 0,00 [0.00; 0.00]	- [-; -] 39.0 [6.0; -] 19.0 [14.0; 23.0] 6.0 [6.0; 12.0]	<0.001	1.0 [1.0; 1.0] 0.62 [0.23; 0.86] 0.0 [0.0; 0.0] 0.0 [0.0; 0.0]	- [-; -] - [19.0; -] 32.0 [19.0; 45.0] 6.0 [6.0; 16.0]	<0.001

<i>Продолжение табл. 17</i>						
Факторы	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			Общая выживаемость (ОБ)		
	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p	Медиана вероятности выживаемости [95% ДИ]	Медиана времени, мес. [95% ДИ]	Log Rank, p
Протокол ХТ EU-RHAB (n=12) MUV-ATRT (n=11) Индивидуальные схемы терапии (n=7)	0.4 [0.14; 0.66] 0.7 [0.33; 0.89] 0.29 [0.04; 0.61]	15.0 [9.0; -] - [16.0; -] 23.0 [6.0; -]	0.1826	0.32 [0.08; 0.6] 0.5 [0.06; 0.84] 0.43 [0.1; 0.73]	21.0 [13.0; -] 45.0 [44.0; -] 38.0 [20.0; -]	0.0854
Проведение ЛТ ЛТ проводилась (n=24) ЛТ не проводилась (n=6)	0.56 [0.31; 0.75] 0.0 [0.0; 0.0]	- [19.0; -] 12.0 [6.0; 23.0]	<0.001	0.57 [0.29; 0.78] 0.0 [0.0; 0.0]	- [32.0; -] 19.0 [6.0; 38.0]	<0,001
Проведение ИТ\ИВ ХТ Проводилась (n=22) Не проводилось (n=8)	0.55 [0.29; 0.75] 0.13 [0.01; 0.42]	- [23.0; -] 15.0 [6.0; 17.0]	0.0005	0.56 [0.25; 0.78] 0.13 [0.01; 0.42]	- [38.0; -] 19.0 [6.0; 22.0]	0.0001
Эффект лечения до ВДХТ Полный ответ (n=12) Стабилизация болезни (n=10) Частичный ответ (n=8)	0.88 [0.39; 0.98] 0.0 [0.0; 0.0] 0.47 [0.12; 0.76]	- [39.0; -] 13.0 [6.0; 19.0] 18.0 [14.0; -]	<0.001	1.0 [1.0; 1.0] 0.0 [0.0; 0.0] 0.0 [0.0; 0.0]	- [-; -] 19.0 [6.0; 32.0] 45.0[20.0;45.0]	<0.001
Количество ВДХТ Однократная (n=21) Тандемная (n=9)	0.43 [0.18; 0.67] 0.44 [0.14; 0.72]	39.0 [16.0; -] 23.0 [12.0; -]	0.9284	0.39 [0.11; 0.67] 0.44 [0.14; 0.72]	45.0 [22.0; -] 38.0 [16.0; -]	0.8775
Источник ГСК СКПК (n=27) КМ+СКПК (n=3)	0.5 [0.28; 0.69] 0.0 [0.0; 0.0]	- [16.0; -] 19.0 [6.0; 23.0]	0.1006	0.53 [0.29; 0.73] 0.0 [0.0; 0.0]	- [21.0; -] 38.0[25.0;44.0]	0.2450

4.2 Выживаемость без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от различных прогностических факторов

При анализе группы пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, выявлено, что ВБП (PFS) была выше без статистической значимости у пациентов мужского пола в сравнении с женским полом: 0,55 [0,31; 0,74] и 0,33 [0,08; 0,62] соответственно, $p=0,7295$.

ВБП среди пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в возрасте 1-12 месяцев была выше, чем у пациентов старше 12 месяцев: 0,62 [0,28; 0,84] и 0,32 [0,1; 0,57] соответственно, но при этом статистически достоверной разницы получено не было ($p=0.3866$).

Локализация опухоли статистически достоверно не влияла на выживаемость: ВБП пациентов с инфратенториальными опухолями была несколько выше, чем у пациентов с супратенториальными: 0,51 [0,26; 0,72] и 0,23 [0,01; 0,6] соответственно, но статистически достоверной разницы не получено - $p=0.6511$.

Распространенность опухолевого процесса на момент диагностики статистически также достоверно не влияла на выживаемость. ВБП была незначительно выше у пациентов с M_+ -стадией заболевания, чем у пациентов с M_0 и M_x -стадиями заболевания: 0,52 [0,24; 0,74], 0,46 [0,16; 0,72] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, $p=0,322$.

При анализе влияния объёма резекции опухоли было установлено, что ВБП была статистически достоверно выше при тотальном удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией – 1,0 [1,0; 1,0], 0,37 [0,07; 0,69], 0,15 [0,01; 0,46] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0.001$ (рисунок 43).

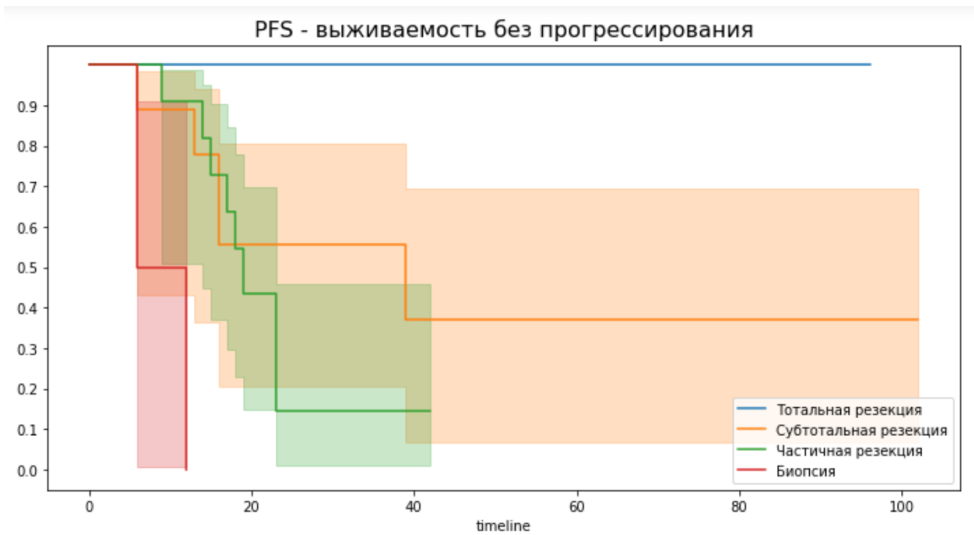


Рисунок 43 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от объёма резекции опухоли (n=30)

В зависимости от протокола терапии, ВБП была выше среди пациентов, получавших терапию по протоколу MUV-ATRT, чем по протоколу EU-RHAB и индивидуальным схемам терапии – 0,7 [0,33; 0,89], 0,4 [0,14; 0,66] и 0,29 [0,04; 0,61] соответственно (рисунок 44), но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было (p=0,1826).

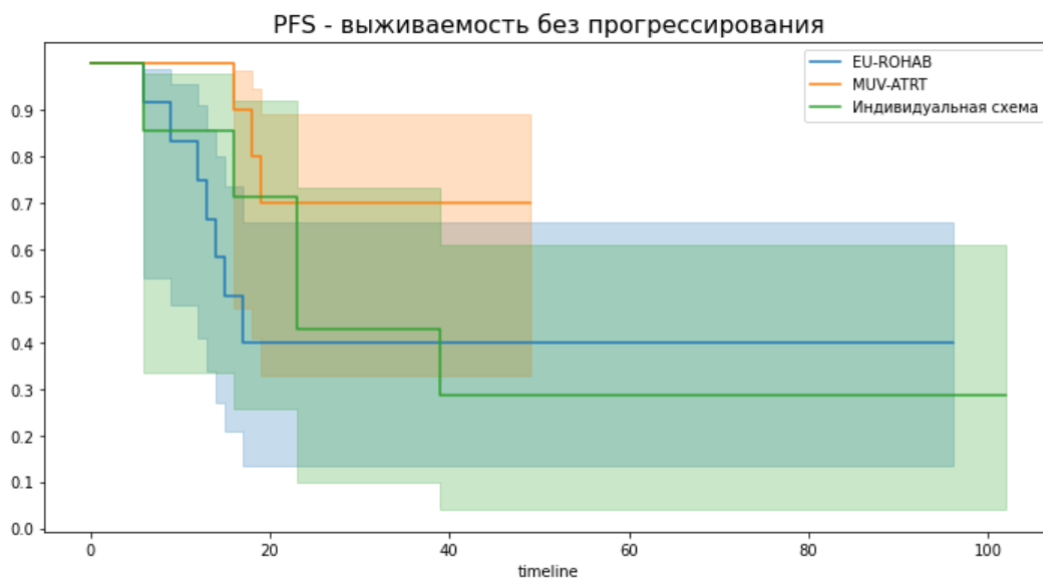


Рисунок 44 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от протокола терапии (n=30)

Проведение ЛТ статистически достоверно улучшало выживаемость пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК: ВБП при проведении ЛТ составила 0,56 [0,31; 0,75], без ЛТ - 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 45).

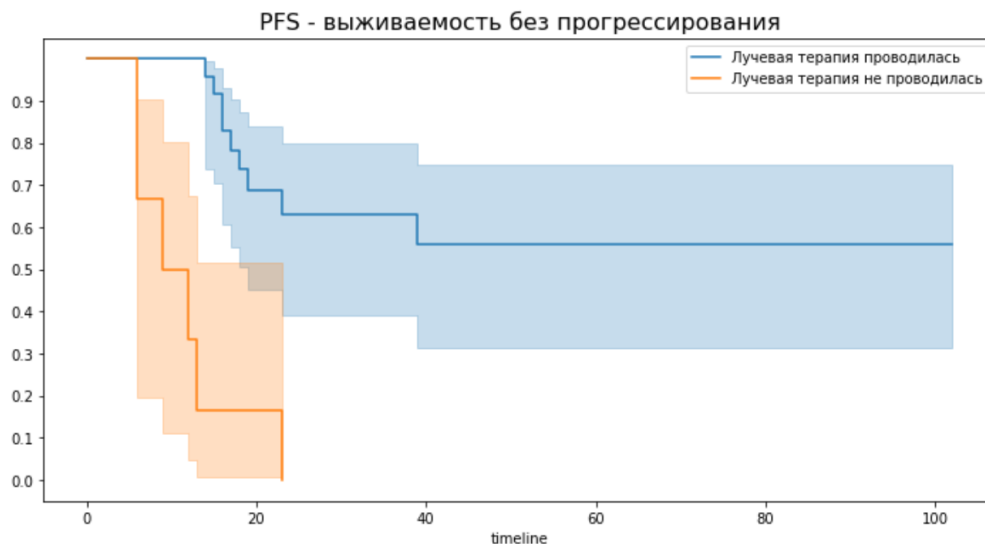


Рисунок 45 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от проведения ЛТ (n=30)

ВБП также была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ - 0,55 [0,29; 0,75] и 0,13 [0,01; 0,42] соответственно, $p=0,0005$ (рисунок 46).

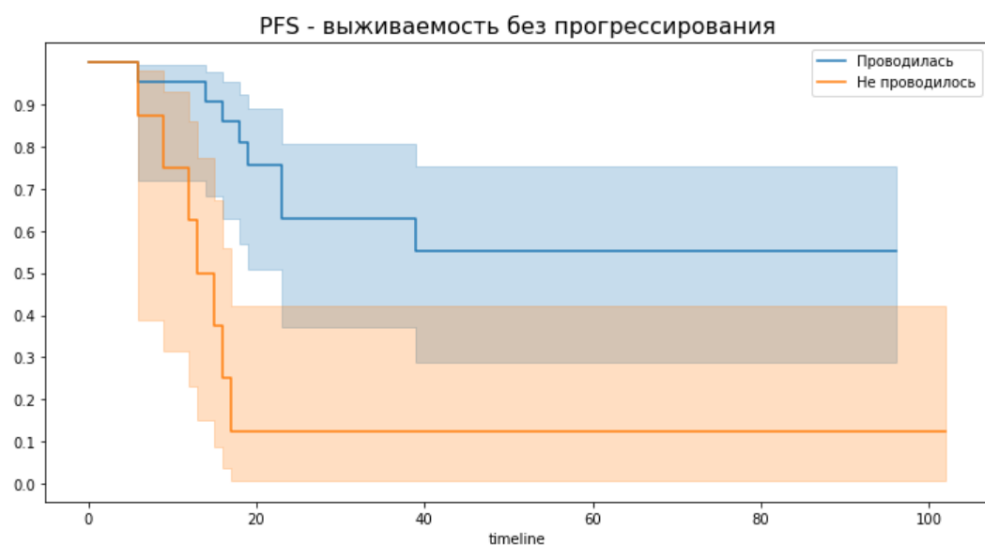


Рисунок 46 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от проведения ИТ/ИВ ХТ (n=30)

Статистически достоверно лучшая ВБП выявлена у пациентов, у которых был достигнут ПО на проведенное лечение перед выполнением этапа ВДХТ, по сравнению с пациентами с достигнутым ЧО и СБ - 0,88 [0,39; 0,98], 0,47 [0,12; 0,76] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 47).

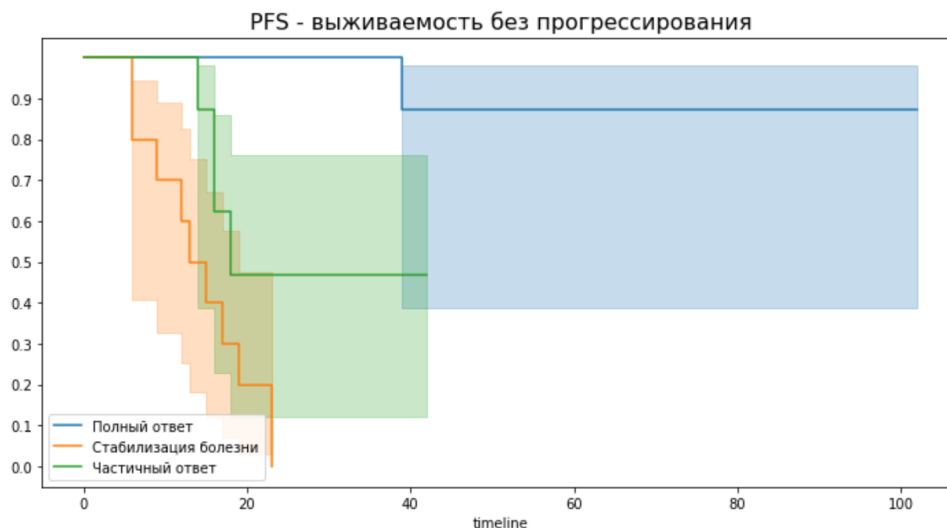


Рисунок 47 — ВБП пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от достигнутого ответа на проведенное лечение (n=30)

Не отмечено статистически достоверной разницы в ВБП у пациентов в зависимости от количества циклов ВДХТ: при проведении тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК ВБП составила 0,44 [0,14; 0,72], при однократной - 0,43 [0,18; 0,67] соответственно, $p=0,9284$.

ВБП у пациентов с АТРО была выше у пациентов, получивших СКПК, по сравнению с детьми, которые получили комбинацию КМ со СКПК - 0,5 [0,28; 0,69] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, но при этом статистически достоверной разницы получено не было ($p=0,1006$) возможно в связи с недостаточным количеством наблюдений.

В соответствии с полученными результатами установлены следующие клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно влияют на результаты ВБП у пациентов АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК:

- тотальная резекция первичного опухолевого очага;

- проведение ЛТ;
- ИТ\ИВ введение химиопрепаратов;
- достижение ПО на проведенную терапию перед этапом ВДХТ.

4.3 Общая выживаемость у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от различных прогностических факторов

При анализе группы пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, выявлено, что ОВ (OS) была выше без статистической значимости у пациентов мужского пола в сравнении с женским полом: 0,48 [0,2; 0,72] и 0,42 [0,11; 0,71] соответственно, $p=0,8184$.

Статистически достоверной разницы ОВ среди пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от возраста получено не было. ОВ у детей младше 12 месяцев составила 0,52 [0,15; 0,8], а старше 12 месяцев - 0,37 [0,13; 0,62] соответственно, $p=0,8184$.

Локализация опухоли статистически достоверно не влияла на выживаемость: ОВ пациентов с инфратенториальными опухолями была несколько выше, чем у пациентов с супратенториальными: 0,45 [0,18; 0,68] и 0,4 [0,08; 0,73] соответственно, но статистически достоверной разницы не получено - $p=0,7290$.

Распространенность опухолевого процесса на момент диагностики статистически достоверно не влияла на выживаемость. ОВ была выше у пациентов с M_0 -стадией заболевания, чем у пациентов метастатическим распространением опухоли и с пациентами, у которых стадия не была определена: 0,52 [0,2; 0,77], 0,41 [0,11; 0,7] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, $p=0,1952$.

При анализе влияния объёма резекции первичного опухолевого очага было установлено, что ОВ была статистически достоверно выше при тотальном удалении опухоли по сравнению с субтотальной резекцией,

частичным удалением и биопсией – 1,0 [1,0; 1,0], 0,62 [0,23; 0,86], 0,0 [0,00; 0,00] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0.001$ (рисунок 48).

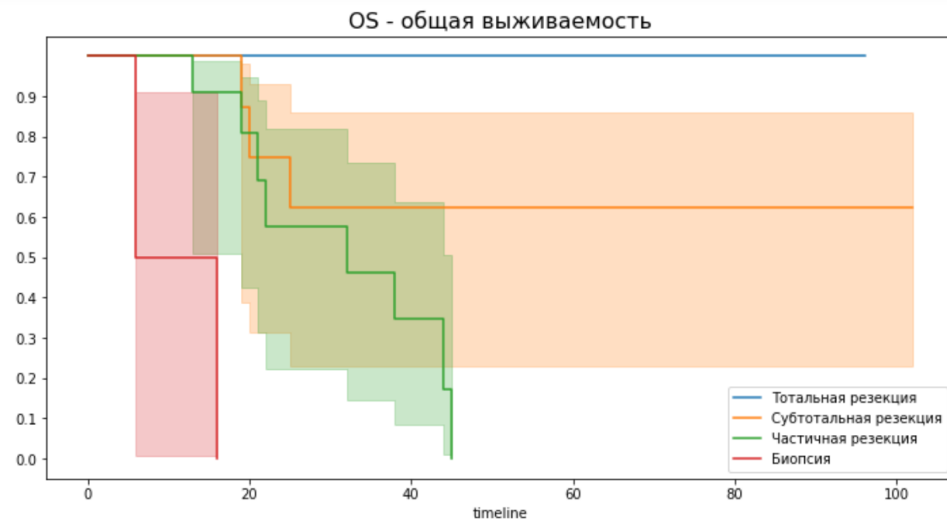


Рисунок 48 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от объёма резекции первичного опухолевого очага (n=30)

В зависимости от протокола терапии, ОВ была выше среди пациентов, получавших терапию по протоколу MUV-ATRT, чем по протоколу EU-RNAV и индивидуальным схемам терапии – 0,5 [0,06; 0,84], 0,32 [0,08; 0,6] и 0,43 [0,1; 0,73] соответственно (рисунок 49), но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было ($p=0,0854$).

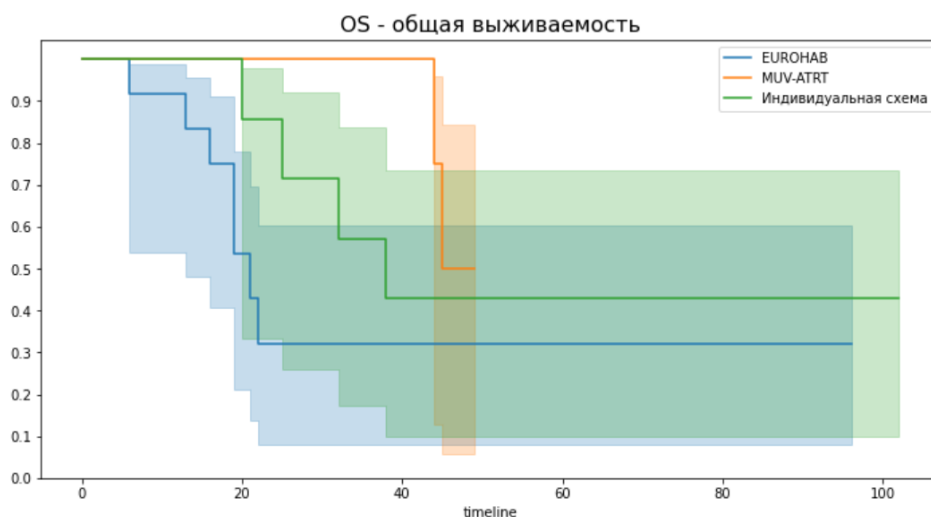


Рисунок 49 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от протокола терапии (n=30)

Проведение ЛТ статистически достоверно улучшало выживаемость пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК: ОВ при проведении ЛТ составила 0,57[0,29; 0,78], без ЛТ - 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 50).

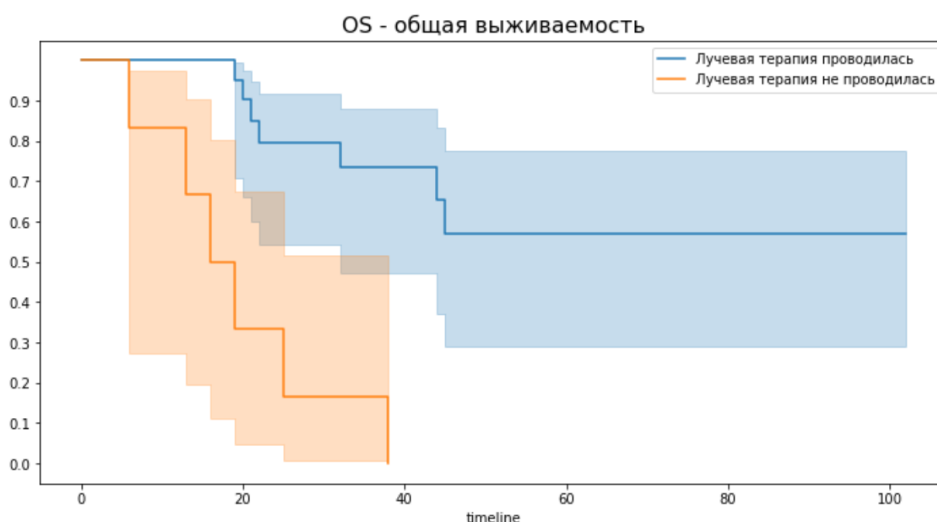


Рисунок 50 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от проведения ЛТ (n=30)

ОВ также была выше среди пациентов, которым проводили ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ - 0,56 [0,25; 0,78] и 0,13 [0,01; 0,42] соответственно, $p=0,0001$ (рисунок 51).

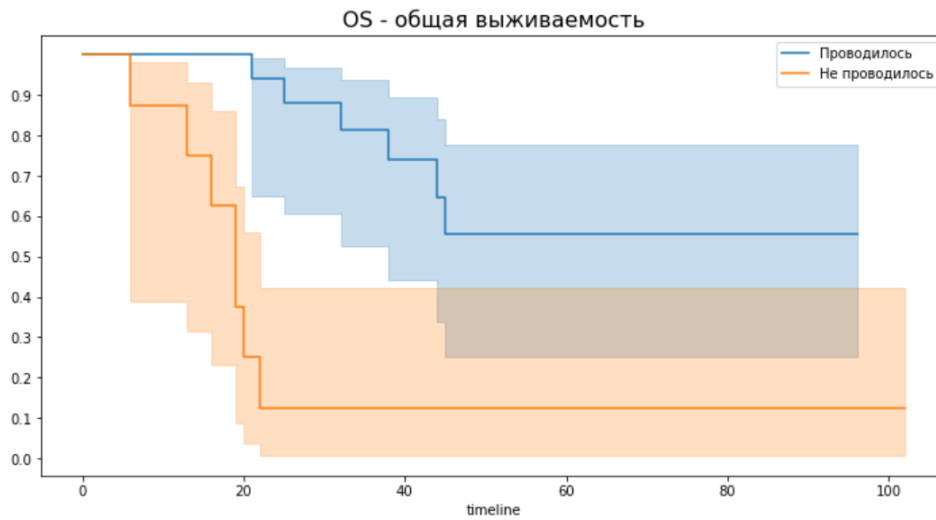


Рисунок 51 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от проведения ИТ/ИВ ХТ (n=30)

Статистически достоверно лучшая ОВ выявлена у пациентов, у которых был достигнут ПО перед проведением этапа ВДХТ, по сравнению с пациентами с ЧО и СБ на проведенное лечение - 1,0 [1,0; 1,0], 0,0 [0,00; 0,00] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, $p < 0,001$ (Рисунок 52).

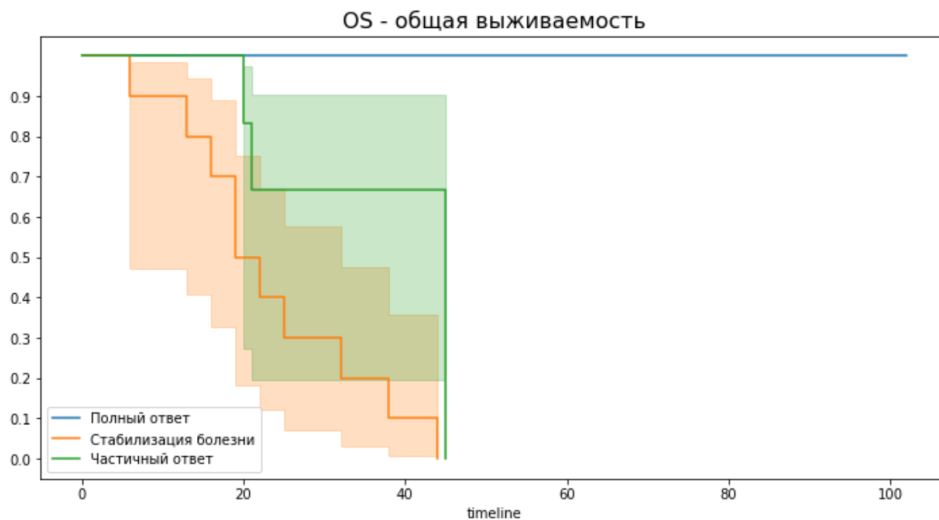


Рисунок 52 — ОВ пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от достигнутого ответа на проведенное лечение (n=30)

Не отмечено статистически достоверной разницы в ОВ у пациентов в зависимости от количества циклов ВДХТ: при проведении тандемной ВДХТ

с ауто-ТГСК ОВ составила 0,44 [0,14; 0,72], при однократной - 0,39 [0,11; 0,67] соответственно, $p=0,8775$.

ОВ у пациентов с АТРО была выше у пациентов, получивших СКПК, по сравнению с детьми, которые получили комбинацию КМ со СКПК - 0,53 [0,29; 0,73] и 0,0 [0,00; 0,00] соответственно, но при этом статистически достоверной разницы в источнике ГСК получено не было ($p=0,2450$).

В соответствии с полученными результатами установлены следующие клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно влияют на ОВ у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК:

- тотальная резекция первичного опухолевого очага;
- проведение ЛТ;
- ИТ\ИВ введение химиопрепаратов;
- достижение ПО на проведенную терапию перед этапом ВДХТ.

4.4. Многофакторный анализ факторов прогноза, влияющих на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК

Проведен многофакторный анализ (регрессия Кокса) - Cox Proportional Hazard Model (Survival Regression) пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК (рисунок 53).

	coef	exp(coef)	se(coef)	coef lower 95%	coef upper 95%	exp(coef) lower 95%	exp(coef) upper 95%	z	p	-log2(p)
Стадия заболевания	-1.8803	0.1526	0.7032	-3.2584	-0.5021	0.0384	0.6053	-2.6740	0.0075	7.0597
Проведение лучевой терапии	6.6962	809.3004	1.9633	2.8482	10.5441	17.2570	37953.6136	3.4107	0.0006	10.5919
ИТ\ИВ химиотерапия	2.5768	13.1550	0.8598	0.8917	4.2619	2.4392	70.9467	2.9971	0.0027	8.5190
Статус перед ВДХТ	1.4233	4.1508	0.5071	0.4294	2.4172	1.5364	11.2145	2.8068	0.0050	7.6427
Количество ВДХТ	-3.0293	0.0483	1.1542	-5.2915	-0.7671	0.0050	0.4643	-2.6246	0.0087	6.8489

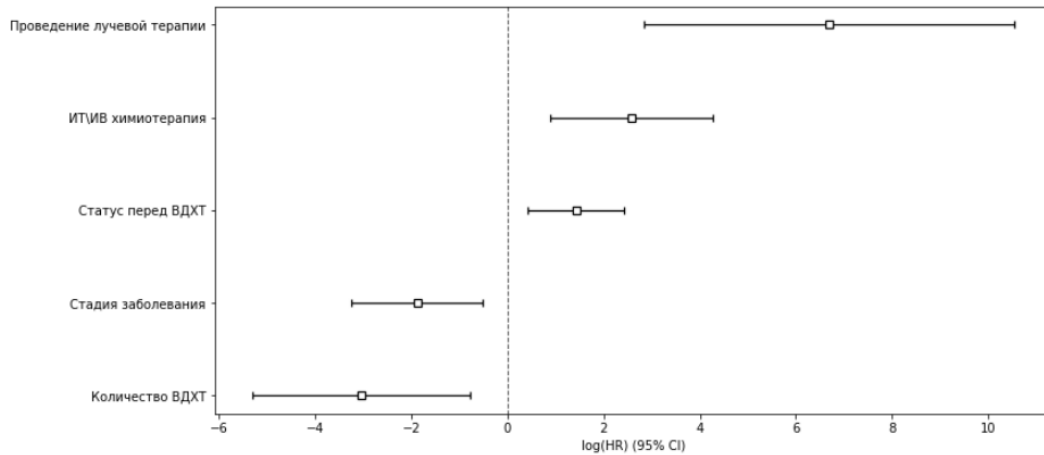


Рисунок 53 — Результаты многофакторного анализа выживаемости без прогрессирования в зависимости от различных факторов

Из рисунка выше видно, что итоговая модель «Выживаемость без прогрессирования» включает переменные: проведение ЛТ, стадия заболевания, ИТ\ИВ ХТ, статус перед ВДХТ, количество ВДХТ.

А итоговая модель «Общая выживаемость» включает переменные: возраст, локализация опухоли, проведение ЛТ, объём резекции опухоли, ИТ\ИВ ХТ, статус перед ВДХТ (рисунок 54).

	coef	exp(coef)	se(coef)	coef lower 95%	coef upper 95%	exp(coef) lower 95%	exp(coef) upper 95%	z	p	-log2(p)
Возраст	6.2285	507.0130	2.4581	1.4108	11.0463	4.0991	62711.0910	2.5339	0.0113	6.4701
Локализация	-3.9294	0.0197	1.5242	-6.9168	-0.9420	0.0010	0.3898	-2.5780	0.0099	6.6530
Объём резекции опухоли	3.0872	21.9147	1.1233	0.8856	5.2887	2.4244	198.0888	2.7484	0.0060	7.3834
Проведение лучевой терапии	5.4755	238.7654	1.7018	2.1400	8.8110	8.4992	6707.5548	3.2174	0.0013	9.5945
ИТИВ химиотерапия	6.6929	806.6427	2.2479	2.2872	11.0986	9.8469	66078.9896	2.9774	0.0029	8.4264
Статус перед ВДХТ	5.8057	332.1733	2.1426	1.6062	10.0051	4.9838	22139.7499	2.7096	0.0067	7.2138

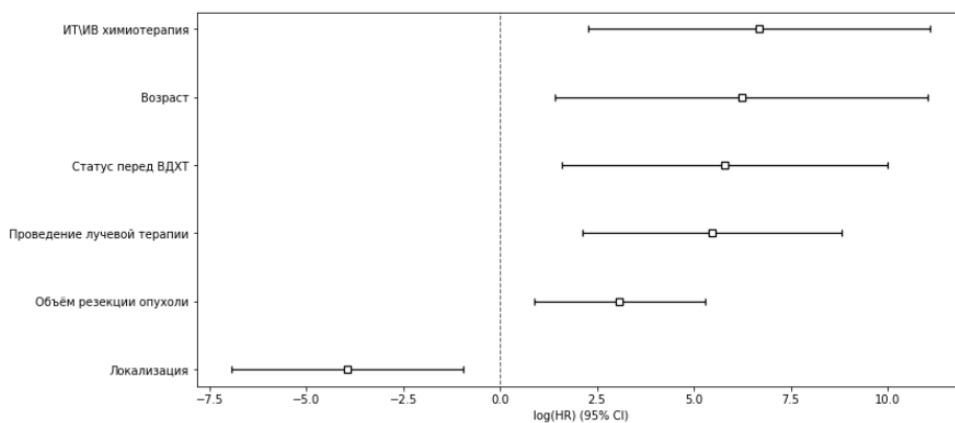


Рисунок 54 — Результаты многофакторного анализа ОВ в зависимости от различных факторов

Таким образом, при проведении многофакторного анализа установлено достоверное влияние на показатели выживаемости ряда клинических (возраст пациентов на момент постановки диагноза, локализация первичного опухолевого очага, стадия заболевания) и терапевтических опций (объём резекции первичного опухолевого очага, ИТ/ИВ ХТ, ЛТ, статус перед ВДХТ с ауто-ТГСК, количество курсов ВДХТ).

4.5 Токсические эффекты у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК

Гематологическая токсичность IV степени была выявлена у всех пациентов. Среднее количество инфузировавшихся клеток CD34+ составляло $4,98 \times 10^6$ /кг (1,9–9,2). Длительность аплазии кроветворения составила от 6 до 24 дней, с медианой в 11 дней от дня реинфузии аутологичных ГСК.

Негематологическая токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК была оценена с помощью международных СТСАЕ критериев v.5.0 по различным органам и

системам, включающих от I до V степени токсичности по различным органам и системам, где I – легкая степень, а V – смерть от токсичности:

- ототоксичность,
- нейротоксичность,
- инфекции,
- нефротоксичность,
- тошнота/рвота,
- мукозит,
- кожная токсичность,
- гепатотоксичность,
- легочная токсичность,
- кардиотоксичность.

За наблюдаемый период было выполнено 21 однократная трансплантация и 9 тандемных у 30 пациентов, суммарное количество ауто-ТГСК составило 39, которые отдельно были оценены по 4-бальной системе СТСАЕ критериев. Было получено следующее распределение токсичности по степени тяжести: I степени – 32%, 58 случаев; II степени – 46%, 83 случая; III степени – 15%, 27 случаев и IV степени – 7%, 13 случаев (рисунок 55).

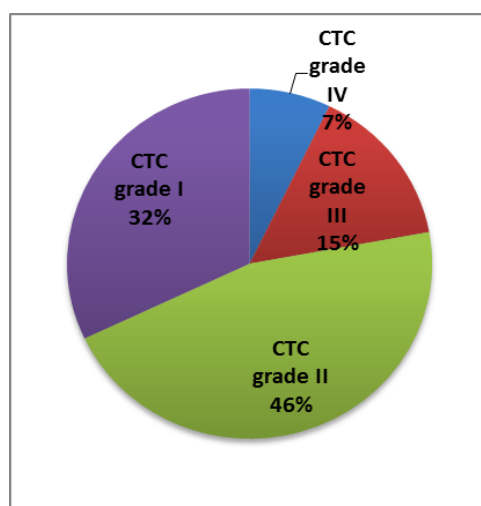


Рисунок 55 — Распределение токсичности по всем органам и системам в зависимости от степени тяжести у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК

Как видно из рисунка 56, основную долю осложнений IV степени составили тяжелые мукозиты слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также тяжелые инфекционные осложнения с развитием сепсиса.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39		
Ототоксичность				II																																					
Нейротоксичность							I																																		
Инфекции	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	
Нефротоксичность																																									
Тошнота/рвота																																									
Мукозит																																									
Кожа																																									
Гепатотоксичность																																									
Легочная																																									
Кардиотоксичность																																									

Рисунок 56 — Распределение токсичности по органам и системам и степени тяжести у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК

Примечание: 0 степень - серый цвет; I степень – голубой; II степень – зеленый; III степень – желтый и IV степень – красный.

Распределение видов токсических осложнений II–IV степеней по органам и системам оказалось следующим: наиболее часто встречающимися осложнениями были мукозиты с поражением слизистой различных отделов ЖКТ 90% (n=35), инфекционные осложнения 85% (n=33), тошнота/рвота на фоне проведения режима кондиционирования 49% (n=19), а также гепатотоксичность химиопрепаратов 49% (n=19) (рисунок 57).

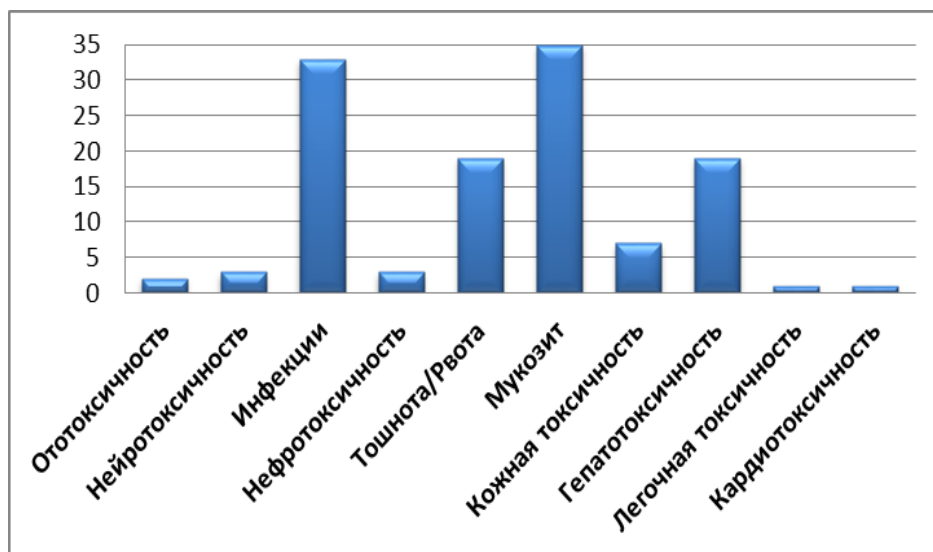


Рисунок 57 — Распределение токсичности II–IV степеней по органам и системам у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК

При попытке сравнить токсические осложнения, наблюдаемые при однократных и тандемных трансплантациях по различным органам и системам значительных отличий выявлено не было (рисунок 58).

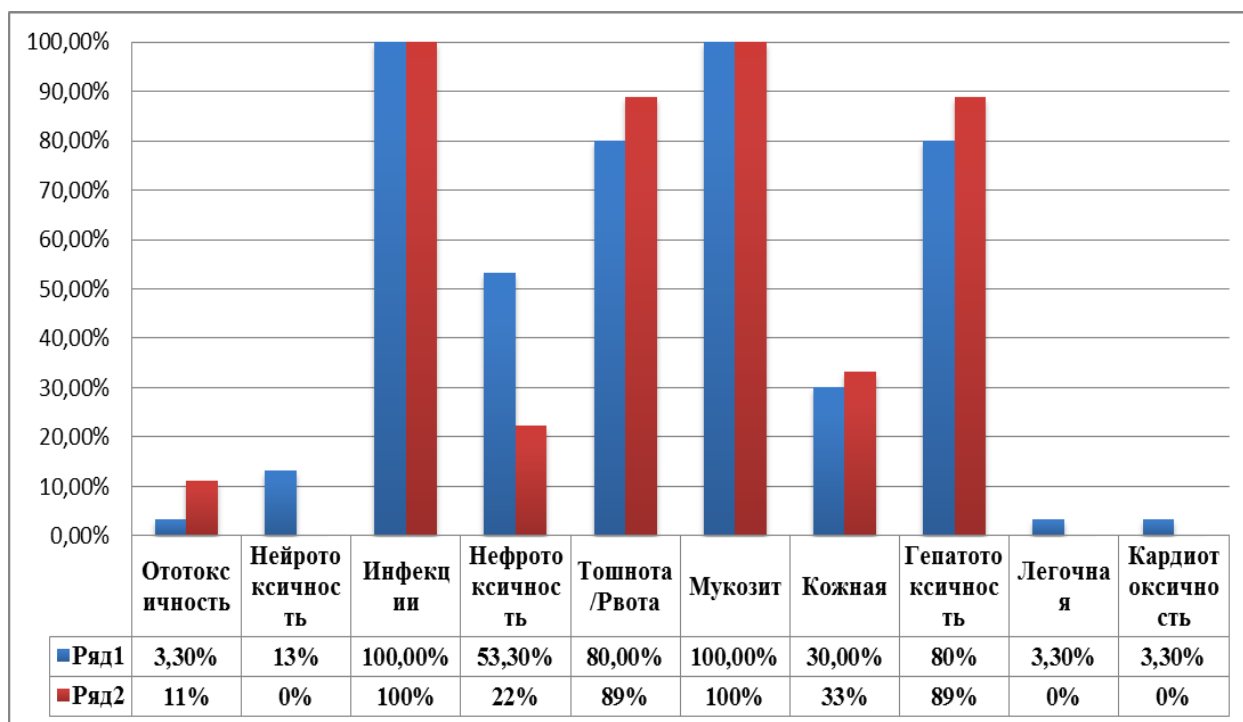


Рисунок 58 - Сравнительная характеристика токсичности при однократной (ряд 1) и тандемной (ряд 2) ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС

Таким образом, структура токсических эффектов при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК была представлена преимущественно гематологической токсичностью IV степени, инфекционной и неинфекционной токсичностью (нефротоксичностью, гепатотоксичностью, мукозитом, диспептическим синдромом).

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

АТРО ЦНС — это высокозлокачественная опухоль, возникающая преимущественно у детей младшего возраста, она составляет около 20% эмбриональных опухолей ЦНС в возрасте до 3 лет и до 40–50% всех ЗНО ЦНС на первом году жизни [58, 112]. Несмотря на свою редкость (1–2% всех детских опухолей ЦНС) АТРО опухоли вносит весомый вклад в смертность детей от ЗНО, при этом основной причиной летального исхода в большинстве случаев является ПБ [1, 16, 136]. Улучшению результатов лечения детей с АТРО ЦНС препятствует целый ряд трудностей, связанных с биологическими особенностями опухоли, ее высокой агрессивностью и необходимостью применения интенсивных комплексных схем лечения, включающих тримодальную терапию (резекцию опухоли, ХТ и ЛТ) [31, 87, 106, 120, 126]. Особенно неблагоприятным остаётся прогноз в отдельных подгруппах пациентов, в частности, у пациентов в возрасте до 1 года на момент постановки диагноза, с молекулярными группами АТРТ-МУС и АТРТ-SНН [59]. По результатам международных исследований при медиане наблюдения от 3,7 до 34,3 месяцев показатель 3-летней ОВ варьировал в пределах 20-53,3% [30, 35, 49, 50, 54, 72, 85, 88, 93, 101, 112, 115, 130, 147, 152, 160]. По данным литературы 5-летняя ВБП пациентов с АТРО ЦНС составляет 44,2% [158]. Аналогично данным литературы в нашей когорте пациентов 3-летняя ОВ составила 45% при медиане наблюдения в 29,0 месяцев, 5-летняя ВБП - 33% при медиане наблюдения 16,0 месяцев.

В текущем исследовании рассматривалась большая когорта пациентов с АТРО ЦНС, которая позволила продемонстрировать влияние на показатели ВБП и ОВ различных прогностических факторов (пола, возраста, локализации опухоли, стадии заболевания, объёма резекции первичного опухолевого очага, протокола ПХТ, проведения ЛТ, ИТ/ИВ ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК, молекулярной группы опухоли, групп риска), а также оценить

показания и эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК в терапии пациентов с данной опухолью.

Прогностические факторы, влияющие на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС.

Описанная в рамках исследования когорта в целом отражает демографические характеристики пациентов с АТРО ЦНС.

Пол

В нашем исследовании соотношение по полу полностью соответствует литературным данным. Пациентов мужского пола в изученной когорте было несколько больше, чем женского (М:Ж = 1,2:1), что аналогично международным данным [35, 48, 55, 58, 74, 158]. И ВБП, и ОВ у девочек были выше, чем у мальчиков, но статистически достоверной разницы нами получено не было ($p=0,3409$ и $p=0,0626$ для ВБП и ОВ соответственно). По данным Buscariollo D.L. и совт., ОВ у девочек была выше, чем у мальчиков ($p=0,29$) [35]. В соответствии с метаанализом Fischer-Valuck B.W. и соавт., ОВ среди лиц женского пола была несколько выше, но без статистически достоверной разницы ($p=0,910$); аналогично и в работе Yamasaki K. и соавт. продемонстрирована большая и ВБП, и ОВ у девочек ($p=0,247$ и $p=0,8$ для ВБП и ОВ соответственно) [54, 158]. И только Isikay I. и соавт., при проведении однофакторного анализа охарактеризовали мужской пол в качестве предиктора улучшения ОВ ($p=0,045$), но при проведении многофакторного анализа данной закономерности отмечено не было [77]. Учитывая полученные данные, можно говорить о том, что достоверного гендерного влияния на показатели ВБП и ОВ не отмечено.

Возраст на момент постановки диагноза.

В нашей когорте пациентов возраст на момент постановки диагноза широко варьировал от 1 месяца до 16,5 лет, медиана возраста составила 20 месяцев, что соответствует медиане возраста в 16-37 месяцев, зафиксированной в крупных международных выборках [22, 40, 54, 59, 85, 98, 130]. В возрастном соотношении преобладали пациенты 13–24 месяцев

(32,3%) и младше 12 месяцев (31%) на момент верификации диагноза. Пациенты младше 3 лет насчитывают порядка 80% пациентов всех пациентов с АТРО ЦНС, что соответствует данным литературы [54, 58, 112]. В нашем исследовании пятилетняя ВБП среди всех пациентов с АТРО ЦНС была статистически значимо выше у пациентов старше 12 месяцев в сравнении с возрастной группой от 1 до 12 месяцев: 0,38 и 0,24 соответственно, $p=0,0029$. При детальном анализе ВБП в различных возрастных группах (младше 12 месяцев, 13-24 месяца, 25-36 месяцев, старше 37 месяцев) ВБП была статистически достоверно выше в группе детей, возраст которых на момент постановки диагноза был в пределах 25-36 месяцев, а самая низкая ВБП в группе детей в возрасте до 12 месяцев, $p=0,0171$. Аналогично можно охарактеризовать и ОВ: она была статистически значимо выше у пациентов старше 12 месяцев в сравнении с возрастной группой 1–12 месяцев ($p<0.001$). При детальном анализе ОВ в различных возрастных группах ОВ была статистически достоверно выше в группе детей, возраст которых на момент постановки диагноза был в пределах 25–36 месяцев, а самая низкая ОВ в группе детей в возрасте до 12 месяцев, $p=0.0013$. Более старший возраст пациентов на момент диагностики по данным международных исследований неоднократно статистически достоверно определялся в качестве фактора прогноза, улучшающего выживаемость пациентов с АТРО ЦНС. Так, Dufour С. и соавт. определили возраст до 2 лет в качестве статистически достоверного прогностического фактора, снижающего ОВ ($p=0,01$) [50]. Bartelheim К. и соавт. выявили улучшение ОВ у пациентов старше 3 лет по сравнению с пациентами младшего возраста ($p <0,015$) [22]. На основании метаанализа, проведенного в 2017 году Fischer-Valuck В.В. и соавт., пятилетняя ОВ составила 27,7% для пациентов в возрасте от 0 до 2 лет и 37,5% для пациентов в возрасте 3 лет и старше ($p <0,001$) [54]. По данным Frühwald М.С. и соавт. более старший возраст был определен в качестве наиболее значимой детерминанты выживаемости, при этом 5-летняя ОВ для пациентов младше 1 года на

момент постановки диагноза ($n = 50$) составила только $16,7 \pm 5,7\%$, а 5-летняя ОВ у детей старше 12 месяцев - $45,3 \pm 6\%$ ($n = 93$) [59]. Isikay I. и соавт. определили статистически значимо большую ОВ у пациентов старше 2 лет ($p=0.039$) [77]. Richards A. и соавт. при проведении однофакторного и многофакторного анализа выявили статистически достоверное ухудшение ОВ у пациентов в возрасте до одного года [125]. Напротив, ряд международных авторов не выявили статистически значимого влияния возраста пациентов на момент постановки диагноза на выживаемость [35, 40, 85, 116, 121, 130, 148, 158, 159]. Таким образом, большинство исследователей показали, что чем старше пациент, тем лучше прогноз заболевания.

Локализация опухоли.

По результатам собственных данных наиболее часто АТРО ЦНС локализуются инфратенториально ($n=77$), чуть реже – супратенториально ($n=77$), что соответствует данным международной литературы [50, 54, 74, 85, 121, 158]. Аналогично исследованиям Athale U.N. и соавт. и Tekautz T.M. и соавт., опухоли спинного мозга составляют 3% всех АТРО ЦНС [19, 142]. Chi S.N. и соавт. выявили статистически достоверное влияние локализации опухоли на ОВ пациентов с АТРО ЦНС ($p = 0,04$): медиана ОВ для пациентов с супратенториальными опухолями составила 24 месяца, тогда как медиана ОВ для пациентов с опухолями задней черепной ямки не была достигнута [40]. По данным von Hoff K. и соавт., при однофакторном анализе инфратенториальная локализация опухоли была определена в качестве одного из предикторов, статистически достоверно снижающих ОВ, но при многофакторном анализе этого отмечено не было [151]. В дальнейшем большинство международных авторов не выявили статистически достоверно значимого влияния локализации опухоли на выживаемость детей в АТРО ЦНС [35, 50, 54, 77, 85, 106, 121, 148]. В нашей когорте пациентов также не получено статистически значимых различий ни в ВБП ($p=0,4338$), ни в ОВ ($p=0,9522$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии

достоверного влияния локализации первичного опухолевого очага на показатели ВБП и ОВ.

Стадия заболевания.

В нашей когорте пациентов у большинства пациентов была диагностирована локализованная стадия заболевания - M_0 (54,2 %), у 13,5% по различным техническим причинам M -стадия заболевания не была определена, а метастатическое поражение в пределах ЦНС выявлено у 32,3% пациентов. Это не противоречит международным данным, в соответствии с которыми опухолевая диссеминация на момент постановки диагноза выявляется в 20–40% случаев всех АТРО [59, 85, 124, 147]. Отсутствие метастатического распространения на момент диагностики АТРО расценивается многими авторами в качестве предиктора, достоверно улучшающего выживаемость. По данным Buscariollo D.L. и соавт., медиана ОВ для пациентов с наличием метастатического поражения составила 3 месяца по сравнению с 13 месяцами для пациентов без него ($p = 0,0001$) [35]. Dufour С. и соавт. определили наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза в качестве предиктора летального исхода ($p = 0,03$) [50]. По данным многофакторного анализа, проведенного Lau С. и соавт., только наличие отдалённых метастатических очагов было определено как независимый прогностический фактор, связанные с повышенной смертностью ($p < 0,005$) [87]. В исследовании Fischer-Valuck В.W. и соавт. пациенты с метастатическим заболеванием имели значительно худшую ОВ, чем пациенты с локализованной стадией заболевания (5-летняя ОВ, 19,5% против 33,5%; $p = 0,03$), что было подтверждено и при многофакторном анализе ($p = 0,014$) [54]. По результатам Yamasaki К. и соавт. M -стадия при постановке диагноза (M_{0-1} против M_{2-4}) была определена в качестве достоверного фактора прогноза для ВБП ($p = 0,0338$), но не влияла на ОВ [158]. По данным Richards А. и соавт. и Park М. и соавт. ОВ была значительно хуже у пациентов с метастатическим распространением опухоли по результатам однофакторного анализа, но по данным многофакторного

анализа с использованием метода регрессии Кокса наличие метастазов не было достоверно связано с влиянием на выживаемость [125, 116]. Аналогично и в нашей когорте при проведении однофакторного анализа и ВВП, и ОВ были статистически значимо выше у пациентов с локализованными формами опухоли, чем у пациентов с метастатическим распространением и пациентами, у которых стадия не была определена (M_x), но при проведении многофакторного анализа данная зависимость не подтвердилась. Нами не было выявлено статистически значимых различий в выживаемости среди пациентов с метастатическим распространением на момент постановки диагноза (M_1 - M_3). Ряд международных исследователей не выявили статистически значимого влияния распространенности опухолевого процесса на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС [22, 40, 77, 85, 106, 124]. Таким образом, результаты текущего исследования и мнения большинства авторов свидетельствуют о наличии более высоких показателей выживаемости у пациентов с M_0 -стадией по сравнению с M_+ . При этом вариант метастатического поражения (M_1 - M_3) на прогноз заболевания не влиял.

Объём резекции первичного опухолевого очага.

Влияние объёма резекции первичного опухолевого очага на выживаемость пациентов с АТРО в настоящее время является предметом дискуссии в международной литературе. Еще в 2009 году Chi S.N. и соавт. определили, что объем резекции опухоли влиял на выживаемость и безрецидивный период: 2-летняя выживаемость была достигнута у всех детей с тотальной резекцией опухоли [40]. По данным Dufour C. и соавт., качество резекции оказало значительное влияние на ОВ в однофакторном анализе, но не продемонстрировало свою значимость при корректировке на другие прогностические факторы ($p=0,50$) [50]. Lafay-Cousin L. и соавт. в 2012 году выявили, что пациенты с тотальной резекцией первичного опухолевого очага имели лучшую 2-летнюю выживаемость по сравнению с теми, которым выполняли неполное удаление опухоли: 60% против 21,7% соответственно,

$p=0,03$ [85]. По результатам многофакторного анализа, выполненного Lau C.S. и соавт., тотальная резекция опухоли в комбинации с последующей ЛТ независимо друг от друга ассоциировались со снижением смертности, $p < 0,005$ [87]. По данным Schrey D. в однофакторном анализе выполнение тотальной резекции не влияло на ВВП ($p=0,113$), но статистически достоверно улучшало ОВ ($p=0,037$) [130]. В работе Rao S.J.V. и соавт. объём резекции опухоли был определен как фактор прогноза, оказавшим статистически значимое влияние на ОВ и БСВ как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [121]. Isikay I. и соавт., а также Ma X.J. и соавт. продемонстрировали статистически достоверное улучшение ОВ у пациентов с тотальной резекцией опухоли статистически достоверно выше по сравнению с другими пациентами [77, 98]. Richards A. и соавт. продемонстрировали, что выполнение тотальной резекции позволяет достичь 3-летней ОВ 64%, что достоверно статистически выше, чем ОВ при субтотальной, частичной резекции и биопсии [125]. По результатам нашего исследования у пациентов с АТРО ЦНС ВВП была статистически достоверно выше при тотальном удалении первичного опухолевого очага по сравнению с субтотальной резекцией, частичным удалением и биопсией, $p < 0,001$. При этом, у всех пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство в объёме биопсии опухоли, в дальнейшем диагностировано ПБ. Аналогично характеризовалась и ОВ: она была статистически достоверно выше у пациентов с тотальным удалением первичного опухолевого очага по сравнению с другими пациентами, $p < 0,001$. При проведении многофакторного анализа объём резекции сохранял свою значимость в анализе ОВ всей группы пациентов с АТРО ЦНС. С другой стороны, часть международных исследователей не выявили прогностически значимого влияния радикальности операции на выживаемость пациентов с АТРО [22, 35, 73, 97, 106, 116, 126]. Таким образом, вопрос о целесообразности радикального удаления первичного опухолевого очага остается дискуссионным, при этом наши данные и мнение большинства

исследователей подтверждают факт необходимости проведения тотального удаления опухоли.

Протокол ПХТ.

Проведение ПХТ является неотъемлемым компонентом тримодальной терапии у пациентов с АТРО ЦНС [106, 120]. По данным международной литературы нет сравнительных исследований, в которых бы проводился анализ эффективности проводимых протоколов ПХТ. По данным нашего исследования среди пациентов, проживших 5 и более лет, ВБП и ОВ были выше у детей, получавших терапию по протоколу АТРО-2006, чем по EURNAB и другим протоколам терапии. При оценке 3-летней ВБП и ОВ были несколько выше была у пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом MUV-ATRT, но при этом статистически достоверной разницы в эффективности применяемых протоколов получено не было ($p=0,1120$ для ВБП и $p=0,5660$ для ОВ). Применение интенсивного протокола IRSIII (аналогичен АТРО 2006), в котором используется ХТ и ЛТ позволила достичь 2-летней ОВ в 70% случаев соответственно [40]. По нашим данным 2-летняя ОВ пациентов, получивших терапию по протоколу АТРО-2006, составила 60%, что кардинально не отличается от данных литературы. Но важно отметить клинические и терапевтические особенности этой группы пациентов, молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток, а именно: 35,8% в возрасте до 12 месяцев, 22,2% пациентов с подтверждённым метастатическим поражением, 69,1% с тотальным или субтотальным удалением первичного опухолевого очага, 67,9% с проведенной ЛТ, 95% с регионарной ХТ, отсутствие ВДХТ с ауто-ТГСК, молекулярная подгруппа TYR не менее чем в 20,9% случаев (в 50% в группе, в которой проводилось определение молекулярного субтипа опухоли). В исследовании EuroRhab, в котором использовалась стандартная химиотерапия, состоящая из антрациклинов и алкилирующих агентов в сочетании с интравентрикулярной химиотерапией метотрексатом, а в ряде случаев и ВДХТ с ауто-ТГСК, и стратифицированной по возрасту ЛТ, были достигнуты результаты

пятилетней БСВ и ОВ в 30,5% и 34,7% соответственно [22, 59]. По нашим данным 5-летняя ОВ в группе пациентов, получавших терапию по протоколу EU-RHAB составила 33%. Следует отметить клинические и терапевтические особенности этой группы пациентов, а именно: 25,9% пациентов в возрасте до 12 месяцев, 29,6% с подтверждённым метастатическим поражением, 37,0% с тотальным или субтотальным удалением первичного опухолевого очага, 62,9% с проведенной ЛТ, 40,7% с регионарной ХТ, 44,4% с ВДХТ с ауто-ТГСК.

Отдельно стоит обсудить результаты лечения АТРО ЦНС, полученные группой исследователей Медицинского Университета Вены (протокол MUV): 5-летняя ОВ составила 100%, БСВ = 88,9% [138]. В нашем исследовании не были получены такие высокие показатели выживаемости: у пациентов, получивших терапию по протоколу MUV, 3-летняя ОВ составила 70% и в дальнейшем продолжила снижение до 35%, а 3-летняя ВБП составила 43%. Также важно подчеркнуть клинические и терапевтические особенности этой группы пациентов, а именно: 47,3% пациентов в возрасте до 12 месяцев, 73,6% с подтверждённым метастатическим поражением, 47,3% с тотальным или субтотальным удалением первичного опухолевого очага, 63,1% с проведенной ЛТ, 100% с регионарной ХТ, 57,9% с ВДХТ с ауто-ТГСК. Для более объективной оценки эффективности применяемого протокола необходимо длительное наблюдение за данной когортой пациентов с последующей оценкой выживаемости.

Проведение ЛТ.

Проведение ЛТ неоднократно характеризовалось в международной литературе в качестве прогностического фактора, статистически достоверно улучшающего выживаемость пациентов с АТРО ЦНС. По данным метаанализа Athale U.H. и соавт. выявлено увеличение средней продолжительности жизни у пациентов, получивших ЛТ (18,4 месяцев против 8,5 месяцев) ($p = 0,097$) [19]. В исследовании Buscariollo D.L. и соавт. медиана ОВ для пациентов, получивших ЛТ, не была достигнута по

сравнению с медианой ОВ в 6 месяцев для тех, кто не получал ЛТ ($p < 0,001$) [35]. В многофакторном анализе Lau С. и соавт. комбинация тотальной резекции с проведением ЛТ независимо друг от друга ассоциировались со снижением смертности, $p < 0,005$ [87]. В исследовании Bartelheim К. и соавт. продемонстрировано положительное влияние проведения ЛТ на 6-летнюю ОВ, при этом 60% облученных пациентов были в возрасте младше 3 лет [22]. По данным обзора литературы Schrey D. и соавт., при проведении однофакторного и многофакторного анализов проведение ЛТ статистически достоверно улучшало и ВБП, и ОВ [130]. В исследовании Isikay I. и соавт. ЛТ оставалась единственным значимым параметром, улучшающим ОВ, как в многофакторном, так и в однофакторном анализе [77]. В недавней публикации Yang W.C. и соавт., для пациентов младше 3 лет ЛТ как фактор прогноза, статистически достоверно улучшающий ВБП и ОВ, а у пациентов старше 3 лет ЛТ улучшала ВБП, но не влияла на ОВ [159]. Frühwald M.C. и соавт. продемонстрировали статистически достоверное улучшение ОВ у пациентов младше 3 лет ($n=143$), получивших ЛТ по сравнению с необлученными пациентами – $p=0,006$ [59]. Аналогично в ряде недавних исследований проведение ЛТ определено в качестве статистически достоверного благоприятного прогностического фактора [97, 106, 116]. В нашем исследовании проведение ЛТ статистически достоверно улучшало выживаемость: ВБП при проведении локальной ЛТ, КСО и без ЛТ составила 0,5, 0,48 и 0,0 соответственно, $p < 0,001$. Также и ОВ была выше у пациентов, получавших локальную ЛТ и КСО по сравнению с необлученными пациентами, $p < 0,001$. Проведение ЛТ был единственным фактором прогноза, который продемонстрировал свою значимость при проведении многофакторного анализа при расчете и ВБП, и ОВ, что в очередной раз подчеркивает необходимость проведения ЛТ у пациентов с АТРО.

Проведение ИТ/ИВ ХТ.

Проведение ИТ/ИВ ХТ является одним из способов преодоления физиологических барьеров ЦНС при лечении опухолей головного и спинного

мозга. По данным Lafay-Cousin L. и соавт., использование ИТ/ИВ ХТ не имело значимого прогностического значения в выживаемости пациентов с АТРО ЦНС (медиана ОВ 17,8 месяцев у пациентов с регионарной ХТ против 13,1 месяцев у пациентов без неё, $p=0,32$) [85]. По данным метаанализа Schrey D. и соавт., включавшего 332 пациента с первично диагностированной АТРО ЦНС, проведение ИТ/ИВ ХТ при однофакторном анализе не влияло на ВБП ($p=0,126$), но статистически достоверно улучшало ОВ ($p<0,001$) [130]. Также в недавнем метаанализе 44 исследований, включавшем 123 пациента с метастатической АТРО, было продемонстрировано улучшение ОВ после применения регионарной ХТ (3-летняя ОВ 32% против 22% соответственно), что в очередной раз подчёркивает необходимость использования данного подхода в терапии АТРО [147]. В нашей когорте пациентов ИТ/ИВ ХТ проводилась большинству пациентов ($n=122$). При проведении однофакторного анализа ВБП была статистически достоверно выше среди пациентов, которым проводили ИТ\ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ - 0,4 и 0,09 соответственно, $p < 0,001$. При этом среди пациентов, получавших ИТ\ИВ ХТ лучшая ВБП выявлена у детей, получавших комбинацию метотрексат, цитарабин, преднизолон, чем у тех, кто получал цитарабин с этопозидом или только метотрексат - 0,45, 0,0 и 0,0 соответственно, $p=0,0045$. Аналогично и ОВ также была статистически достоверно значимо выше среди пациентов, которым проводили ИТ\ИВ введение химиопрепаратов, по сравнению с пациентами без регионарной ХТ - 0,46 и 0,22 соответственно, $p < 0,001$. При проведении многофакторного анализа проведение ИТ\ИВ ХТ сохраняло свою статистическую значимость в качестве фактора прогноза в анализе ВБП всей группы пациентов с АТРО ЦНС.

Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК.

В настоящее время метод ВДХТ с последующей ауто-ТГСК имеет неоднозначную трактовку в качестве фактора прогноза у детей с АТРО ЦНС. Адекватная оценка значимости данного метода в ряде случаев затруднена в

связи с малочисленностью исследуемых групп, различных режимов кондиционирования, а также в ряде случаев использования ЛТ. Несмотря на это, большинство авторов расценивает проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве благоприятного фактора прогноза, влияющего на выживаемость пациентов с АТРО ЦНС. Так, Lafay-Cousin L. и соавт. выявили улучшение ОВ у пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную ПХТ: 2-летняя ОВ составила 47,9 % и 27,3 % соответственно [85]. По данным метаанализа Schrey D. и соавт., выявлено статистически достоверное улучшение ВБП и ОВ у пациентов с включением в терапию ВДХТ с последующей ауто-ТГСК по данным одно- и многофакторного анализов [130]. Также в исследовании канадских учёных было продемонстрировано улучшение 5-летней ВБП у пациентов с АТРО в возрасте до 1 года, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, по сравнению с теми, кто не получал ВДХТ (50,1% и 11,3% соответственно, $p < 0,001$) [56]. По данным Yang W.C. и соавт., проведение ВДХТ с ауто-ТГСК определено в качестве статистически значимого благоприятного фактора прогноза для ОВ и ВБП у пациентов в возрасте до 3 лет, при этом у детей старше 3 лет ВДХТ с ауто-ТГСК не влияло ни на ВБП, ни на ОВ [159]. В недавнем исследовании Yamasaki K. и соавт. продемонстрировали улучшение ОВ ($p=0,025$) и БСВ ($p=0,0825$) у пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, по сравнению с пациентами, которым не выполняли ВДХТ [158]. Park M. и соавт. в своём исследовании, подчеркнули улучшение 3-летней ВБП у пациентов младше 3 лет, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК [116]. В нашем исследовании ВДХТ с ауто-ТГСК была выполнена 30 пациентам. По результатам однофакторного анализа ВБП у пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, была статистически достоверно выше, чем у пациентов, получавших среднетазовую ХТ - 0,49 и 0,29 соответственно, $p=0,0116$. При этом проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК не влияло на ОВ пациентов с АТРО ЦНС, $p=0,1324$. При проведении

многофакторного анализа ВДХТ с последующей ауто-ТГСК статистически значимо улучшало ВБП у пациентов с АТРО ЦНС.

Молекулярная группа опухоли и группы риска.

Значение молекулярной группы опухоли для выживаемости пациентов с АТРО ЦНС стало оцениваться совсем недавно, в связи с этим количество публикаций на эту тему в международной литературе пока не велико. Так, Frühwald M.C. и соавт. в 2020 году продемонстрировали в многофакторном анализе статистически достоверную зависимость ОВ от возраста пациентов и молекулярной группы и сделали попытку стратификации пациентов на группы риска [59]. Лучшая 5-летняя ОВ была определена у пациентов с молекулярной группой АТРТ-ТΥR ($48,8 \pm 10,2\%$) по сравнению с пациентами с молекулярными группами АТРТ-SНН ($19 \pm 8,8\%$) и АТРТ-МΥС ($36,4 \pm 12,5\%$) ($p=0,1275$). При разделении пациентов на 2 группы ТΥR и не-ТΥR, авторами была отмечена статистически значимое увеличение выживаемости пациентов группы ТΥR ($p=0,0429$). При проведении многофакторного анализа возраст менее 1 года и наличие молекулярной группы АТРТ-SНН или АТРТ-МΥС были статистически значимыми предикторами ухудшения ОВ у пациентов с АТРО ЦНС. При оценке групп риска лучшая 5-летняя ОВ определена у пациентов стандартной группы риска по сравнению с пациентами промежуточной и высокой групп риска – 71,5%, 62% и 20% соответственно ($p<0,0001$). В дальнейшем Upadhyaya S.A. и соавт. также выявили лучшую ОВ у пациентов младшего возраста с молекулярной группой АТРТ-ТΥR ($p=0,02$), а молекулярная группа АТРТ-SНН чаще характеризовалась метастатическим распространением опухоли и, как следствие, худшим прогнозом [148].

Также интересные данные по изучению молекулярных субтипов опухоли были представлены в исследовании Reddy A.T. и соавт. (COG ACNS 0333). При этом были получены показатели 4-летней ВБП и ОВ для пациентов с молекулярной группой ТΥR ($n=24$) 33% и 41% соответственно, с молекулярной группой СНН ($n=17$) – 50 и 56%, с молекулярной группой

МҮС (n=15) – 20 и 27% соответственно. В рамках данного протокола стратификация пациентов в соответствующие группы риска с учетом возраста и молекулярно-биологических особенностей опухоли не проводилось [124].

В нашей когорте пациентов молекулярная группа была определена у 57 пациентов: молекулярная группа SHH - у 46% пациентов, TYR - у 39% пациентов, МҮС - у 16% пациентов. 14 пациентов составили группу стандартного риска, 37 пациентов – группу промежуточного риска и 6 – группу высокого риска. Статистически достоверно лучшая ВБП была у детей с молекулярной группой TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и МҮС - 0,76, 0,15 и 0, соответственно, $p < 0,001$. ВБП выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,92, 0,19 и 0,0 соответственно, $p < 0,001$. Аналогично и лучшая ОВ была у детей с молекулярной группой TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и МҮС - 0,76, 0,29 и 0,0 соответственно, $p=0,0061$. Также ОВ выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,93 [0,59; 0,99], 0,29 [0,14; 0,46] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, $p < 0,001$. При проведении многофакторного анализа в когорте пациентов, у которых была определена молекулярная группа опухоли, отмечено статистически достоверное влияние молекулярной группы (TYR/не-TYR) на ВБП, а также группы риска на ОВ.

В группе пациентов, которым было проведено лечение по протоколу АТРО-2006, молекулярная группа была определена у 34 пациентов: молекулярная группа SHH - у 38% пациентов, TYR - у 50% пациентов, МҮС - у 12% пациентов. 12 пациентов составили группу стандартного риска, 17 пациентов – группу промежуточного риска и 5 – группу высокого риска. Более высокие показатели ВБП и ОВ выявлены у пациентов с молекулярной группой TYR, по сравнению с молекулярными группами SHH и МҮС (для ВБП $p=0,00181$, для ОВ $p=0,0434$). Также ВБП выше у пациентов стандартной группы риска, чем у пациентов групп промежуточного и высокого риска – 0,91 [0,51; 0,99], 0,19 [0,05; 0,4] и 0,0 [0,0; 0,0]

соответственно, $p < 0,001$. ОВ также была статистически значимо выше у пациентов стандартной группы риска, $p = 0,0002$.

Таким образом, при проведении программ терапии EU-RHAB и АТРО-2006 установлены более высокие показатели ВБП и ОВ у пациентов с наличием принадлежности опухоли к молекулярной группе TYR и при стратификации в группу стандартного риска. Также важно отметить, что ни в одном из указанных исследований не отражена частота встречаемости CRINET среди пациентов с молекулярной группой опухоли TYR.

Обсуждение результатов применения ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС, и факторов прогноза, влияющих на выживаемость пациентов в этой группе.

ВДХТ с ауто-ТГСК активно используется в терапии детей и молодых взрослых с химиочувствительными опухолями ЦНС высокой группы риска. В настоящее время появляется все больше литературных данных, свидетельствующих об эффективности применения данного метода в терапии больных АТРО ЦНС [56, 115, 116, 130, 158, 159]. Важной характеристикой эффективности является выживаемость пациентов после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК. 5-летняя ВБП и ОВ в нашем исследовании составили 44% и 44%, медиана ВБП составила 23,0 месяца, медиана ОВ – 44,0 месяца. Эти данные сопоставимы с результатами международных исследований [56, 67, 124, 141]. В нашем исследовании при однофакторном анализе благоприятными факторами прогноза, достоверно влияющими на ВБП у пациентов с АТРО ЦНС, получившими ВДХТ с ауто-ТГСК были тотальная резекция первичного опухолевого очага, проведение ЛТ, ИТ/ИВ введение химиопрепаратов, достижение ПО на проведённую терапию перед этапом ВДХТ. Улучшению ОВ в данной когорте пациентов статистически достоверно способствовали тотальное удаление первичного опухолевого очага, проведение ЛТ и региональной ХТ, достижение ПО на проведённую терапию перед этапом ВДХТ. При многофакторном анализе ВБП

статистически значимы были проведение ЛТ, регионарной ХТ, стадия заболевания, статус перед ВДХТ, количество ВДХТ (однократная/тандемная); при анализе ОВ – значимы переменные возраст (младше 12 месяцев/старше 12 месяцев), проведение ЛТ и регионарной ХТ, объём резекции опухоли, статус перед ВДХТ. Следует отметить, что проведение ЛТ продемонстрировало своё статистически достоверное влияние на ВБП и на ОВ в одно- и многофакторном анализе как в группе пациентов, получавших ВДХТ с ауто-ТГСК, так и во всей группе пациентов с АТРО ЦНС. Тотальное удаление опухоли статистически достоверно улучшало и ВБП, и ОВ, а при многофакторном анализе влияло только на ОВ. Отдельно стоит подчеркнуть и влияние ответа на предшествующую терапию перед проведением этапа ВДХТ. Достижение ПО на проведённую терапию статистически достоверно улучшает и ВБП, и ОВ как в одно-, так и в многофакторном анализе. Это свидетельствует о том, что статус опухоли до ВДХТ крайне важен для прогнозирования результата терапии и может рассматриваться в качестве одного из факторов, характеризующих показания для проведения ВДХТ. Аналогично значимость оценки ответа перед ВДХТ с ауто-ТГСК и достижения ПО для улучшения выживаемости пациентов уже ранее подчёркивалось и в международной литературе [56]. В нашем исследовании среди пациентов, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК, при однофакторном анализе не было отмечено статистически достоверной разницы по полу, возрасту, локализации опухоли, стадии заболевания.

Токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК в нашем исследовании не превышает данные ряда авторов [34, 91]. У пациентов младшего возраста смертность от осложнений терапии остаются достаточно частым явлением. По результатам международной литературы у пациентов в возрасте до 4 лет причиной летальных исходов наиболее часто являются инфекционные осложнения [43], и реже встречаются случаи смерти от непосредственной органной токсичности, преимущественно лёгочной и печёночной [91, 107]. В нашем исследовании было получено следующее распределение токсичности по

степени тяжести: I степени – 32%; II степени – 46%; III степени – 15% и IV степени – 7%. Не было случаев летальности, ассоциированных с непосредственной оранной токсичностью. Основную долю осложнений IV степени составили тяжелые мукозиты слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также тяжелые инфекционные осложнения с развитием сепсиса. При попытке сравнить токсические осложнения, наблюдаемые при однократных и тандемных трансплантациях по различным органам и системам в нашем исследовании значительных отличий выявлено не было. Напротив, по данным Sung K.W. и соавт., токсичность во время второй ВДХТ с ауто-ТГСК была статистически достоверно ниже по сравнению с первой [141].

В нашем исследовании среди пациентов, перенесших ВДХТ с ауто-ТГСК, в настоящее время живы 18 (60%) пациентов, умерли 12 (40%) больных. Причинами смерти пациентов данной когорте было ПБ в 91,6% случаев (n=11), а также выявлен только один летальный исход в раннем посттрансплантационном периоде от течения септического процесса у ребёнка 10 месяцев на момент проведения ТГСК. По данным некоторых исследователей фебрильная нейтропения наиболее часто ассоциирована с грам-положительной бактериемией [41]. Это подчёркивает необходимость своевременного инфекционного скрининга и проведения массивной антибактериальной и антифунгальной терапии у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует единых эффективных рекомендаций по терапии пациентов с АТРО ЦНС. В нашей работе проведена оценка результатов лечения 155 пациентов различного возраста с первично диагностированными АТРО ЦНС. На основании результатов анализа этой когорты пациентов выявлены благоприятные прогностические факторы, которые статистически достоверно улучшали показатели ВВП и ОВ пациентов с АТРО ЦНС:

- возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев);
- M₀-стадия заболевания;
- молекулярная группа ATRT-TYR опухоли;
- стандартная группа риска в соответствии с критериями стратификации по Frühwald M.C.;
- тотальная резекция первичного опухолевого очага;
- проведение ЛТ;
- ИТ/ИВ введение химиопрепаратов;
- проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК (только для ВВП).

За последнее десятилетие появляется все больше данных в пользу того, что ВДХТ с ауто-ТГСК является эффективным, имеющим приемлемую токсичность методом терапии пациентов с АТРО ЦНС и что применение данного метода приводит к увеличению выживаемости в этой группе пациентов. В режимах кондиционирования наиболее часто используются алкилирующие агенты, имеющие дозозависимый тумороцидный эффект, позволяющий преодолеть гемато-энцефалический барьер и перекрестную резистентность химиопрепаратов [124, 141, 158]. Наибольший эффект дает применение тримодальной терапии, сочетающей в себе оперативное лечение, ПХТ, в том числе и ВДХТ с ауто-ТГСК и ЛТ. Дальнейшие успехи в лечении будут связаны с углублением знаний о молекулярно-биологических характеристиках АТРО и возможным подбором эффективных комбинаций

трансплантации ГСК с таргетной терапией. Проведение рандомизированных многоцентровых клинических исследований по применению ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с АТРО ЦНС позволит разработать стандартизированные протоколы, что может улучшить результаты лечения.

ВЫВОДЫ

1. На выживаемость без прогрессирования пациентов с АТРО ЦНС статистически достоверно влияли возраст (ВБП у пациентов старше 12 месяцев 0,38, младше 12 месяцев – 0,24, $p=0,0029$), наличие метастатического поражения (ВБП при M_+ стадии 0,29 и M_0 - 0,40, $p=0,009$), объём резекции первичного опухолевого очага (ВБП при тотальной резекции 0,57, субтотальной 0,36, частичной – 0,09, биопсии – 0; $p<0,001$), проведение ЛТ (ВБП при локальной ЛТ – 0,5, КСО – 0,48, без ЛТ – 0; $p<0,001$), регионарной ХТ (ВБП при ИТ/ИВ ХТ – 0,4, без – 0,09; $p<0,001$), ВДХТ с ауто-ТГСК (ВБП при ВДХТ с ауто-ТГСК – 0,49, без 0,29; $p=0,01$), молекулярная группа (ВБП при молекулярной группе TYR - 0,76, SHH – 0,15, MYC – 0; $p<0,001$), стандартная группа риска в соответствии с критериями стратификации по Frühwald M.C. (ВБП в стандартной группе риска 0,92, для промежуточного риска – 0,19, для высокого риска – 0; $p<0,001$).
2. ВДХТ с ауто-ТГСК – более эффективный метод лечения пациентов с АТРО ЦНС по сравнению со среднедозовой терапией (ОВ=0,44, ВБП=0,49 vs. ОВ=0,40, ВБП=0,29, $p<0,001$); особенно при условии достижения ПО или ЧО со стороны остаточной опухоли после стандартной ПХТ ($p<0,001$), при отсутствии остаточной опухоли ($p<0,001$), у пациентов младше 12 месяцев ($p=0,386$).
3. ВДХТ с ауто-ТГСК характеризуется приемлемой негематологической токсичностью (токсичность III–IV ст. отмечена лишь в 22% случаев). Гематологическая токсичность IV ст. отмечалась в 100% случаев.
4. ЛТ является единственным прогностическим фактором, статистически достоверно улучшающим ВБП и ОВ как в одно- (ОВ=0,58, ВБП=0,50 vs. ОВ=0,13; ВБП 0,0; $p<0,01$), так и в многофакторном анализе ($p<0,01$).
5. Эффективными программами лечения АТРО ЦНС были АТРО-2006 и MUV-ATRT с последующим добавлением ЛТ и ВДХТ с ауто-ТГСК при наличии показаний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом агрессивности, высокой частоты метастатического поражения, риска развития синхронных и метакронных опухолей у пациентов с АТРО ЦНС необходимо выполнение комплексного обследования до начала терапии лечения с оценкой всех факторов прогноза и обязательным определением молекулярной группы опухоли. Это впоследствии позволит распределять пациентов по группам риска, что будет определять показания к проведению ВДХТ с ауто-ТГСК.

2. Первым этапом лечения рекомендовано максимально возможное удаление опухоли. При наличии остаточной опухоли на фоне химиолучевой терапии рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении повторной резекции.

3. Лучевая терапия рекомендована всем пациентам: при M_0 стадии локальное облучение, при M_+ стадии у пациентов старше 3 лет – КСО с бустом на область метастазов. У пациентов младшего возраста – на первом этапе рекомендовано проведение ПХТ с включением ВДХТ с ауто-ТГСК, при достижении эффекта – локальное облучение ложа опухоли.

4. ПХТ рекомендована всем пациентам. Возможно проведение ПХТ по протоколу АТРО-2006, MUV-ATRT с включением ВДХТ с ауто-ТГСК.

5. Проведение ВДХТ с ауто-ПСК рекомендовано у пациентов младше 12 месяцев и при определении молекулярной группы АТРТ-SHN, АТРТ-МУС; при достижении ПО или ЧО на фоне стандартной ПХТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТРО – атипичная тератоид-рабдоидная опухоль
- ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БСВ – бессобытийная выживаемость
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- в/в - внутривенно
- ВДХТ – высокодозная полихимиотерапия
- ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения
- ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
- Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗНО – злокачественные новообразования
- ИТ/ИВ – интратекальная/интравентрикулярная
- КСО – краниоспинальное облучение
- КУ – контрастное усиление
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПБ – прогрессирование болезни
- ПО – полный ответ
- ПХТ – полихимиотерапия
- ХТ - химиотерапия
- СБ – стабилизация болезни
- СКПК - стволовые клетки периферической крови
- СМ – спинной мозг
- СОД – суммарная очаговая доза
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧО – частичный ответ
- ADC - apparent diffusion coefficient, измеряемый коэффициент диффузии

CIBMTR - Center for International Blood and Marrow Research,

интернациональный центр исследования крови и костного мозга

DWI - diffusion weight imaging, диффузионно-взвешенные изображения

EBMT - European Bone Marrow Transplantation Group, европейская группа

трансплантации костного мозга

EZH2 - Enhancer of zeste homolog 2

RTPS1 - rhabdoid tumour predisposition syndrome, type 1; синдром

предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей 1 типа

RTPS2 - rhabdoid tumour predisposition syndrome, type 2; синдром

предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей 2 типа

SIOP - International Society of Paediatric Oncology, интернациональное

общество детских онкологов

SMARCB1 - SNF-related Matrix-associated Actin-dependent Regulator of

Chromatin Subfamily B Member 1

SMARCA4 - SNF-related Matrix-associated Actin-dependent Regulator of

Chromatin Subfamily A Member 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Г.А. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011–2016 гг. / Г.А. Александрова, Е.П. Какорина, Л.В. Караваева [и др.]; под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. - М.: Изд-во Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 2017. – 208 с.
2. Бурдяк, А.Я. Применение анализа «Анализ наступления события (Event history analysis) с помощью пакета SPSS». / А.Я. Бурдяк // Социальная политика: экспертиза, рекомендации, обзоры. - 2007. - № 6. - С. 189-202.
3. Бююль, А. SPSS: искусство обработки информации. / А. Бююль, П. Цефель. — СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2002.
4. Вуколов, Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL: Учебное пособие / Э. А. Вуколов. — 2-е изд., испр. и доп. — М: ФОРУМ, 2008. — С. 464–511.
5. Дубно, П.Ю. Обработка статистической информации с помощью SPSS / П.Ю. Дубно. — М.: АСТ: НТ Пресс, 2004. — С. 221–286.
6. Желудкова, О.Г. Злокачественные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. / О. Г. Желудкова, А.Г. Коршунов, С.В. Горбатовых [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2003. - Т.2. - №3 - С. 32–39.
7. Желудкова, О.Г. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации под редакцией В. Г. Полякова, М. Ю. Рыкова / О.Г. Желудкова, В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков [и др.] — СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2017. — 52 с.
8. Ким, А.В. Особенности опухолей головного мозга и их хирургического лечения у детей первых двух лет жизни / А. В. Ким, К.А. Самочерных, П.С. Солтан [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2011. - Т.170. - №4 - С. 68–72.

9. Медик, В.А. Статистика в медицине и биологии: Руководство: В 2-х томах. / В.А. Медик, М.С. Токмачев, Б. Б. Фишман. – М.: Медицина, 2001.
10. Митрофанова, А.М. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли детского возраста / А. М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, А.Н. Кисляков [и др.] // Архив патологии. - 2013. - № 5. - С. 36–42.
11. Михайленко Д. С. Мутации гена SMARCB1 в опухолях различной локализации. / Д. С. Михайленко, М. В. Телешова, Г. Д. Ефремов, Б.Я. Алексеев // Альманах клинической медицины. – 2016. - № 44(5). - С. 558–67.
12. Озеров, С.С. Резервуар Оммая для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России / С. С. Озеров, А.В. Мельников, А.Е. Самарин [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2015. - № 4. - С. 5–9.
13. Озеров, С.С. К вопросу об МРТ-диагностике спинальных метастазов медуллобластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы. / С. С. Озеров, Г. В. Терещенко, А.В. Артемов [и др.] // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2015. - № 5. - С. 72–76.
14. Рыжова, М.В. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль ЦНС без потери ядерной экспрессии INI1 / М. В. Рыжова, Ш. У. Кадыров, Э. В. Кумирова [и др.] // Архив патологии. - 2019. - № 81 (2). - С. 36–42.
15. Рыков, М.Ю. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. / М. Ю. Рыков, Е.Н. Байбарина, О.В. Чумакова [и др.] // Онкопедиатрия. - 2017. - №4(3). - С. 159–176.
16. Рыков, М.Ю. Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации. / М. Ю. Рыков // Онкопедиатрия. - 2017. - №4(4). - С. 234–245.

17. Холматова, К.К. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении. / К. К. Холматова, Е. Е. Шарашова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и Здравоохранение. - 2017. - № 4. - С. 5–26.
18. Asmaro, K. Sellar Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor Presenting with Subarachnoid and Intraventricular Hemorrhage / K. Asmaro, M. Arshad, L. Massie [et al.] // World Neurosurg. – 2019. - № 123. - P. 31–38.
19. Athale, U.H. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies / U.H. Athale, J. Duckworth, I. Odame [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2009. - № 31 (9). - P. 651–63.
20. Au Yong, K.J. How specific is the MRI appearance of supratentorial atypical teratoid rhabdoid tumors? / K.J. Au Yong, J.L. Jaremko, L. Jans [et al.] // Pediatr Radiol. – 2013. - № 43(3). - P. 347–54.
21. Babgi, M. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Spinal Cord in a Child: Case Report and Comprehensive Review of the Literature / M. Babgi, A. Samkari, A. Al-Mehdar [et al.] // Pediatr Neurosurg. - 2018. - № 53(4). - С. 254-262.
22. Bartelheim, K. Improved 6-year overall survival in AT/RT - results of the registry study Rhabdoid 2007 / K. Bartelheim, K. Nemes, A. Seeringer [et al.] // Cancer Med. – 2016. - № 5(8). - P. 1765–75.
23. Beckwith, J.B. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study / J.B. Beckwith, N.F. Palmer // Cancer. – 1978. – N 41 (5). – P. 1937–1948.
24. Benesch, M. High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB) / M. Benesch, K. Bartelheim, G. Fleischhack [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2014. – N 49 (3). – P. 370-5.
25. Benesch, M. Spinal cord atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: Clinical, genetic, and outcome characteristics in a representative European cohort /

- M. Benesch, K. Nemes, P. Neumayer [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2020. – N 67 (1). – E. 28022.
26. Biegel, J.A. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors / J.A. Biegel, J.Y. Zhou, L.B. Rorke [et al.] // *Cancer Res*. – 1999. – N 59 (1). – P. 74–9.
27. Biegel, J.A. Mutations of the INI1 rhabdoid tumor suppressor gene in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system / J.A. Biegel, B. Fogelgren, J.Y. Zhou [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2000. – N 6 (7). – P. 2759–63.
28. Biegel, J.A. Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors / J.A. Biegel, L. Tan, F. Zhang [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2002. – N 8 (11). – P. 3461–7.
29. Birks, D.K. High expression of BMP pathway genes distinguishes a subset of atypical teratoid/rhabdoid tumors associated with shorter survival // D.K. Birks, A.M. Donson, P.R. Patel [et al.] // *Neuro Oncol* – 2011. – N 13. – P. 1296–307.
30. Biswas, A. Intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor: current management and a single institute experience of 15 patients from north India / A. Biswas, P.K. Julka, S. Bakhshi [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2015. – N 157 (4). – P. 589–96.
31. Biswas, A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors: challenges and search for solutions / A. Biswas, L. Kashyap, A. Kakkar [et al.] // *Cancer Manag Res*. – 2016. – N 8. – P. 115–125.
32. Bookhout, C. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with retained INI1 (SMARCB1) expression and loss of BRG1 (SMARCA4) / C. Bookhout, T.W. Bouldin, D.W. Ellison // *Neuropathology*. – 2018. – N 38 (3). – P. 305–308.
33. Bourdeaut, F. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor / F. Bourdeaut, D. Lequin, L. Brugières [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2011. – N 17 (1). – P. 31–8.

34. Brown, R.J. Infectious complications in the first year following autologous hematopoietic progenitor cell rescue for children with brain tumors / R.J. Brown, H. Rahim, K.E. Wong [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2013. – N 60 (12). – P.2012-2017.
35. Buscariollo, D.L. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis / D.L. Buscariollo, H.S. Park, K.B. Roberts [et al.] // *Cancer*. – 2012. – N 118 (17). – P. 4212–4219.
36. Capper, D. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours / D. Capper, D.T.W. Jones, M. Sill [et al.] // *Nature*. – 2018. – N 555 (7697). – P. 469–474.
37. Capper, D. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience / D. Capper, D. Stichel, F. Sahm [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2018. – N 136 (2). – P. 181–210.
38. Chang, C.H. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas / C.H. Chang, E.M. Housepian, C. Jr. Herbert // *Radiology*. – 1969. – N 93 (6). – P. 1351–1359.
39. Chen, Y.W. Impact of radiotherapy for pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience) / Y.W. Chen, T.T. Wong, D.M. Ho [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2006. – N 64 (4). – P. 1038–43.
40. Chi, S.N. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor / S.N. Chi, M.A. Zimmerman, X. Yao [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – N 27(3). – P. 385–9.
41. Choi, Y.B. Infectious Complications during Tandem High- Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Children with High-Risk or Recurrent Solid Tumors / Y.B. Choi, E.S. Yi, J.M. Kang [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – N 11 (9). – e 0162178.
42. Chrzanowska, E.K. The importance of radiotherapy in paediatric atypical teratoid rhabdoid tumour of the brain / E.K. Chrzanowska, J. Bartoszewska, M.

Drogosiewicz [et al.] // Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. – 2009. – N 14(2). – P. 53–7.

43. Cohen, B.H. Children's Oncology Group. Pilot Study of Intensive Chemotherapy with Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report from the Children's Oncology Group / B.H. Cohen, J.R. Geyer, D.C. Miller [et al.] // *Pediatr Neurol*. – 2015. - N 53 (1). – P. 31-46.

44. Cosnarovici, M.M. Updates on the 2016 World Health Organization Classification of Pediatric Tumors of the Central Nervous System - a systematic review / M.M. Cosnarovici, R.V. Cosnarovici, D. Piciu // *Med Pharm Rep*. – 2021. - N 94 (3). – P. 282-288.

45. Cox, D. R. Regression models and life-tables. / D. R. Cox // *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*. – 1972. – N 34. – P. 187–220.

46. Dallorso, S. Evolving role of myeloablative chemotherapy in the treatment of childhood brain tumours / S. Dallorso, G. Dini, R. Ladenstein [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2005. – N 1S. – P. 31–4.

47. Del Baldo, G. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome: From Clinical Suspicion to General Management / G. Del Baldo, R. Carta, I. Alessi [et al.] // *Front Oncol*. – 2021. – N 11. – E. 586288.

48. Dho, Y.S. Investigation of the location of atypical teratoid/rhabdoid tumor / Y.S. Dho, S.K. Kim, J.E. Cheon [et al.] // *Childs Nerv Syst*. – 2015. – N 31(8). – P. 1305–11.

49. DiPatri, A.J. Atypical teratoid rhabdoid tumors of the posterior fossa in children / A.J. DiPatri, S.T. Sredni, G. Grahovac, T.Tomita // *Childs Nerv Syst*. – 2015. – N 31(10). – P. 1717–28.

50. Dufour, C. Clinicopathologic prognostic factors in childhood atypical teratoid and rhabdoid tumor of the central nervous system: a multicenter study / C. Dufour, A. Beaugrand, M.C. Le Deley [et al.] // *Cancer*. – 2012. – N 118(15). – P. 3812–21.

51. Eaton, K.W. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors / K.W. Eaton, L.S. Tooke, L.M. Wainwright [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2011. – N 56(1). – P. 7–15.
52. Fidani, P. A multimodal strategy based on surgery, radiotherapy, ICE regimen and high dose chemotherapy in atypical teratoid/rhabdoid tumours: a single institution experience. / P. Fidani, M.A. De Ioris, A. Serra [et al.] // *J Neuro-Oncol*. – 2009. – N 92. – P. 177–183.
53. Finkelstein-Shechter, T. Atypical teratoid or rhabdoid tumors: improved outcome with high-dose chemotherapy / T. Finkelstein-Shechter, A. Gassas, D. Mabbott [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2010. – N 32 (5). – P. 182–6.
54. Fischer-Valuck, B.W. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database / B.W. Fischer-Valuck, I. Chen, A.J. Srivastava [et al.] // *Cancer*. – 2012. – N 123. – P. 682–687.
55. Fonseca, A. Rare embrional brain tumors. In: *Brain tumors in children*. / A. Fonseca, S. Al-Karmi, A. Vasiljevic [et al.] - Springer, 2018. – P. 302–309.
56. Fossey, M. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature / M. Fossey, H. Li, S. Afzal [et al.] // *J Neurooncol*. – 2017. – N 132(1). – P. 155–162.
57. Frühwald, M.C. Non-linkage of familial rhabdoid tumors to SMARCB1 implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. / M.C. Frühwald, M. Hasselblatt, S. Wirth [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2006. - N 47 (3). – P. 273–8.
58. Frühwald, M.C. Atypical teratoid/rhabdoid tumors - current concepts, advances in biology, and potential future therapies. / M.C. Frühwald, J.A. Biegel, F. Bourdeaut [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2016. - N 18 (6). – P. 764–778.
59. Frühwald, M.C. Age and DNA-methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with Atypical

Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT) / M.C. Frühwald, M. Hasselblatt, K. Nemes [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2020. - N 22 (7). – P. 1006–1017.

60. Frühwald, M.C. Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from the SIOPE Host Genome Working Group / M.C. Frühwald, K. Nemes, H. Boztug [et al.] // *Fam Cancer.* – 2021. - N 20 (4). – P. 305–316.

61. Gabay, M.P. Intra-CSF administration of chemotherapy medications / M. P. Gabay, J.P. Thakkar, J.M. Stachnik // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2012. – N 70 (1). – P. 1-15.

62. Gardner, S.L. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors / S.L. Gardner, S. Asgharzadeh, A. Green [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2008. – N 51. – P. 235-40.

63. Garre', M.L. New concepts in the treatment of brain tumors in very young children / M.L. Garre', A. Cama, C. Milanaccio [et al.] // *Expert Rev Neurother.* – 2006. – N 6 (4). – P. 489-500.

64. Georger, B. A Phase I Study of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Pediatric Patients with Malignant Rhabdoid Tumors, Neuroblastoma, and Other Solid Tumors / B. Georger, F. Bourdeaut, S.G. DuBois [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2017. – N 23 (10). – P. 2433-2441.

65. Gnekow, A.K. Recommendations of the Brain Tumor Subcommittee for the reporting of trials. SIOP Brain Tumor Subcommittee. International Society of Pediatric Oncology. / A.K. Gnekow // *Med Pediatr Oncol.* – 1995. - N 24 (2). – P. 104–108.

66. Greenway, G.P. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Cerebellum in an Adult: Case Report and Literature Review / G.P. Greenway, P.S. Page, V. Patel [et al.] // *World Neurosurg.* – 2021. - N 145. – P. 57–63.

67. Guerra, J.A. Marrow-ablative chemotherapy followed by tandem autologous hematopoietic cell transplantation in pediatric patients with malignant brain tumors

- / J.A. Guerra, G. Dhall, A. Marachelian [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. - N 52(11). – P. 1543–1548.
68. Han, Z.Y. The occurrence of intracranial rhabdoid tumours in mice depends on temporal control of Smarcb1 inactivation / Z.Y. Han, W. Richer, P. Fréneaux [et al.] // *Nat Commun.* – 2016. - N 28(7). – E. 10421.
69. Hasselblatt, M. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors / M. Hasselblatt, S. Isken, A. Linge [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2013. - N 52(2). – P. 185–90.
70. Hasselblatt, M. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumors are associated with inherited germline alterations and poor prognosis / M. Hasselblatt, I. Nagel, F. Oyen [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. - N 128(3). – P. 453–6.
71. Heuer, G.G. Surgical treatment of a clival-C2 atypical teratoid/rhabdoid tumor / G.G. Heuer, H. Kiefer, A.R. Judkins [et al.] // *J Neurosurg Pediatr.* – 2010. - N 5(1). – P. 75–9.
72. Hilden, J.M. Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: response to intensive therapy and review of the literature / J.M. Hilden, J. Watterson, D.C. Longee [et al.] // *J Neurooncol.* – 1998. - N 40 (3). – P. 265–75.
73. Hilden, J.M. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry / J.M. Hilden, S. Meerbaum, P. Burger [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2004. - N 22(14). – P. 2877–84.
74. Ho, B. Molecular subgrouping of atypical teratoid/rhabdoid tumors-a reinvestigation and current consensus / B. Ho, P.D. Johann, Y. Grabovska, M.J. De Dieu Andrianteranagna [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2020. - N 22 (5). – P. 613–624.
75. Holdhof, D. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRTs) with SMARCA4 mutation are molecularly distinct from SMARCB1-deficient cases / D. Holdhof, P.D. Johann, M. Spohn [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2021. - N 141 (2). – P. 291–301.
76. Iacobelli, S. EBMT Statistical Committee. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow

Transplantation / S. Iacobelli // Bone Marrow Transplant. – 2013. - N 48 (1). – P. 1–37.

77. Isikay, I. Survival Benefit with Gross Total Resection and Adjuvant Radiotherapy in Childhood Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors: Results of a Single-Center Cohort of 27 Cases / I. Isikay, S. Hanalioglu, I. Basar [et al.] // Turk Neurosurg. – 2019. - N 29 (5). – P. 689–697.

78. Johann, P.D. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes / P.D. Johann, S. Erkek, M. Zapatka [et al.] // Cancer Cell. – 2016. - N 29(3). – P. 379–393.

79. Johann, P.D. Cribriform neuroepithelial tumor: molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome / P.D. Johann, V Hovestadt, C. Thomas [et al.] // Brain Pathol. – 2017. - N 27(4). – P. 411–418.

80. Kaplan, E.L. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations / E.L. Kaplan, P. Meier // Journal of the American Statistical Association. – 1958. - N 53. – P. 457–481.

81. Kerl, K. The histone deacetylase inhibitor SAHA acts in synergism with fenretinide and doxorubicin to control growth of rhabdoid tumor cells / K. Kerl, D. Ries, R. Unland [et al.] // BMC Cancer. – 2013. - N 13. – P. 286.

82. Kieran, M.W. Absence of oncogenic canonical pathway mutations in aggressive pediatric rhabdoid tumors. / M.W. Kieran, C.W. Roberts, S.N. Chi [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2012. - N 59(7). – P. 1155-7.

83. Kleihues, P. The WHO classification of tumors of the nervous system / P. Kleihues, D.N. Louis, B.W. Scheithauer[et al.] // J Neuropathol Exp Neurol. – 2002. - N 61(3). – P. 215-25.

84. Kohashi, K. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors / K. Kohashi, Y. Oda // Cancer Sci. – 2017. - N 108(4). – P. 547–552.

85. Lafay-Cousin, L. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience / L. Lafay-Cousin, C. Hawkins, A.S. Carret [et al.] // Eur J Cancer. – 2012. - N 48(3). – P. 353–9.

86. Lam, C.G. Science and health for all children with cancer. / C.G. Lam, S.C. Howard, E. Bouffet [et al.] // *Science*. – 2019. - N 363(6432). – P. 1182–1186.
87. Lau, C.S. Atypical teratoid rhabdoid tumors: a population-based clinical outcomes study involving 174 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2010) / C.S. Lau, K. Mahendraraj, R.S. Chamberlain // *Cancer Manag Res*. – 2016. - N 7. – P. 301–9.
88. Lee, J.Y. Atypical teratoid/rhabdoid tumors: the need for more active therapeutic measures in younger patients / J.Y. Lee, I.K. Kim, J.H. Phi [et al.] // *J Neuro-Oncol*. – 2012. - N 107. – P. 413–419.
89. Lee, J. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: The necessity of upfront radiotherapy after surgery / J. Lee, D.S. Kim, J.W. Han, C.O. Suh // *Pediatr Blood Cancer*. – 2017. - N 64(12).
90. Lee, R.S. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers / R.S. Lee, C. Stewart, S.L. Carteret [et al.] // *J Clin Invest*. – 2012. - N 122(8). – P. 2983–8.
91. Lee, S.H. Toxicity of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation using carboplatin-thiotepa-etoposide and cyclophosphamide-melphalan regimens for malignant brain tumors in children and young adults / S.H. Lee, M.H. Son, K.W. Sung [et al.] // *J Neurooncol*. – 2014. - N 120 (3). – P. 507-513.
92. Leruste, A. Clonally Expanded T Cells Reveal Immunogenicity of Rhabdoid Tumors / A. Leruste, J. Tosello, R.N. Ramos [et al.] // *Cancer Cell*. – 2019. - N 36(6). – P. 597–612.
93. Li, D. Pediatric primary spinal atypical teratoid rhabdoid tumor: a case series and review of the literature / D. Li, D.M. Heiferman, H.R. Syed [et al.] // *J Neurosurg Pediatr*. – 2019. - N 12. – P. 1–17.
94. Louis, D.N. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2007. - N 114(5). – P. 547.

95. Louis, D.N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.] - Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016.
96. Louis, D.N. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2021. — № 23(8). — P. 1231—1251.
97. Lu, V.M. Age of diagnosis clinically differentiates atypical teratoid/rhabdoid tumors diagnosed below age of 3 years: a database study / V.M. Lu, L. Di, D.G. Eichberg [et al.] // *Childs Nerv Syst.* — 2021. — № 37(4). — P. 1077—1085.
98. Ma, X.J. Overall Survival of Primary Intracranial Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor Following Multimodal Treatment: A Pooled Analysis of Individual Patient Data / X.J. Ma, D. Li, L. Wang [et al.] // *Neurosurg Rev.* — 2020. — № 43(1). — P. 281—292.
99. Mankotia, D.S. A case of primary spinal atypical teratoid/rhabdoid tumor in a 5-year-old child / D.S. Mankotia, V. Tandon, B.S. Sharma [et al.] // *J Pediatr Neurosci.* — 2016. — № 11(2). — P. 121—124.
100. Mann, H. B. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. / H. B. Mann, D. R. Whitney // *Annals of Mathematical Statistics.* — 1947. — № 18. — P. 50—60.
101. McGovern, S.L. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system / S.L. McGovern, M.F. Okcu, M.F. Munsell [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2014. — № 90(5). — P. 1143—52.
102. McNeill, K.A. Epidemiology of Brain Tumors / K.A. McNeill // *Neurol Clin.* — 2016. — № 34(4). — P. 981—998.
103. Meena, R.K. Primary spinal atypical teratoid/rhabdoid tumour presenting with hematomyelia and subarachnoid haemorrhage-a case report / R.K. Meena, R.S. Doddamani, H. Chipde [et al.] // *Childs Nerv Syst.* — 2020. — № 36(3). — P. 655—659.

104. Mhatre, R. Sellar atypical teratoid rhabdoid tumor in an adult: Clinical and pathological dilemmas / R. Mhatre, A. Kulkarni, P. Sajiv [et al.] // *Clin Neuropathol.* — 2021. — № 40(5). — P. 262—270.
105. Moujahed, R. Brain atypical teratoid rhabdoid tumor in an adult with long-term survival: Case report and review of literature / R. Moujahed, K. Ghedira, A. Zehani [et al.] // *J Cancer Res Ther.* — 2020. — № 16. — P. 243—245.
106. Mousa, A. Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors (ATRT): King Faisal Specialist Hospital and Research Centre experience / A. Mousa, A. Al-Kofide, K. Siddiqui [et al.] // *Int J Pediatr Adolesc Med.* — 2021. — № 8 (3). — P. 154—159.
107. Nazemi, K.J. High Incidence of Venous Occlusive Disease With Myeloablative Chemotherapy Following Craniospinal Irradiation in Children With Newly Diagnosed High-Risk CNS Embryonal Tumors: A Report From the Children's Oncology Group (CCG-99702) / K.J. Nazemi, V. Shen, J.L. Finlay [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* — 2016. - N 63 (9). — P.1563-1570.
108. Nemes, K. The extraordinary challenge of treating patients with congenital rhabdoid tumors—a collaborative European effort / K. Nemes, N. Clément, D. Kachanov [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* — 2018. - N 65 (6). — E.26999.
109. Neromyliotis, E. Spinal Atypical Rhabdoid Teratoid Tumor in an Adult Woman: Case Report and Review of the Literature / E. Neromyliotis, A.V. Kalyvas, E. Drosos [et al.] // *World Neurosurg.* — 2019. — № 128. — P. 196—199.
110. Nicolaidis, T. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system / T. Nicolaidis, T. Tihan, B. Horn [et al.] // *J Neurooncol.* — 2010. — № 98 (1). — P. 117—23.
111. Nowak, J. Magnetic resonance imaging surrogates of molecular subgroups in atypical teratoid/rhabdoid tumor / J. Nowak, K. Nemes, A. Hohm [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2018. — № 20(12). — P. 1672—1679.

112. Ostrom, Q.T. The descriptive epidemiology of atypical teratoid/rhabdoid tumors in the United States, 2001-2010 / Q.T. Ostrom, Y. Chen, P. M de Blank [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2014. — № 16(10). — P. 1392—1399.
113. Ostrom, Q.T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017 / Q.T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi Blank [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2020. — № 22(12 Suppl 2). — P. 1—96.
114. Pajtler, K.W. Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors / K.W. Pajtler, S. Tippelt, N. Siegler [et al.] // *J Neurooncol.* — 2016. — N 128 (3). — P. 463-471.
115. Park, E.S. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system / E.S. Park, K.W. Sung, H.J. Baek [et al.] // *J Korean Med Sci.* — 2012. — № 27(2). — P. 135—40.
116. Park, M. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System in Children under the Age of 3 Years / M. Park, J.W. Han, S.M. Hah [et al.] // *Cancer Res Treat.* — 2021. — № 53 (2). — P. 378—388.
117. Parmar, H. Imaging findings in primary intracranial atypical teratoid/rhabdoid tumors / H. Parmar, C. Hawkins, E. Bouffet [et al.] // *Pediatr Radiol.* — 2006. — № 36(2). — P. 126—32.
118. Peyrl, A. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients / A. Peyrl, M. Chocholous, A.A. Azizi [et al.] // *J Neurooncol.* — 2014. — № 120 (1). — P. 139—45.
119. Pompe, R.S. Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma: Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy / R.S. Pompe, A.O. von Bueren, M. Mynarek [et al.] // *Eur J Cancer.* — 2015. — N 51 (17). — P. 2634-2642.

120. Quinn, T.J. Trimodality therapy for atypical teratoid/rhabdoid tumor is associated with improved overall survival: A surveillance, epidemiology, and end results analysis / T.J. Quinn, M.F. Almahariq, Z.A. Siddiqui [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. — 2019. — № 66(12). — E. 27969.
121. Rao, S.J.B. Factors Influencing Survival of Children with Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors: A Single-Institute Experience in a Developing Country / S.J.B. Rao, S.K. Konar, D. Shukla [et al.] // *World Neurosurg*. — 2019. — № 129. — P. 264—272.
122. Rushing, E.J. WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. / E.J. Rushing // *Memo*— 2021. - № 14. — P. 188—191.
123. Refai, F. Long-Term Remission of a Spinal Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor in Response to Intensive Multimodal Therapy / F. Refai, H. Al-Maghrabi, H. Al Trabolsi [et al.] // *Case Rep Pediatr*. — 2019. — № 2019. — 3842835.
124. Reddy, A.T. 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 / A.T. Reddy, D.R. Strother, A.R. Judkins [et al.] // *J Clin Oncol*. — 2020. — № 38(11). — P. 1175—1185.
125. Richards, A. Outcomes with respect to extent of surgical resection for pediatric atypical teratoid rhabdoid tumors / A. Richards, R. Ved, C. Murphy [et al.] // *Childs Nerv Syst*. — 2020. — № 36(4). — P. 713—719.
126. Richardson, E.A. Atypical Teratoid Rhabdoid tumour: from tumours to therapies / E.A. Richardson, B. Ho, A. Huang // *J Korean Neurosurg Soc* — 2018. — № 61(3). — P. 302—311.
127. Rorke, L.B. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity / L.B. Rorke, R.J. Packer, J.A. Biegel // *J Neurosurg*. — 1996. — N 85(1). — P. 56—65.
128. Samaras, V. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in an 18-year-old patient / V. Samaras, A. Stamatelli, E. Samaras [et al.] // *Clin Neuropathol*. — 2009. — N 28(1). — P. 1—10.

129. Schneppenheim, R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome / R. Schneppenheim, M.C. Frühwald, S. Gesk [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2010. – N86(2). – P.279–284.
130. Schrey, D. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature / D. Schrey, F. Carceller Lechón, G. Malietzis [et al.] // *J Neurooncol.* – 2016. – N 126(1). – P. 81–90.
131. Seeringer, A. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors - experience of the EU-RHAB registry / A. Seeringer, K. Bartelheim, K. Kerl [et al.] // *Klin Padiatr.* – 2014. – N 1226(3). – P. 143–8.
132. Sévenet, N. Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers / N. Sévenet, E. Sheridan, D. Amram [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 1999. – N 65(5). – P. 1342–1348.
133. Shapiro, S. S. An analysis of variance test for normality / S. S. Shapiro, M. B. Wilk // *Biometrika.* – 1965. - N 52 (3). – P. 591–611.
134. Shiflett, J.M. Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor of the Cauda Equina in a Child: Report of a Very Unusual Case / J.M. Shiflett, B.L. Herrington, D.A. Joyner, A.G. Saad // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2020. - N 28 (7). – P. 58–62.
135. Siddiqui M. Atypical teratoid/rhabdoid tumor presenting with subarachnoid and intraventricular hemorrhage / M. Siddiqui, D. Thoms, D. Samples [et al.] // *Surg Neurol Int.* – 2019. – N 10(139). – P. 1–5.
136. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2019 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2019. – N 69(1). – P. 7–34.
137. Sinha, P. Atypical teratoid rhabdoid tumour of the spine: report of a case and literature review / P. Sinha, M. Ahmad, A. Varghese [et al.] // *Eur Spine J.* – 2015. – N 24. – P. 472–84.
138. Slavec, I. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University

- of Vienna Experience 1992-2012 / I. Slavic, M. Chocholous, U. Leiss [et al.] // *Cancer Med.* – 2014. - N 3 (1). – P. 91–100.
139. Sredni, S.T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome / S.T. Sredni, T. Tomita // *Pediatr Dev Pathol.* – 2015. - N 18 (1). – P. 49–58.
140. Steliarova-Foucher, E. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study / E. Steliarova-Foucher, M. Colombet, L.A.G. Ries [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. - N 18 (6). – P. 719–731.
141. Sung, K.W. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor / K.W. Sung, D.H. Lim, E.S. Yi [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2016. - N 48 (4). – P. 1408–1419.
142. Tekautz, T.M. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy / T.M. Tekautz, C.E. Fuller, S. Blaney [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2005. - N 23 (7). – P. 1491-1.
143. Theruvath, J. Locoregionally administered B7-H3-targeted CAR T cells for treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors / J. Theruvath, E. Sotillo, C.W. Mount [et al.] // *Nat Med.* – 2020. - N 26 (5). – P. 712-719.
144. Torchia, J. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis / J. Torchia, D. Picard, L. Lafay-Cousin [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – N 16. – P. 569–82.
145. Torchia, J. Integrated (epi)-Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors / J. Torchia, B. Golbourn, S. Feng [et al.] // *Cancer Cell.* – 2016. - N 30 (6). – P. 891–908.
146. Tsitsopoulos, P.P. Infantile Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor of the Spine Presenting with Acute Hydrocephalus / P.P. Tsitsopoulos, K. Marinos, E. Chochliourou [et al.] // *Pediatr Neurosurg.* - N 55 (5). – P. 313–318.
147. Underiner, R.M. Meta-Analysis of Treatment Modalities in Metastatic Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors in Children / R.M. Underiner, M. Eltobgy, J.R. Stanek [et al.] // *Pediatr Neurol.* – 2020. - N 108. – P. 1066–112.

148. Upadhyaya, S.A. Relevance of Molecular Groups in Children with Newly Diagnosed Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor: Results from Prospective St. Jude Multi-institutional Trials / S.A. Upadhyaya, G.W. Robinson, A. Onar-Thomas [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2021. - N 27(10). – P. 2879–2889.
149. Upadhyaya, S.A. Phase II study of alisertib as a single agent in recurrent or progressive atypical teratoid rhabdoid tumors / S.A. Upadhyaya, O. Campagne, G.W. Robinson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* – 2020. - N 38(15)_suppl. – P. 10542.
150. Voisin, M.R. Atypical Teratoid/Rhabdoid Sellar Tumor in an Adult with a Familial History of a Germline SMARCB1 Mutation: Case Report and Review of the Literature / M.R. Voisin, C. Ovenden, D.S. Tsang [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019. - N 127. – P. 336–345.
151. Von Hoff, K. Frequency, risk-factors and survival of children with atypical teratoid rhabdoid tumors (AT/RT) of the CNS diagnosed between 1988 and 2004, and registered to the German HIT database / K. Von Hoff, B. Hinkes, E. Dannemann-Stern [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. - N 57. – P. 978–985.
152. Wang, R.F. Atypical teratoid/rhabdoid tumours: clinicopathological characteristics, prognostic factors and outcomes of 22 children from 2010 to 2015 in China / R.F. Wang, W.B. Guan, Y. Yan [et al.] // *Pathology.* – 2016. - N 48(6). – P. 555–63.
153. Warmuth-Metz, M. CT and MR imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system / M. Warmuth-Metz, B. Bison, E. Dannemann-Stern [et al.] // *Neuroradiology.* – 2008. - N 50(5). – P. 447–52.
154. Weber, D.C. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy / D.C. Weber, C. Ares, R. Malyapa [et al.] // *J Neurooncol.* – 2015. - N 121(2). – P. 389–97.
155. Wetmore, C. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children / C. Wetmore, J. Boyett, S. Li [et al.] // *Orr Neuro Oncol.* – 2015. - N 17(6). – P. 882–8.

156. Wilson, B.G. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation / B.G. Wilson, X. Wang, X. Shen [et al.] // *Cancer Cell*. – 2010. - N 18. – P. 316–28.
157. Wu, H.Y. Imaging features of spinal atypical teratoid rhabdoid tumors in children / H.Y. Wu, W.B. Xu, L.W. Lu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. - N 97(52). – E. 13808.
158. Yamasaki, K. Clinical characteristics, treatment, and survival outcome in pediatric patients with atypical teratoid/rhabdoid tumors: a retrospective study by the Japan Children's Cancer Group / K. Yamasaki, C. Kiyotani, K. Terashima [et al.] // *J Neurosurg Pediatr*. - 2019. - N 15. – P. 1–10.
159. Yang, W.C. Effect of Early Radiotherapy Initiation and High-Dose Chemotherapy on the Prognosis of Pediatric Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors in Different Age Groups / W.C. Yang, H.J. Yen, M.L. Liang [et al.] // *J Neurooncol*. - 2020. - N 147 (3). – P. 619–631.
160. Zaky, W. 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 // W. Zaky, G. Dhall, L. Ji [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2014. - N 61(1). – P. 95–101.
161. Zhao, R.J. Primary Intracranial Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors: A Clinicopathologic and Neuroradiologic Study / R.J. Zhao, K.Y. Wu, J.G. Zhang [et al.] // *J Child Neurol*. – 2015. - N 30(8). – P. 1017–23.
162. Zimmerman, M.A. Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor / M.A. Zimmerman, L.C. Goumnerova, M. Proctor [et al.] // *J Neurooncol*. – 2005. - N 72 (1). – P. 77–84.
163. Zin, F. Histopathological patterns in atypical teratoid/rhabdoid tumors are related to molecular subgroup / F. Zin, J.A. Cotter, C. Haberler [et al.] // *Brain Pathol*. – 2021. - N 31(5). – E. 12967.