

Лечение детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: современные подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли

С. Р. Загидуллина¹, А. С. Левашов¹, В. А. Григоренко¹, Т. Т. Валиев^{1,2,3}

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение медуллобластомы (МБ) у детей является сложной задачей клинической онкологии. Существующие протоколы лечения являются риск-адаптированными, и критерии прогностических групп риска постоянно дополняются по мере расширения представлений о молекулярно-биологических основах опухолевой трансформации при МБ. В настоящей статье рассмотрены современные программы лечения МБ, которые стали основой российских и международных клинических рекомендаций. Проанализированы результаты лечения МБ в зависимости от режимов химио- и лучевой терапии, наличия или отсутствия метастатического поражения, гистологического варианта и молекулярно-биологических характеристик опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллобластома, химиотерапия, лучевая терапия, лечение, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Treatment of medulloblastoma in pediatric patients over 3 years old: modern approaches with respect to molecular and biologic tumor features

S. R. Zagidullina¹, A. S. Levashov¹, V. A. Grigorenko¹, T. T. Valiev^{1,2,3}

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N. N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russia

²Federal State Funded Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of Ministry of Health of Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of Russia

SUMMARY

Medulloblastoma (MB) treatment in pediatric patients is an open challenge in clinical oncology. Current treatment protocols are risk-adopted and risk group criteria continuously evolve by increasing data about molecular and biologic mechanisms of MB tumorigenesis. In the current issue it is reviewed modern treatment programs, which became a basis of Russian and International clinical recommendations. It is analyzed treatment results according to regimens of chemotherapy and irradiation, absence or presence of metastases, histologic variant and molecular and biologic tumor features.

KEY WORDS: medulloblastoma, chemotherapy, irradiation, treatment, children.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was performed without external funding.

В настоящее время опухоли центральной нервной системы (ЦНС) вместе с гемобластомами находятся на первом месте в структуре онкологической заболеваемости у детей и встречаются с частотой 5 случаев на 100 тысяч детей [1, 2, 3]. Наиболее распространенными из них являются глиальные (40%), эмбриональные (11%) опухоли и опухоли гипофиза (11%) [4]. Медуллобластома (МБ) является наиболее частой эмбриональной опухолью и составляет 15–20% всех опухолей ЦНС (и 30–40% опухолей задней черепной ямки), у детей встречается почти в 10 раз чаще, чем у взрослых. Наиболее часто МБ диагностируется у детей в возрасте 2–8 лет (медиана возраста 6 лет) и составляет 0,5–0,7 случая на 100 тысяч детей [5, 6]. Помимо спорадических случаев, описана МБ в рамках синдромов предрасположенности к развитию злокачественных опухолей (Горлина – Гольца, Ли – Фраумени, Тюрко и др.)

В соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2016 года выделяют четыре гистологических варианта МБ: классический, десмопластический, МБ с выраженной нодулярностью,

крупноклеточный-анапластический. С учетом молекулярно-генетических aberrаций, выявляемых практически у всех больных МБ, определены четыре молекулярные подгруппы МБ: с активацией WNT-сигнального пути, с активацией SHH-сигнального пути, группа 3 и группа 4 МБ [7, 8, 9, 10, 12, 14].

WNT-молекулярная подгруппа является самой редкой и составляет около 10% случаев. SHH молекулярная подгруппа выявляется в 30% случаев, группа 3 – в 20%, группа 4 – в 40% случаев [2, 8, 9, 11, 15].

Метастатическое распространение в дебюте заболевания наиболее часто встречается в группах 3 и 4 (35–50%) и значительно реже в WNT (3%) и SHH (22%) молекулярных подгруппах [2, 8].

Большинство медуллобластом WNT молекулярной подгруппы, группы 3 и 4 представлены классическим гистологическим вариантом (86, 75 и 85% соответственно). Десмопластический гистологический вариант опухоли является преобладающим в SHH молекулярной подгруппе (40,5%) [2, 8, 11, 15].

Для каждой подгруппы МБ характерны специфические генетические мутации, амплификации или хромосомные aberrации. Так, в 90% случаев WNT молекулярной подгруппы установлено наличие мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1*, в 25% SHN молекулярной подгруппы – в гене *PTCH1* и в 15% – в гене *TP53*. Кроме того, амплификации гена *N-MYC* встречаются при МБ SHN молекулярной подгруппы и в группе 4, тогда как амплификация гена *C-MYC* – в группе 3. Не менее значимыми являются aberrации, затрагивающие хромосомы 6 и 17. Моносомия 6 или делеция 6q в WNT молекулярной подгруппе встречается до 85%, изохромосома 17q определяется в группе 3 в 22% и в группе 4 – у 70% больных [2, 8, 9, 11, 14, 15, 18].

Учитывая наличие специфических клинических, прогностических, молекулярно-биологических особенностей каждой молекулярной подгруппы, диагностика МБ на современном этапе требует комплексного подхода с учетом результатов молекулярно-биологических методов исследования опухолевой ткани, а также возраста ребенка на момент выявления заболевания, предиагностического интервала, распространенности опухолевого поражения в соответствии с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8, 13, 14, 16, 17, 19, 32].

Программы лечения детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет

В связи с морфофункциональной незрелостью органов и систем детей до 3 лет терапевтические опции в данной возрастной группе ограничены оперативным и лекарственным методами лечения. Лучевая терапия при МБ у детей до 3 лет не проводится. У больных в возрасте старше 3 лет лечение МБ включает оперативное удаление опухоли, краниоспинальную лучевую терапию и химиотерапию [8, 9, 10].

Программы лечения детей старше 3 лет, в соответствии с крупными международными исследованиями, проведенными за последние 25 лет, можно разделить на три группы:

- 1) лучевая терапия, химиотерапия и (или) высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) (SJMB-96, SJMB-2003, SJMB-2012, POG 9031 [arm 2], COG ACNS 0331, HIT-SIOP PNET 4, PNET HR+5, HIT 2000 [non-met-AB4]) [20, 21, 22];
- 2) индукционная химиотерапия, лучевая терапия, химиотерапия и (или) ВДХТ с аутоТГСК (HIT 2000 (met – AB4), POG 9031 (arm 1), COG ACNS 0333) [28];
- 3) индукционная химиотерапия, ВДХТ с аутоТГСК с последующей лучевой терапией (Head Start 3, Head Start 4, PNET HR+5) [29, 30].

Представленные лечебные подходы являются ризк-адаптированными. Стратификация пациентов на группы стандартного и высокого ризка проводится в соответствии с R- и M-статусом МБ [12]:

- R0 – размер остаточной опухоли менее 1,5 см²;
- R1 – размер остаточной опухоли более 1,5 см²;
- M0 – отсутствие метастатического поражения;
- M1 – наличие опухолевых клеток в спинно-мозговой жидкости;

- M2 – наличие метастатического поражения оболочек и (или) вещества головного мозга;
- M3a – наличие метастатического поражения оболочек и (или) вещества спинного мозга;
- M3b – наличие метастатического поражения оболочек и (или) вещества головного и спинного мозга;
- M4 – наличие метастатических очагов за пределами ЦНС.

M-статус отражает особенности поражения ЦНС при МБ: оболочки, вещество головного и (или) спинного мозга, обнаружение опухолевых клеток в спинномозговой жидкости и распространение опухоли за пределы ЦНС.

Исторически критерием включения в группу стандартного ризка являлось наличие R0M0-статуса, а в группу высокого ризка – R1- и (или) M+-статуса.

Результаты лечения медуллобластомы группы стандартного ризка у детей в возрасте старше 3 лет

Наиболее значимыми программами лечения детей с МБ группы стандартного ризка являются: COG ACNS 0331, HIT-SIOP PNET4, CCG/POG 9961, SJMB-96 (табл. 1). В протоколах COG ACNS 0331 и HIT-SIOP PNET4 оценивались различные режимы лучевой терапии, в программах CCG/POG 9961 и SJMB-96 проводилось сравнение эффективности режимов химиотерапии.

В исследовании Американской детской онкологической группы COG ACNS 0331 при применении редуцированной дозы (18 Гр) краниоспинального облучения (ККО) у детей в возрастной группе от 3 до 7 лет отмечена тенденция к выявлению более низких показателей общей и бессобытийной выживаемости (ОВ и БСВ): 77,9 и 71,9% в группе с ККО 18 Гр, 85,8 и 82,6% в группе с ККО 23,4 Гр (при сравнении ОВ $p = 0,052$; для БСВ $p = 0,075$) [31].

В международном Европейском рандомизированном исследовании HIT-SIOP PNET4 при сравнении терапевтических эффектов стандартного конвенционного фракционирования и гиперфракционирования статистически достоверной разницы в показателях 5-летней БСВ не отмечено (77% в группе со стандартной конвенционной лучевой терапией и 78% в группе с гиперфракционированием; $p = 0,9$). Следовательно, применение режима гиперфракционирования не привело к увеличению показателя БСВ у пациентов в группе стандартного ризка [22, 23, 24, 25].

В рандомизированном исследовании CCG/POG 9961 проводилось сравнение эффективности режимов химиотерапии с циклофосфамидом и ломустином после этапа стандартной лучевой терапии. Пятилетняя ОВ и БСВ в группе пациентов, которым проводилось лечение с циклофосфамидом, составили 86 и 82%, с ломустином – 85 и 80% соответственно. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что для достижения достаточно высоких показателей ОВ и БСВ у пациентов в группе стандартного ризка возможно применение любого из изученных режимов химиотерапии [33].

Особенностью программы SJMB-96 было применение четырех курсов полихимиотерапии с включением высокодозного циклофосфамида (2 г/м²) и последующей ауто-ТГСК после каждого курса. При этом показатели

5-летней ОВ и БСВ составили 85 и 83% соответственно. Следовательно, увеличение разовой дозы циклофосфамида с 1 до 2 г/м² в сравнении с исследованием CCG/POG 9961 позволило сократить количество курсов химиотерапии с 8 до 4 при сохранении высокой эффективности [34].

В соответствии с результатами крупных международных исследований оптимальным подходом в лече-

нии детей с МБ группы стандартного риска в возрасте старше 3 лет является применение стандартной конвенционной лучевой терапии в объеме КСО в дозе 23,4 Гр с локальным облучением ЗЧЯ до СОД 54 Гр. Критерии для снижения дозы КСО требуют дополнительного изучения с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли.

Таблица 1
Программы лечения медуллобластомы группы стандартного риска у детей в возрасте старше 3 лет

Исследование	Количество пациентов	Доза КСО / РОД	Объем локальной ЛТ	Режим химиотерапии
COG ACNS0331	237	23,4 / 1,8 Гр	54 Гр на ЗЧЯ	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 9 курсов поддерживающей химиотерапии (2 курса цисплатин 75 мг/м ² , ломустин 75 мг/м ² , винкристин 1,5 мг/м ² и 1 курс циклофосфамид 1000 мг/м ² , винкристин 1,5 мг/м ²) через 4 недели после лучевой терапии
	116	18,0 / 1,8 Гр		
	227	23,4 / 1,8 Гр	5,4 Гр на ЗЧЯ + 30,6 Гр на ложе удаленной опухоли до СОД 54 Гр	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 8) параллельно с лучевой терапией + 8 курсов химиотерапии винкристин (1,5 мг/м ²), ломустин (75 мг/м ²), цисплатин (70 мг/м ²) через 6 недель после лучевой терапии
	110	18,0 / 1,8 Гр		
HIP-SIOP PNET 4	338	23,4 / 1,8 Гр	54 Гр на ЗЧЯ	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 8 курсов химиотерапии ломустин (75 мг/м ²), цисплатин (75 мг/м ² , день 1), винкристин (1,5 мг/м ² , день 1-й, 7-й, 14-й) через 6 недель после лучевой терапии
		36,0 / 1,0 Гр	60 Гр на ЗЧЯ, с облучением зоны первичного опухолевого очага до СОД 68 Гр	
CCG/POG 9961	193	23,4 / 1,8 Гр	55,8 Гр на ЗЧЯ	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 8 курсов химиотерапии ломустин (75 мг/м ² , день 0), цисплатин (75 мг/м ² , день 1), винкристин (1,5 мг/м ² , день 1-й, 7-й, 14-й) через 6 недель после лучевой терапии
	186			
SJMB-96	86	23,4 / 1,8 Гр	54 Гр на ЗЧЯ	4 курса полихимиотерапии винкристин (1,5 мг/м ² , день -4, +6), цисплатин (75 мг/м ² , день -4), высокодозный циклофосфамид (2 г/м ² , день -3, -2) с последующей ауто-ТГСК после каждого курса (день 0) через 6 недель после лучевой терапии

Примечание: КСО – краниоспинальное облучение; РОД – разовая очаговая доза; ЗЧЯ – задняя черепная ямка; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 2
Программы лечения медуллобластомы группы высокого риска у детей старше 3 лет

Исследование	Количество пациентов	Доза КСО / РОД	Объем локальной ЛТ	Режим химиотерапии
POG 9031	112	35,2 / 1,6 Гр для пациентов с M0-1 статусом	53,2 Гр на ЗЧЯ для пациентов с M0-1 статусом	3 курса химиотерапии цисплатин (90 мг/м ² , 1 день), этопозид (150 мг/м ² , 3-й, 4-й дни) до лучевой терапии + 7 курсов химиотерапии циклофосфамид (1 г/м ² , 1-2-й дни), винкристин (2 мг/м ² , 1-й день) после лучевой терапии
	112	40,0 / 1,6 Гр для пациентов с M2-3 статусом	54,4 Гр на ЗЧЯ + 44,8 Гр на метастатические очаги для пациентов с M2-3 статусом	3 курса химиотерапии цисплатин (90 мг/м ² , 1 день), этопозид (150 мг/м ² , 3-й, 4-й дни) до лучевой терапии + 7 курсов химиотерапии циклофосфамид (1 г/м ² , 1-2-й дни), винкристин (2 мг/м ² , 1-й день) после лучевой терапии
SJMB-96	36	36,0-39,6 / 1,8 Гр	54,0-55,8 Гр	2 индукционных курса химиотерапии топотеканом 5,5 мг/м ² , 1-5-й дни до лучевой терапии + 4 курса химиотерапии винкристин (1,5 мг/м ² , день -4, +6), цисплатин (75 мг/м ² , день -4), циклофосфамид (2 г/м ² , день -3, -2) с последующей ауто-ТГСК после каждого курса (день 0-й) через 6 недель после лучевой терапии
	17			Лучевая терапия, затем через 6 недель начинаются 4 курса химиотерапии винкристин (1,5 мг/м ² , день -4, +6), цисплатин (75 мг/м ² , день -4), циклофосфамид (2 г/м ² , день -3, -2) с последующей ауто-ТГСК после каждого курса (день 0-й)
HIT 2000	123	40,0 / 2,0 Гр	60 Гр на ЗЧЯ + до 68 Гр на первичный опухолевый очаг + до 50 Гр на метастатические очаги в спинном мозге + до 60 Гр на супратенториальные метастатические очаги	Винкристин (1,5 мг/м ² , 1 раз в неделю, № 7) параллельно с лучевой терапией + 2 курса химиотерапии HIT-SKK (ABVC): Блок А – циклофосфамид (800 мг/м ² /день, 3 дня), винкристин (1,5 мг/м ² , 1 день), интравентрикулярно метотрексат (2 мг/день, 4 дня); блок В – винкристин (1,5 мг/м ² , 1 день), высокодозный метотрексат (5 г/м ² , 1 день), интравентрикулярно метотрексат (2 мг/день, 2 дня); блок С – карбоплатин (200 мг/м ² /день, 3 дня), этопозид (150 мг/м ² /день, 3 дня), интравентрикулярно метотрексат (2 мг/день, 4 дня) + 4 курса поддерживающей терапии цисплатин (70 мг/м ² /день, 1 день), ломустин (75 мг/м ² /день, 1 день), винкристин (1,5 мг/м ² , 1-й, 8-й и 15-й дни)
PNET HR+5	50	23,4 / 1,8 Гр для локализованных форм 36,0 Гр для пациентов с метастатическим поражением	54 Гр на зону локализации первичной опухоли	2 курса химиотерапии карбоплатин (160 мг/м ² /день, 5 дней), этопозид (100 мг/м ² /день, 5 дней) + 2 курса ВДХТ тиофосфамид (200 мг/м ² /день, 3 дня) с последующей ауто-ТГСК до лучевой терапии + 6 курсов поддерживающей химиотерапии темозоломид (150 мг/м ² , 5 дней) в монорежиме после лучевой терапии

Результаты лечения медуллобластомы группы высокого риска у детей в возрасте старше 3 лет

Наибольший интерес в лечении детей с МБ группы высокого риска представляют программы POG 9031, SJMB-96, HIT 2000, PNET HR+5 (табл. 2) [35].

В рандомизированном исследовании Американской детской онкологической группы POG 9031 оценивались результаты лечения пациентов, которым проводилось химиотерапевтическое лечение в режиме «цисплатин, этопозид» до или после лучевой терапии. У 48% пациентов отмечалось наличие метастатического поражения перед началом адьювантной терапии. После проведения индукционного курса химиотерапии у 12 из 61 пациента было установлено прогрессирование заболевания. При этом показатели 5-летней ОВ существенно не отличались в обеих группах (73 и 76%). Следовательно, применение индукционных курсов химиотерапии (цисплатин, этопозид) в сравнении с лучевой терапией приводило к увеличению частоты прогрессирования заболевания на этапе индукции [26, 27].

Протокол SJMB-96 предусматривает возможность проведения двух индукционных курсов химиотерапии топотеканом в Window-режиме. У пациентов, которые достигли полного (частичного) ответа или стабилизации заболевания во время лечения с топотеканом, 5-летняя БСВ составила 70%, а у пациентов, которым индукционный этап лечения начинался с лучевой терапии (без топотекана) – 71% ($p = 0,8$). Следовательно, применение индукционной терапии топотеканом в Window-режиме перед началом лучевой терапии не привело к увеличению 5-летней БСВ [34, 36].

В европейском мультицентровом проспективном исследовании HIT 2000 (met-AB4) проводилась интенсивная индукция с системным и интравентрикулярным введением химиопрепаратов, лучевая терапия в режиме гиперфракционирования и четыре курса поддерживающей терапии. При лечении по данной программе показатели 5-летней ОВ и БСВ составили 74 и 62% соответственно. Прогрессирование заболевания во время индукционной химиотерапии HIT-SKK (ABBC) выявлено у 14 (11,4%) из 123 пациентов, а во время лучевой терапии – только у одного [28].

В терапевтическом протоколе Европейского центра Gustave Roussy PNET HR+5 у 80% детей, включенных в исследование, было установлено наличие метастатического поражения. При этом показатель 5-летней БСВ для всей группы пациентов составил 78%. Во время проведения индукционной химиотерапии у 2 больных отмечалось прогрессирование МБ. После завершения первого курса ВДХТ с тиофосфамидом у 1 пациента отсутствовал ответ на лечение. Во время лучевой терапии прогрессирование заболевания было выявлено у 2 пациентов. Следовательно, при проведении данной программы терапии были получены наиболее высокие показатели 5-летней БСВ у больных МБ группы высокого риска [37, 38].

Учитывая достигнутые результаты международных программ, продолжительная индукционная химиотерапия и более позднее начало лучевой терапии у детей с метастатическим поражением МБ сопровождалась прогрессированием заболевания во время индукционной химиотерапии у 10–20% пациентов.

Морфологические и молекулярно-биологические особенности опухоли, определяющие прогноз медуллобластомы

В настоящее время проводится углубленное изучение морфологических и молекулярно-биологических факторов, которые определяют прогноз заболевания. В соответствии с результатами ряда крупных международных исследований у детей в возрастной группе старше 4 лет важное значение для прогноза заболевания имеет гистологический вариант опухоли.

В исследовании SJMB-96 показатели 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами МБ составили 84 и 77% соответственно. Пятилетняя БСВ оказалась существенно ниже при наличии крупноклеточного-анапластического гистологического варианта опухоли и составила 57% ($p = 0,04$). При этом в группе стандартного риска среди детей с крупноклеточным анапластическим гистологическим вариантом рецидив заболевания выявлялся в 3,9 раза чаще, чем у пациентов с другими гистологическими вариантами [34].

В европейском протоколе HIT-SIOP PNET4 показатели 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами опухоли существенно не различались и составили 80%. Среди детей с крупноклеточным анапластическим вариантом рецидив или прогрессирование заболевания были установлены в 31% случаев и показатель 5-летней БСВ был 64% [23, 24, 39].

В европейском мультицентровом исследовании HIT 2000 (met-AB4) у детей с метастатическим поражением при МБ высокие показатели 5-летней ОВ и БСВ были достигнуты среди пациентов с десмопластическим гистологическим вариантом и составили 89% ($p = 0,001$). Показатели 5-летней ОВ и БСВ при классическом гистологическом варианте – 75 и 61% ($p = 0,001$). Наиболее низкие ОВ и БСВ были установлены при наличии крупноклеточного анапластического варианта – 40 и 20% соответственно [28].

Среди молекулярно-биологических факторов, влияющих на исход заболевания, необходимо отметить наличие или отсутствие амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, *Isl17q*, мутации в гене TP53 и мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* (WNT молекулярной подгруппы) [40, 41, 42, 43].

В соответствии с результатами исследования SJMB-96 ни у одного из 10 детей с WNT – молекулярной подгруппой МБ не было выявлено рецидива или прогрессирования заболевания в сравнении с другими молекулярными подгруппами (5-летняя БСВ – 100%; $p = 0,030$). По данным исследования HIT-SIOP PNET4, в группе из 31 пациента с наличием в опухолевых клетках мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1* 5-летняя БСВ составила 89% ($p = 0,058$). Кроме того, в исследовании HIT 2000 (met-AB4) у 4 детей с наличием метастатического поражения и WNT молекулярной подгруппы МБ также была достигнута 100%-ная 5-летняя БСВ [28, 23, 34, 43]. Следовательно, WNT – молекулярная подгруппа МБ характеризуется благоприятным течением.

В исследовании HIT-SIOP PNET4 было показано, что у больных МБ без метастатического поражения наличие в опухолевых клетках амплификации в гене *C-MYC* не влияло на показатели 5-летней БСВ, которая составила 100% ($n = 4$). В то же время достоверной разницы в 5-летней БСВ

у пациентов с наличием или отсутствием амплификации в гене *N-MYC* ($n = 13$ и 147) не выявлено (76 и 84% ; $p = 0,569$) [23]. Однако, по данным исследования HIT 2000 (met-AB4), в группе пациентов с метастатическим поражением и наличием в опухоли амплификации в генах *C-MYC* ($n = 2$) и *N-MYC* ($n = 3$) установлены наиболее низкие показатели 5-летней ОБ и БСВ – 20% ($p = 0,001$ для ОБ; $p = 0,014$ для БСВ) [28].

В 2014 году D.J.H. Shih и P.A. Northcott представили данные молекулярно-биологического исследования, в котором были получены более высокие показатели ОБ в группе пациентов без *Iso17q* ($n = 323$) в опухоли в сравнении с группой с наличием изохромосомы *17q* (*Iso17q*) ($n = 185$) – 70 и 58% ; $p = 0,0067$. При этом средняя продолжительность наблюдения за всеми пациентами составила 3 года [44]. В исследовании HIT-SIOP PNET4, результаты которого были опубликованы в 2018 году, достоверной разницы в 5-летней БСВ у пациентов с наличием или отсутствием *Iso17q* ($n = 56$ и 35) не выявлено (82 и 80% ; $p = 0,85$) [23, 45].

Группой исследователей из Канады (the Hospital for Sick Children, SickKids, г. Торонто) были представлены результаты крупного молекулярно-биологического анализа, в котором проводилось изучение взаимосвязи наличия мутации в гене *TP53* в опухолевых клетках и показателями ОБ у пациентов с МБ. В исследовании было проанализировано 397 опухолевых образцов. Мутация гена *TP53* была установлена в 41 случае (10%). В WNT – молекулярной подгруппе мутация в гене *TP53* была обнаружена в 11 (16%) из 66 случаев, в SHH-подгруппе – в 28 (21%) из 133, в группе 4 – в 1 ($2,4\%$) из 122 и отсутствовала во всех 72 образцах опухоли группы 3 ($p = 0,001$). Показатели 5-летней ОБ для детей с МБ WNT и SHH молекулярной подгруппы с мутацией в гене *TP53* составили 90 и 41% ($p = 0,018$); для пациентов с опухолью SHH-подгруппы без данной мутации – 81% ($p = 0,001$) [46].

В европейско-азиатском международном исследовании при проведении анализа 763 образцов МБ были выделены четыре подтипа SHH молекулярной подгруппы (α , β , γ , δ). Наибольшее прогностическое значение мутации в гене *TP53* установлено в SHH- α -подгруппе у детей в возрасте от 3 до 16 лет, где показатели 5 – летней ОБ составили 45% ($p = 0,0008$) [47].

Таким образом, к морфологическим и молекулярно-биологическим факторам, которые определяют благоприятный прогноз заболевания, относятся десмопластический гистологический вариант МБ у пациентов с наличием метастатического поражения в возрастной группе старше 4 лет, наличие в опухолевых клетках мутации в 3-м экзоне гена *CTNNB1*. Факторами неблагоприятного прогноза заболевания являются: наличие в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC* / *N-MYC*, *Iso17q*, а также мутации в гене *TP53* в случае SHH – молекулярной подгруппы.

Список литературы / References

1. Друй А.Е., Ясько Л.А., Коновалов Д.М., Эктова А.П., Валихметова Э.Ф., Ольшанская Ю.В., Масчан А.А., Новичкова Г.А., Папуша Л.И. Определение молекулярно-генетических подгрупп медуллобластомы на основании анализа уровня экспрессии генов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (4): 85–89.

2. Northcott P.A., Robinson G.W., Kratz C.P., Mabbott D.J., Pomeroy S.L., Clifford S.C., Rutkowski S., Ellison D.W., Malkin D., Taylor M.D., Gajjar A., Pfister S.M. Medulloblastoma. Nature reviews disease primers. 2019; 5 (11): 1–20.
3. Кумирова Э.В. Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (1): 37–45. Kumirova E.V. New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017; 4 (1): 37–45.
4. Malbari F. Pediatric Neuro-Oncology. Neurologia Clinica. 2021; 39 (3): 829–845.
5. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. Neuro-Oncology. 2020; 22 (s1): 1–96.
6. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. Corrigendum to: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. Neuro-Oncology. 2020.
7. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathologica. 2016; 131 (6): 803–820.
8. Kameda-Smith M.M. Pediatric medulloblastoma in the molecular era: what are the surgical implications? Cancer and Metastasis Reviews. 2020; 39 (1): 235–243.
9. Keshnerani V., Shukla M., Coulter D.W., Sharp J.G., Joshi S.S., Chaturvedi N.K. Long non-coding RNA profiling of pediatric medulloblastoma. 2020; 13 (1): 127–136.
10. Huang P., Guo Y.-D., Zhang H.-W. Identification of Hub genes in pediatric medulloblastoma by multiple-microarray analysis. Journal of Molecular Neuroscience. 2020; 70 (4): 522–531.
11. Папуша Л.И., Друй А.Е., Ясько Л.А., Супик Ж.С., Земцова Л.В., Эктова А.П., Коновалов Д.М., Воронин К.А., Мерিশавян А.А., Бородина И.Д., Шапочник А.П., Белокурова М.Б., Махонин В.Б., Зайчиков А.Н., Шаропова Г.Р., Нестерова Ю.А., Тарасова Е.М., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Прогностическое значение молекулярно-генетических и клинических характеристик медуллобластом группы SHH. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (3): 43–49.
12. Papusha L.I., Drui A.E., Yasko L.A., Supik Zh.S., Zemtsova L.V., Ektova A.P., Kononov D.M., Voronin K.A., Merishavyan A.A., Borodina I.D., Shapochnik A.P., Belogurova M.B., Makhonin V.B., Zaichikov A.N., Sharapova G.R., Nesterova Yu.A., Tarasova E.M., Novichkova G.A., Karachunsky A.I. Predictive value of molecular genetic and clinical characteristics of SHH group medulloblastomas. Issues of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. 2018; 17 (3): 43–49.
13. Sedano P., Segundo C.G.-S. Real-world data for pediatric medulloblastoma: can we improve outcomes? European Journal of Pediatrics. 2021; 180 (1): 127–136.
14. Reddy N., Ellison D.W., Soares B.P., Carson K.A., Huisman T.A.G.M., Patay Z. Pediatric posterior fossa medulloblastoma: the role of diffusion imaging in identifying molecular groups. 2020; 30 (4): 503–511.
15. Sharma T., Schwabe E.C., Williamson D., Sill M., Hovestadt V., Mynarek M., Rutkowski S., Robinson G., Gajjar A., Cavalli F., Ramaswamy V., Taylor M.D., Lindsey J.C., Hill R.M., Jager N., Korshunov A., Hicks D., Bailey S., Kool M., Chavez L., Northcott P.A., Clifford S.C. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. Acta Neuropathologica. 2019; 138 (2): 309–326.
16. Pollack I.F., Agnihotri S., Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. J Neurosurg Pediatr. 2019; 23 (3): 261–273.
17. Tamichelvan P., Boruah D.K., Gogoi B.B., Gogoi R. Role of MRI in differentiating various posterior cranial fossa space-occupying lesions using sensitive and specificity: a prospective study. 2021; 13 (7).
18. Zhang M., Wong S.W., Wright J.N., Teoescu S., Mohammadzadeh M., Han M., Lummus S., Wagner M.W., Yecies D., Lai H., Eghbal A., Radmanesh A., Nemelko J., Harward S., Malinzak M., Laughlin S., Perreault S., Braun K.R.M., Vossough A., Poussaint T., Goethi R., Erl-Wagner B., Ho C.Y., Oztekin O., Ramaswamy V., Mankad K., Vitanza N.A., Cheshier S.H., Said M., Aquilina K., Thompson E., Jaku A., Grant A.G., Lober R.M., Yeom K.W. Machine assist for pediatric posterior fossa tumor diagnosis: a multinational study. Neurosurgery. 2021.
19. Rea J., Carissimo A., Trisciuglio D., Illi B., Picard D., Remke M., Laneve P., Caffarelli E. Identification and Functional Characterization of Novel MYC-Regulated Noncoding RNAs in Group 3 Medulloblastoma. Cancers (Basel). 2021; 13 (15): 3853.
20. Chang F.C., Wong T.T., Wu K.S., Lu C.F., Weng T.W., Liang M.L., Wu C.C., Guo W.Y., Chen C.Y., Hsieh K.L. Magnetic resonance radiomics features and prognosticators in different molecular subtypes of pediatric Medulloblastoma. PLoS One. 2021; 16 (7).
21. Gottardo N.G., Hansford J.R., McGlade J.P., Alvaro F., Ashley D.M., Bailey S., Baker D.L., Bourdeaut F., Cho Y.-J., Clay M., Clifford S.C., Cohn R.J., Cole C.H., Dallas P.B., Downie P., Doz F., Ellison D.W., Endersby R., Fisher P.G., Hassall T., Heath J.A., Hii H.L., Jones D.T.W., Junckerstorff R., Kellie S., Kool M., Kotecha R.S., Lichter P., Laughton S.J., Lee S., McCowage G., Northcott P.A., Olson J.M., Packer R.J., Pfister S.M., Pietsch P.T., Pizer B., Pomeroy S.L., Remke M., Robinson G.W., Rutkowski S., Schoep T., Shelat A., Stewart C.F., Sullivan M., Taylor M.D., Wainwright B., Walwyn T., Weiss W.A., Williamson D., Gajjar A. Medulloblastoma down under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. Acta Neuropathol. 2014; 127 (2): 189–201.
22. Ramaswamy V., Remke M., Adamski J., Bartels U., Tabori U., Wang X., Huang A., Hawkins C., Mabbott D., Laperriere N., Taylor M.D., Bouffet E. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? Neuro-Oncology. 2015; 18 (2): 291–297.
23. Dietzsch S., Placzek F., Pietschmann K., von Bueren AO, Matuschek C., Glück A., Guck-enberger M., Budach V., Welzel J., Pöthgen C., Schmidberger H., Heinzelmann F., Paulsen F., Escudero MP, Schwarz R, Hornung D, Martini C, Grosu AL, Stueben G, Jablonska K, Dunst J, Stranzl-Lawatsch H, Dieckmann K, Timmermann B, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, Kwicziel R, Benesch M, Gerber NU, Grotzer MA, Pfister SM, Clifford SC, von Hoff K, Klages S, Rutkowski S, Kortmann RD, Mynarek M. Evaluation of Prognostic Factors and Role of Participation in a Randomized Trial or a Prospective Registry in Pediatric and Adolescent Nonmetastatic Medulloblastoma – A Report From the HIT 2000 Trial. Advances in Radiation Oncology. 2020; 5 (6): 1158–1169.
24. Clifford S.C., Lannering D., Schwabe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L., Goschzik T., Mühlen A., Figarella-Branger D., Doz F., Rutkowski S., Gustafsson G., Pietsch T. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOPNET4 clinical trial. Oncotarget. 2015; 6 (36): 38827–38839.
25. Lannering B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A., Massimino M., Reddingius R., Benesch M., Carrie C., Taylor R., Gandola L., Björk-Eriksson T., Giralt J., Oldenburger F., Pietsch T., Figarella-Branger D., Robson K., Forni M., Clifford S.C., Warmuth-Metz M., Hoff K., Faldum A., Mosseri V., Kortmann R. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. Journal of clinical oncology. 2012; 30 (26): 3187–3193.

25. Kennedy C., Bull K., Chevignard M., Culliford D., Dör H.G., Doz F., Kortmann R., Lanerling B., Massimino M., Gutiérrez A.N., Rutkowski S., Spoudeas, Helen A., Calaminus G. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014; 88 (2): 292–300.
26. Kortmann RD. Die Chemotherapiesequenz vor oder nach Strahlentherapie hat keinen Einfluss auf das Überleben der Kinder mit Hochrisiko-Medulloblastomen: Ergebnisse der multizentrischen und randomisierten Studie der Pediatric Oncology Group (POG 9031) [The chemotherapy before or after radiation therapy does not influence survival of children with high-risk medulloblastomas: results of the multicenter and randomized study of the Pediatric Oncology Group (POG 9031)]. *Strahlenther Onkol*. 2014; 190 (1): 106–8.
27. Tarbell N.J., Friedman H., Polkinghorn W.R., Yock T., Zhou T., Chen Z., Burger P., Barnes P., Kun L. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*. 2013; 31 (23): 2936–2941.
28. Bueren A.O., Kortmann R.-D., Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Muller K., Goschik T., Mühlen A., Gerber N., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Deinlein F., Benesch M., Zwiener I., Kwicien R., Faldum A., Bode U., Fleischhack G., Hovestadt V., Kool M., Jones D., Northcott P., Kuehl J., Pfister S., Pietsch T., Rutkowski S. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (34): 4151–4159.
29. Michiels E.M.C., Schouten-Van Meeteren A.Y.N., Doz F., Janssens G.O., van Dalen E.C. Chemotherapy for children with medulloblastoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
30. Dhall G., O'Neil SH, Ji L, Haley K, Whitaker AM, Nelson MD, Gilles F, Gardner SL, Allen JC, Cornelius AS, Pradhan K, Garvin JH, Olshefski RS, Hukin J, Comito M, Goldman S, Atlas MP, Walter AW, Sands S, Spoto R, Finlay JL. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on (Head Start) III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncology*. 2020; 22 (12): 1862–1872.
31. Michalski J.M., Janss A., Vesina G., Gajjar A., Pollack I., Merchant T.E., FitzGerald T.J., Booth T., Tarbell N.J., Li Y., Billups C.A., Perkins S.M., Timmerman R.D., Chertow J.M., Packer R. Results of COG ACNS0331: A Phase III Trial of Involved-Field Radiotherapy (IFRT) and Low Dose Craniospinal Irradiation (LD-CSI) with Chemotherapy in Average-Risk Medulloblastoma: A Report from the Children's Oncology Group. *International journal of radiation oncology*. 2016; 96 (5): 937–938.
32. Lv M., Zhou M., Shpanskaya K., Perreault S., Wang Z., Tranvinh E., Lanzman B., Vajapeyram S., Vitanza N.A., Fisher P.G., Cho Y.J., Laughlin S., Ramaswamy V., Taylor M.D., Chesler S.H., Grant G.A., Young Poussaint T., Gevaert O., Yeom K.W. MR Imaging-based radiomic signatures of distinct molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019; 40 (1): 154–161.
33. Packer J., Gajjar A., Vesina G., Rorke-Adams L., Burger P.C., Robertson P.L., Boyer L., LaFond D., Donahue B.R., Marymont M.H., Muraszko K., Langston J., Spoto R. Phase III Study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (25): 4302–4308.
34. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D., Kellie S., Kun L.E., Merchant T.E., Woo S., Wheeler G., Aher V., Krasin M.J., Fouladi M., Broniscer A., Krance R., Hale G.A., Stewart C.F., Dauser R., Sanford R.A., Fuller C., Lau C., Boyett J.M., Wallace D., Gilbertson R.J. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7 (10): 813–820.
35. Bouffet E. Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*. 2019.
36. Stewart C.F., Iacono L.C., Chintagumpala M., Kellie S.J., Ashley D., Zamboni W.C., Kirstein M.N., Fouladi M., Seele L.G., Wallace D., Houghton P.J., Gajjar A. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (16): 3357–3365.
37. Dufour C., Geoffroy A., Faivre L. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high risk medulloblastoma treated in the French prospective trial PNET HR+5. *Neuro oncology*. 2016; 18 (3): 121.
38. Dufour C., Foulon S., Geoffroy A., Masiach-Planchon J, Figarella-Branger D, Bernier-Chastagner V, Padovani L, Guerin-Rousseau L, Faure-Conte C, Icher C, Bertozzi A, Leblond P, Akbaraly T, Bourdeaut F, André N, Chappé C, Schneider P, De Carlé E, Chastagner P, Berger C, Lejeune J, Soler C, Entz-Werlé N, Delisle MB. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high-risk medulloblastoma treated in the phase II trial PNET HR+5. *Neuro Oncology*. 2021; 23 (7): 1163–1172.
39. Sabel M., Fleischhack G., Tippelf S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lanerling B. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol*. 2016; 129 (3): 515–524.
40. Pfister S., Remke M., Benner A., Mendszyk F., Toedt G., Felsberg J., Wittmann A., Devens F., Gerber N.U., Joos S., Kulozik A., Reifenberger G., Rutkowski S., Wiestler O.D., Radlwimmer B., Scheuflen W., Lichter P., Korshunov A. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (10): 1627–1636.
41. Huang G.-H., Xu Q.-F., Cui Y.-H., Li N., Bian X.-W., Lv S.-Q. Medulloblastoma stem cells: promising targets in medulloblastoma therapy. *Cancer Sci*. 2016; 107 (5): 583–589.
42. Staal J.A., Pei Y., Rood B.R. A Proteogenomic approach to understanding MYC function in metastatic medulloblastoma tumors. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17 (10): 1744.
43. Hill R., Kuijper S., Lindsey J.C., Petrie K., Schwalbe E.C., Barker K., Boult J.K.R., Williamson D., Ahmad Z., Hallsworth A., Ryan S.L., Poon E., Robinson S.P., Ruddell R., Raynaud F.I., Howell L., Kwok C., Joshi A., Nicholson S.L., Crosier S., Ellison D.W., Wharton S.B., Robson K., Michalski A., Hargrave D., Jacques T.S., Pizer B., Bailey S., Swartling F.J., Weiss W.A., Chesler L., Clifford S.C. Combined MYC and P53 defects emerge at medulloblastoma relapse and define rapidly progressive, therapeutically targetable disease. *Cancer Cell*. 2015; 27 (1): 72–84.
44. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M., Luu B., Yao Y., Wang X., Dubuc A.M., Garzia L., Peacock J., Mack S.C., Wu X., Rolider A., Morrissy A.S., Cavalli F.M., Jones D.T., Zitterbart K., Faria C.C., Schüller U., Kren L., Kumabe T., Tominaga T., Shin R.Y., Garami M., Hauser P., Chan J.A., Robinson S., Bogár L., Klekner A., Saad A.G., Liu L.M., Albrecht S., Fontebasso A., Cinali G., De Antonellis P., Zollo M., Cooper M.K., Thompson R.C., Bailey S., Lindsey J.C., Di Rocco C., Massimi L., Michiels E.M., Scherer S.W., Phillips J.J., Gupta N., Fan X., Muraszko K.M., Vibhakar R., Eberhart C.G., Fouladi M., Lach B., Jung S., Wechsler-Reya R.J., Fèvre-Montange M., Jouvét A., Jabado N., Pollack I.F., Weiss W.A., Lee J.Y., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Leonard J.R., Rubin J.B., Torres C., Lavarino C., Mora J., Cho Y.J., Tabori U., Olson J.M., Gajjar A., Packer R.J., Rutkowski S., Pomeroy S.L., French P.J., Kloosterhof N.K., Kros J.M., Van Meir E.G., Clifford S.C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F.F., Hawkins C.E., Malkin D., Grajkowska W.A., Perék-Polnik M., Bouffet E., Rutka J.T., Pfister S.M., Taylor M.D. Cytogenetic prognostification within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (9): 886–896.
45. Pietsch T., Schmidt R., Remke M., Korshunov A., Hovestadt V., Jones D.T.W., Felsberg J., Kaulich K., Goschik T., Kool M., Northcott P.A., Hoff K., Bueren A.O., Friedrich C., Mynarek M., Skladny H., Fleischhack G., Taylor M.D., Cremer F., Lichter P., Faldum A., Reifenberger G., Rutkowski S., Pfister S.M. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol*. 2014; 128 (1): 137–149.
46. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J.H., Martin D.C., Castelo-Branco P., Baskin B., Roy P.N., Bouffet E., Bueren A.O., Jones D.T.W., Northcott P.A., Kool M., Sturm D., Pugh T.J., Pomeroy S.L., Cho Y.-J., Pietsch T., Gessi M., Rutkowski S., Bogar L., Klekner A., Cho B.-K., Kim S.-K., Wang K.-C., Eberhart C.G., Fèvre-Montange M., Fouladi M., French P.J., Kros M., Grajkowska W.A., Gupta N., Weiss W.A., Hauser P., Jabado N., Jouvét A., Jung S., Kumabe T., Lach B., Leonard J.R., Rubin J.B., Liu L.M., Massimi L., Pollack I.F., Ra Y.S., Meir E.J.V., Zitterbart K., Schüller U., Hill R.M., Lindsey J.C., Schwalbe E.C., Bailey S., Ellison D.W., Hawkins C., Malkin D., Clifford S.C., Korshunov A., Pfister S.M., Taylor M.D., Tabori U. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (23): 2927–2933.
47. Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B., Garzia L., Torchia J., Nor C., Morrissy A.S., Agnihotri S., Thompson Y.Y., Kuzan-Fischer C.M., Farooq H., Isaeiev K., Daniels C., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Lee J.Y., Grajkowska W.A., Perék-Polnik M., Vasiljevic A., Faure-Conte C., Jouvét A., Giannini C., Nageswara Rao A.A., Li K.K.W., Ng H.K., Eberhart C.G., Pollack I.F., Hamilton R.L., Gillespie G.Y., Olson J.M., Leary S., Weiss W.A., Lach B., Chambless L.B., Thompson R.C., Cooper M.K., Vibhakar R., Hauser P., van Veelen M.C., Kros J.M., French P.J., Ra Y.S., Kumabe T., López-Aguilar E., Zitterbart K., Sterba J., Finocchiaro G., Massimino M., Van Meir E.G., Osuka S., Shofuda T., Klekner A., Zollo M., Leonard J.R., Rubin J.B., Jabado N., Albrecht S., Mora J., Van Meter T.E., Jung S., Moore A.S., Hallahan A.B., Chan J.A., Tirapelli D.P.C., Carloti C.G., Fouladi M., Pimentel J., Faria C.C., Saad A.G., Massimi L., Liu L.M., Wheeler H., Nakamura H., Elbabaa S.K., Perezpeña-Diazconti M., Chico Ponce de León F., Robinson S., Zapotocky M., Lassaletta A., Huang A., Hawkins C.E., Tabori U., Bouffet E., Barfels U., Dirks P.B., Rutka J.T., Bader G.D., Reimand J., Goldenberg A., Ramaswamy V., Taylor M.D. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell*. 2017; 31 (6): 737–754.

Статья поступила / Received 15.11.21
Получена после рецензирования / Revised 24.11.21
Принята в печать / Accepted 29.11.21

Сведения об авторах

Загидулина Светлана Рустамовна, врач – детский онколог отделения онкологии и гематологии № 1¹, E-mail: zagidullina.lana@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6606-3106

Левашов Андрей Сергеевич, к.м.н., с.н.с.с. отделения онкологии и гематологии № 1¹, E-mail: andreylevashov@mail.ru

Григоренко Василий Андреевич, зав. отделением лучевой терапии¹, E-mail: oncogrigorenko@yandex.ru

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., зав. отделением онкологии и гематологии № 1¹, проф. кафедры детской онкологии², доцент кафедры онкологии³, E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Загидулина Светлана Рустамовна. E-mail: zagidullina.lana@mail.ru

About authors

Zagidullina Svetlana R., pediatric oncologist at Dept of Oncology and Hematology No. 1¹, E-mail: zagidullina.lana@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6606-3106

Levashov Andrey S., PhD Med, senior researcher at Dept of Oncology and Hematology No. 1¹, E-mail: andreylevashov@mail.ru

Grigorenko Vasily A., head of Dept of Radiation Therapy¹, E-mail: oncogrigorenko@yandex.ru

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology and Hematology No. 1¹, professor at Dept of Pediatric Oncology², associate professor at Dept of Oncology³, E-mail: timurvaliev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russia

²Federal State Funded Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of Ministry of Health of Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of Russia

Corresponding author: Zagidullina Svetlana R. E-mail: zagidullina.lana@mail.ru

Для цитирования: Загидулина С.Р., Левашов А.С., Григоренко В.А., Валиев Т.Т. Лечение детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: современные подходы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-26-31>

For citation: Zagidullina S.R., Levashov A.S., Grigorenko V.A., Valiev T.T. Treatment of medulloblastoma in pediatric patients over 3 years old: modern approaches with respect to molecular and biologic tumor features. *Medical alphabet*. 2021; (37): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-26-31>

