

Получена: 19 июля 2022 / Принята: 29 сентября 2022 / Опубликовано online: 31 октября 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.5.021

УДК 616-006.482:575.1-08-053.2.6

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДХОДЫ К ЕЕ ЛЕЧЕНИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Райгуль Р. Нусупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8039-4446>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Мейрам С. Мулдахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Бакыткали А. Ибраимов³

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ Корпоративный Фонд «University Medical Center», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Медуллобластома – одна из наиболее распространенных злокачественных новообразований ЦНС в детском возрасте. Генетические особенности заболевания могут играть важную роль в определении подходов к лечению, но до настоящего времени этот аспект изучен недостаточно.

Цель: Общая характеристика современных сведений о генетических вариантах медуллобластомы в контексте возможности целенаправленного формирования траектории лечения.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Проанализирован ряд оригинальных публикаций и обзоров по направлению исследования за 2012-2022 гг, но также были включены публикации ранее 2012 года, так как они содержат информацию, касательно данной патологии в детском возрасте и классические базовые подходы в терапии и стратификации болезни. Отбор публикаций осуществлялся в соответствии с целью обзора – максимально полной и компактной характеристики генетики медуллобластомы в соответствии с современным лечением.

Результаты и выводы: В целом в настоящее время имеются существенные основания для разработки дифференцированных подходов к лечению МБ у детей, основанных на различных видах побочных действий на лучевую и химиотерапию. Однако даже в мировой медицине практическое использование таких подходов ограничено. В настоящее время четко определены 4 основных генетических типа медуллобластомы, имеющие множество подтипов, в связи с чем выдвинуты некоторые гипотезы о дискаляции терапии. Данные о влиянии генетических типов на лечение ограничиваются единичными исследованиями, и окончательных утвержденных заключений, согласно выдвинутой гипотезам в рекомендательных материалах не отражены.

Ключевые слова: медуллобластома; детский возраст; генетическая характеристика; лечение.

Abstract

GENETIC VARIANTS OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN AND APPROACHES TO ITS TREATMENT. LITERATURE REVIEW.

Raigul R. Nussupova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8039-4446>

Laura A. Pack², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Meiram S. Muldakhmetov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Bakytaly A. Ibraimov³

¹ NCJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

³ Corporate Foundation "University Medical Center", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Medulloblastoma is one of the most common malignant neoplasms of the central nervous system in childhood. The genetic characteristics of the disease may play an important role in determining treatment approaches, but this aspect has not been sufficiently studied to date.

Objective: General characteristics of current information about the genetic variants of medulloblastoma in the context of the possibility of purposeful formation of a treatment trajectory.

Search strategy: A number of original publications and reviews in the field of research for 2012-2022 were analysed, but we also included publications earlier than 2012, since they contain information about this pathology in childhood and classical basic approaches in the therapy and stratification of the disease. The selection of publications was carried out in accordance with the purpose of the review - the most complete and compact characterization of the genetics of medulloblastoma in accordance with modern treatment.

Results and Conclusions: In general, there are currently substantial grounds for the development of differentiated approaches to the treatment of MB in children based on various types of side effects on radiation and chemotherapy. However, even in world medicine, the practical use of such approaches is limited. There are currently 4 major genetic types of medulloblastoma with many subtypes, in this connection, some hypotheses have been put forward about the de-escalation of therapy. Data on the effect of genetic types on treatment are limited to single studies, and the final approved conclusions, according to the hypotheses put forward, are not reflected in the recommendation materials.

Key words: medulloblastoma; childhood; genetic characteristic; treatment.

Түйіндеме

БАЛАЛАРДАҒЫ МЕДУЛЛОБЛАСТОМАНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ НҰСҚАЛАРЫ ЖӘНЕ ОНЫ ЕМДЕУ ТӘСІЛДЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Райгуль Р. Нусупова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8039-4446>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Мейрам С. Мулдахметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Бакыткали А. Ибраимов³

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университеті», КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ «University Medical Center» Корпоративтік қоры, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Әзектілігі: Медуллобластома – балалық шақтағы орталық жүйке жүйесінің ең жиі кездесетін қатерлі ісіктерінің бірі. Аурудың генетикалық сипаттамалары емдеу тәсілдерін анықтауда маңызды рөл атқаруы мүмкін, бірақ бұл аспект бүгінгі күнге дейін жеткілікті түрде зерттелмеген.

Мақсаты: емдеу траекториясын мақсатты түрде қалыптастыру мүмкіндігі контекстінде медуллобластоманың генетикалық нұсқалары туралы қазіргі ақпараттың жалпы сипаттамасы.

Іздеу стратегиясы: 2012-2022 жылдарға арналған ғылыми-зерттеу саласындағы бірқатар түпнұсқа жарияланымдар мен шолулар талданды, бірақ біз сондай-ақ 2012 жылдың бұрын жарияланымдарды енгіздік, өйткені олар балалық шақтағы осы патологияға қатысты ақпаратты және ауруды емдеу мен стратификациялаудың классикалық негізгі тәсілдерін қамтиды. Жарияланымдарды іріктеу шолу мақсатына сәйкес жүргізілді - заманауи емдеуге сәйкес медуллобластоманың генетикасының ең толық және жинақы сипаттамасы.

Нәтижелер мен қорытындылар: Жалпы, қазіргі уақытта сәулелік және химиотерапияның әртүрлі жанама әсерлеріне негізделген балалардағы МБ - ны емдеудің сараланған тәсілдерін әзірлеу үшін айтарлықтай негіздер бар. Алайда, тіпті әлемдік медицинада да мұндай тәсілдерді практикалық қолдану шектеулі. Қазіргі уақытта көптеген кіші типтері бар медуллобластоманың 4 негізгі генетикалық түрі бар, осыған байланысты терапияның деэскалациясы туралы кейбір гипотезалар ұсынылды. Генетикалық типтердің емдеуге әсері туралы деректер бірлік зерттеулермен шектеледі және ұсынылған гипотезаларға сәйкес түпкілікті бекітілген қорытындылар ұсынымдық материалдарда көрсетілмеген.

Түйінді сөздер: медуллобластома; балалық шақ; генетикалық қасиет; емдеу.

Библиографическая ссылка:

Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А. Генетические варианты медуллобластомы у детей и подходы к ее лечению. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 5(Т.24). С. 166-178. doi 10.34689/SH.2022.24.5.021

Nussupova R.R., Pak L.A., Muldakhmetov M.S., Ibraimov B.A. Genetic variants of medulloblastoma in children and approaches to its treatment. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 5, pp. 166-178. doi 10.34689/SH.2022.24.5.021

Нусупова Р.Р., Пак Л.А., Мулдахметов М.С., Ибраимов Б.А. Балалардағы медуллобластоманың генетикалық нұсқалары және оны емдеу тәсілдері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 5 (Т.24). Б. 166-178. doi 10.34689/SH.2022.24.5.021

Актуальность

Медуллобластома (МБ) наиболее распространенная злокачественная опухоль головного мозга у детей [69], которая развивается из тканей мозжечка. Медиана возраста постановки диагноза составляет примерно 6 лет. Клинические проявления МБ, зачастую обусловлены повышенным внутричерепным давлением на фоне гидроцефалии, также могут быть неспецифические проявления и включать головные боли, тошноту, утреннюю рвоту и плохую успеваемость при обучении. Более специфические симптомы, такие как атаксия, паралич черепных нервов и проблемы со зрением, могут быть связаны с прямым эффектом сдавления тканей мозга и/или повышенным внутричерепным давлением.

Диагностическое обследование включает магнитно-резонансную томографию и цитологическое исследование спинномозговой жидкости. Стратификация клинического риска интегрирует вышеупомянутое обследование в систему стадирования *C.H. Chang и соавт.* [5]. Лечение включает 3 этапа - нейрохирургическую резекцию, облучение (обычно ограничивается пациентами старше 3 лет) и цитотоксическую химиотерапию.

Пятилетняя общая выживаемость при МБ составляет около 75%, но многие выжившие сталкиваются с серьезными когнитивными, эндокринными и психосоциальными последствиями [23,35,71]. Исходы лечения, проведенного в соответствии с общепринятой клинико-патологической стратификацией риска, различаются в зависимости от группы риска, при этом заболевание со средним риском определяется у пациентов старше 3 лет с проведенной тотальной резекцией и отсутствием метастазов на момент постановки диагноза (5-летняя общая выживаемость >80%), заболевание с высоким риском, определяемое у пациентов младше 3 лет с субтотальной резекцией при метастазах на момент постановки диагноза (5-летняя общая выживаемость >80%) и заболевание с высоким риском, определяемое у пациентов младше 3 лет с субтотальной резекцией при метастазировании на момент постановки диагноза (5-летняя общая выживаемость <70%) [23,25,35,70,71].

Будучи эмбриональной опухолью мозжечка, МБ цитологически имеет характер недифференцированной, состоящей из мелких круглых однородных клеток с гиперхромными ядрами.

Такая цитология предполагает появление этих опухолей из различных популяций стволовых клеток/предшественников на ранних стадиях развития нервной системы. При гистопатологической оценке МБ, другие недифференцированные опухоли, возникающие в задней черепной ямке, такие как атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль и эмбриональная опухоль с многослойными розетками, следует учитывать при дифференциальной диагностике [12,18]. Несмотря на ранние разногласия по поводу классификации МБ и других эмбриональных опухолей, таких как атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль и ныне устаревший термин «примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС» (ПНЭО), транскриптомное профилирование окончательно

дифференцировало МБ от других внутричерепных эмбриональных опухолей [76,98]. Кроме того, эти и другие ранние исследования проложили путь к молекулярной классификации МБ, которая стратифицирует пациентов более надежно, чем только клинические параметры [76]. Согласно консенсусу, молекулярные подгруппы МБ (WNT, SHH, группа 3 и группа 4) были включены в обновление классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. [52].

Цель: обзор литературных ресурсов по генетическим вариантам медуллобластомы у детей и особенностям терапии.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Глубина поиска научной литературы составила 10 лет (2012-2022гг.), но также были включены публикации ранее 2012 года, так как они содержат информацию, касательно данной патологии в детском возрасте и классические базовые подходы в терапии и стратификации болезни. Были использованы ключевые слова: медуллобластома; детский возраст; генетическая характеристика; лечение.

Критерии включения составили: период 10 лет (2012-2022гг.) и некоторые публикации ранее 2012 года, публикации на английском и русском языках, возраст пациентов от 0 до 18 лет, вид статей – обзорная статья, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализ, систематический обзор, серии клинических случаев, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. **Критерии исключения:** публикации с неясными выводами, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и описание клинических случаев. В результате поиска нами было изучено 115 зарубежных публикаций, из них в данный обзор вошли 100 публикаций.

Результаты поиска и обсуждение.

Молекулярные подгруппы и механизмы развития МБ. МБ представляет собой биологически и клинически гетерогенное заболевание, которое может широко варьироваться в зависимости от демографической характеристики, фенотипа, атипичных проявлений и клинических исходов. Расшифровка различного клинического течения некоторых опухолей с помощью молекулярных биомаркеров долгое время представляло собой ключевое препятствие при анализе межопухолевой гетерогенности у пациентов с МБ. Например, ядерная экспрессия β -катенина в опухолях пациентов с благоприятным исходом предвещала окончательную идентификацию конкордантной группы WNTМБ [19,23]. Точно так же были идентифицированы гистопатологические корреляции результатов лечения. Например, десмопластическая морфология и относительно благоприятный прогноз у педиатрических пациентов с МБ определяет подмножество опухолей группы SHH, в то время как крупноклеточная/анапластическая (LCA) морфология связана с плохим прогнозом, что в конечном итоге кодифицируется в опухоли группы 3. Такое разнообразие клинического поведения и молекулярного фенотипа в значительной степени стимулировало представление о МБ, как совокупности различных новообразований.

Ранние транскриптомные исследования с помощью микрочипов идентифицировали от четырех до шести транскриптомных групп, имеющих клиническое значение, в зависимости от размера когорты и подходов к кластеризации [7,43,63,104]. В результате этих изучений возникли четыре консенсусные молекулярные группы (WNT, SHH, группа 3 и группа 4) [102]. Эти молекулярные группы имеют различные демографические особенности, генетические изменения и модели экспрессии генов, тем самым формируя новую основу для изучения заболевания в лаборатории и клинике. Кроме того, эти молекулярные группы проявляют резко различающиеся ответы на традиционную терапию, что позволяет проводить стратификацию риска на молекулярном уровне с потенциалом устранения некоторых связанных с лечением последствий, влияющих на качество жизни выживших. С появлением массивов метилирования ДНК высокой плотности для исследования эпигеномов МБ внутри молекулярных подгрупп была выявлена дополнительная гетерогенность и новые подтипы [3,62,93]. Хотя консенсус по определению, номенклатуре и методологии, необходимой для определения этих подтипов, сохраняется, такая дополнительная детализация, вероятно, поможет подробному изучению биологии опухоли МБ при информировании клинической оценки. Кроме того, такая гетерогенность среди эпигенетически определенных подтипов указывает на потенциальный путь к пониманию хроматина и эпигенетической дисрегуляции, как общих направлений в изучении биологии МБ.

На WNT-активированные МБ приходится только около 10% диагнозов МБ. Они предполагают наилучший прогноз: более 95% детей имеют 5-летнюю выживаемость [3,23,104]. Опухоли обычно возникают у детей старшего возраста (>4 лет) с одинаковой гендерной частотой [102]. Эти опухоли при постановке диагноза также редко имеют метастазы. Следует отметить, что у взрослого населения с диагностированными опухолями WNT исход, как правило, не такой благоприятный, как при заболевании в детском возрасте [8,85]. Легко идентифицируемые по сигнатуре экспрессии гена WNT, эти опухоли названы так из-за активации обычного пути передачи сигнала Wingless (WNT) [9,19]. Почти 90% МБ группы WNT содержат соматические активирующие мутации в экзоне 3 CTTNB1 [61]. Эти мутации стабилизируют продукт гена, β -катенин, предотвращая его деградацию путем расщепления цитоплазматического комплекса (содержащего APC) и облегчаящий его беспрепятственную транслокацию в ядро, чтобы действовать как коактиватор транскрипции транскрипционных факторов семейства TCF/LEF. Большинство пациентов, в опухолях которых отсутствуют соматические мутации CTTNB1, несут патогенные зародышевые варианты APC, что требует генетического тестирования на синдром Тюрко у этих пациентов [109].

Таким образом, конститутивная активность изменения пути WNT, приводящее к клеточному росту и пролиферации в этих опухолях, может возникать в результате повышенной стабильности самого β -

катенина или затрудненной деградации. Дополнительные гены с периодическими мутациями в опухолях WNT включают DDX3X, SMARCA4, TP53, CSNK2B, PIK3CA и EPHA7 [61]. В то время как SMARCA4, PIK3CA и TP53 обычно мутируют при различных видах рака человека, мутации в CSNK2B подчеркивают важную роль передачи сигналов WNT в этих опухолях, поскольку он кодирует β -субъединицу киназы II, положительного регулятора передачи сигналов WNT [14,37,57,79,114]. DDX3X кодирует РНК-хеликазу, которая может способствовать онкогенезу WNT, за счет расширения популяции предполагаемых клеток происхождения этих опухолей [26,86]. EPHA7 также играет критическую роль в формировании паттерна развития популяций нейронов, однако точный молекулярный патогенез, лежащий в основе таких мутаций, остается неизвестным [10,77]. Учитывая влияние дисрегуляции хроматина в молекулярных подгруппах МБ, мутации в SMARCA4 и других членах комплексов ремоделирования хроматина SWI-SNF в опухолях WNT подчеркивают зависимость, специфичную для подгруппы и клеточные уязвимости, лежащие в основе онкогенеза. Геномы WNTMB, как правило, цитогенетически сбалансированы, за исключением моносомии 6, встречающейся в 85% опухолей [65]. Несмотря на высокую частоту характерных генетических событий в опухолях WNT, использование только моносомии 6 и мутаций CTTNB1 в качестве биомаркеров опухоли WNT не позволит идентифицировать до 15% WNTMB. Гетерогенность подгруппы WNT проявляется в двух возрастных подтипах, стратифицирующих детей и взрослых [3]. Следует отметить, что частота зуплоидии хромосомы 6 намного выше у взрослых. Поскольку результаты у пациентов с WNTMB, как правило, благоприятны для детей, и текущие усилия в терапии в данной популяции пациентов направлены на деэскалацию терапии и минимизацию токсичности [44].

SHH-активированные МБ составляют примерно две трети МБ у подростков (16 лет) и только около 15% МБ у детей в возрасте 3-16 лет [42]. В отличие от однородных в значительной степени WNTMB, SHHMB демонстрируют поразительную степень биологической, патологической и клинической гетерогенности [3,93]. Прогноз этих опухолей в значительной степени определяется генетическими факторами в дополнение к общим и клиническим параметрам, таким как возраст пациента, метастатический статус и морфология [39]. Названные в честь активации сигнального пути sonic hedgehog (SHH), SHHMB обладают изменениями в генах, ведущими к независимой от лиганды активации этого канонического сигнального пути, что способствует неконтролируемому клеточному росту и пролиферации. Такие изменения включают мутации с потерей функции или делеции в PTCH1 и SUFU, активирующие мутации SMO и амплификации GLI1, GLI2 и/или MYCN [61]. При стандартной передаче сигналов SHH, растворимый лиганд SHH связывается с PTCH1 на клеточной поверхности, тем самым дерепрессируя SMO. Затем активированный SMO может трансдуцировать сигнал SHH внутриклеточно, активируя SUFU-опосредованную репрессию GLI1/2, позволяя этим факторам

транскрипции перемещаться в ядро и вызывать экспрессию генов-мишеней, таких как протоонкогены семейства MYC, стимулирующие рост циклины и сам PTCH1 (для подавления обратной связи) [16,67]. Понимание роли SHH на молекулярном уровне при МБ определило реализацию таргетной терапии ингибиторами SMO у пациентов со зрелым скелетом [41,87,88].

Отличительные цитогенетические события SHH при МБ включают потерю хромосом 9q и 10q, потенцирующую потерю гетерозиготности по PTCH1 (расположенному на 9q) и SUFU (расположенному на 10q) [41,61,96,102]. Недостаточность этих важнейших негативных регуляторов передачи сигналов SHH подчеркивает роль PTCH1 и SUFU, как супрессоров опухолей [101]. Кроме того, мутации с потерей функции, зародышевые или соматические/мозаичные, в TP53 могут приводить к дефектам репарации ДНК и могут способствовать кластерным хромосомным перестройкам, известным как хромотрипсис, которые наблюдаются в опухолях с совпадающими амплификациями онкогенов [84]. Мутации TP53 у детей и подростков с SHHМБ предвещают негативный прогноз, что резко контрастирует с прогнозом опухолей WNT с соматическими мутациями TP53 [115]. Таким образом, SHHМБ с мутацией TP53 указан отдельно в классификации ВОЗ и клинически считается очень высоким риском [52]. Такое возрастное распределение генетических поражений также подчеркивается преобладанием соматических мутаций промотора TERT почти у всех взрослых с SHHМБ, в то время, как только 10–20% опухолей у детей имеют такие события [41]. В дополнение к опухолям WNT, DDX3X также трансформируется в МБSHH, хотя и с несколько меньшей частотой - около 20% [61]. Другие гены, периодически изменяющиеся в опухолях SHH, включают классы модификаторов хроматина, регуляторов транскрипции и компонентов сигнальной трансдукции. KMT2C и KMT2D, мутировавшие в 7% и 13% SHHМБ, соответственно, являются членами семейства MLL/COMPASS и метилируют H3K4 для регуляции промоторов и/или энхансеров [78]. Мутации горячей точки в IDH1, встречающиеся в 4% SHHМБ, отражают фенотип гиперметилирования, наблюдаемый во взрослых глиомах [4,61,66]. Мутации в PTEN, негативном регуляторе пролиферативного пути PI3K/AKT, встречаются в 7% SHH МБ и могут также придавать внутреннюю или приобретенную устойчивость к молекулярной терапии против активации пути SHH [55]. Несмотря на плохо изученные молекулярные механизмы, лежащей в основе уязвимости эпигенетического или сигнального каскада, конститутивная активация SHH, вероятно, синергирует с нарушением регуляции хроматина и канонических путей передачи сигнала, способствуя онкогенезу в уязвимых клеточных популяциях [49,91,95]. Межопухолевая гетерогенность среди SHHМБ была подтверждена как на клиническом, так и на молекулярном уровне [3,4,93]. Были идентифицированы четыре различных подтипа, обозначенные как α , β , γ и δ , с различным демографическим составом и молекулярным ландшафтом [3].

Среди пациентов младше 5 лет были идентифицированы два сопоставимых подтипа, iSHH-I/II (соответствует SHH- β/γ), с 5-летней выживаемостью без прогрессирования примерно 25% и 75% соответственно [89]. Кроме того, сравнение секвенирования одноклеточной РНК SHHМБ и анатомия развития мозжечка выявило возрастные траектории развития, которые, по-видимому, повторяют различные степени дифференцировки нейронов между SHH опухолями у младенцев и детей старшего возраста [31]. Взяты вместе, эти новые данные SHHМБ подчеркивают успехи в связывании биологии опухоли с клиническим течением.

Встречаясь, как правило, в младенчестве и раннем детском возрасте, опухоли группы 3 составляют примерно четверть МБ. Эти опухоли также в два раза чаще встречаются у мужчин и отличаются высокой частотой метастазирования на момент поступления [102]. При МБ группы 3 высокоактивные энхансеры, блокирующие DDX31, перемещаются проксимальнее GF11B, что приводит к его гиперэкспрессии [64]. Такое поразительное генетико-эпигенетическое взаимодействие подчеркивает необходимость контекстуализации геномных событий с помощью аннотаций регуляторных элементов генов. Ландшафт соматически измененных генов в МБ группы 3 относительно скуден, только SMARCA4, KBTBD4, CTDNEP1 и KMT2D периодически мутируют более чем в 5% опухолей [61,78,36]. KBTBD4 является недостаточно охарактеризованным членом семейства Kelch-BTB-BACK, которое состоит из белков, участвующих в убиквитин-протеасомном пути [2]. Соматические инсерции внутри рамки считывания в KBTBD4 сгруппированы в консервативном домене Келха, что может привести к нарушению регуляции распознавания субстрата [61]. CTDNEP1 функционирует как протеинфосфатаза, субстраты которой включают рецепторы BMP [90]. Молекулярный патогенез мутаций CTDNEP1, который может возникать в виде сдвигов рамки считывания в фосфатазном домене, малоизучен [36]. Остается неизвестным, отличается ли вклад мутаций SMARCA4 и KMT2D в опухолях группы 3 от того, что наблюдается в WNT и SHH МБ соответственно.

МБ группы 4, как наиболее распространенная молекулярная подгруппа МБ, составляют до 40% всех случаев и, как правило, возникают у детей старшего возраста [102]. Опухоли группы 4 имеют гендерное смещение в сторону мужчин почти 3:1. Несмотря на то, что он считается промежуточным с точки зрения выживаемости, примерно у 33% пациентов есть метастатическое заболевание при поступлении, а латентный период рецидива больше для опухолей группы 4 по сравнению с другими МБ [3,82]. Как и их аналоги группы 3, опухоли группы 4 остаются плохо охарактеризованными, с точки зрения, лежащей в основе биологии опухоли. Хотя МБ группы 4 не могут выявить драйверные гены, периодически мутировавшие с частотой выше 10%, класс соматически измененных генов подчеркивает вероятность нарушения регуляции модификатора хроматина в молекулярном патогенезе этой молекулярной подгруппы [61,73].

Взаимоисключающие мутации с потерей функции в модификаторах хроматина KDM6A, ZMYM3 и KMT2C предполагают возможную конвергентную дисрегуляцию эпигенома при онкогенезе [33,61,86]. KDM6A действует как деметилаза H3K27 и связывается с комплексами MLL, вызывая изменения в метилировании H3K4. KMT2C, член семейства MLL и член комплекса COMPASS, может модулировать активность регуляторных элементов гена посредством действия метилтрансферазы H3K4 на промоторы и энхансеры [83]. ZMYM3 был описан в ассоциации с другими модификаторами хроматина и вовлекается в ответ на повреждение ДНК [48]. Нарушения этих хорошо описанных модификаторов хроматина могут нарушать регуляторный ландшафт хроматина и транскрипции в промоторах и/или энхансерах ключевых онтогенетических генов, способствуя онкогенезу группы 4. Кроме того, нарушение этих модификаторов хроматина может изменить клеточный ответ на повреждение ДНК. Наиболее распространенное предполагаемое драйверное событие в МБ группы 4 включает гиперэкспрессию PRDM6 посредством захвата энхансера, при котором tandemные дубликации и другие структурные варианты в локусе SNCAIP сопоставляют высокоактивный суперэнхансер с промоторными элементами PRDM6 [61]. PRDM6 описан, как модификатор хроматина и регулятор транскрипции в развивающейся сердечно-сосудистой системе, хотя функциональное подтверждение его роли при МБ отсутствует [11,111]. CDK6, также амплифицируемый исключительно в опухолях группы 4, кодирует ключевой регулятор клеточного цикла перехода G1-S [54,80]. Мутации «горячих точек» в T-box домене TBR1, транскрипционного фактора развития нервной системы, встречаются исключительно в опухолях группы 4 [20,36]. Подобно своим аналогам из группы 3, МБ группы 4 содержат амплификацию MYCN на уровне генов, а также соматические мутации в KBTBD4 [61]. Поскольку амплификации OTX2 также происходят в опухолях группы 4, перекрывающийся спектр измененных генов между МБ групп 3 и 4, предполагает возможный континуум с точки зрения биологии опухоли. На цитогенетическом уровне опухоли группы 4 характеризуются высокой частотой изохромосомы 17q, потерей хромосом 8 и 11 и приобретением хромосом 7 [61,65]. Определенные цитогенетические события, а именно потеря хромосомы 11 и приобретение хромосомы 17, были связаны с благоприятным прогнозом у пациентов с МБ группы 4 [96].

Представляя почти две трети всех МБ, опухоли группы 3 и группы 4 демонстрируют широкий спектр клинического поведения, при этом у многих пациентов возникают рецидивы, не смотря на наличие среднего риска [27]. Кроме того, была обнаружена молекулярная гетерогенность внутри МБ групп 3 и 4 с идентификацией различного количества подтипов групп 3/4 с использованием разных методов [3,7,43,61,65,93]. Однако степень, в которой эти клинические и молекулярные подтипы могут быть в конечном счете согласованы, остается под вопросом. Из-за различных аналитических подходов и предвзятости в отношении состава когорт в предыдущих исследованиях было

идентифицировано разное количество подтипов группы 3/4. Northcott P.A. и др. использовали t-распределенное стохастическое соседство, встраивающее уменьшение размерности и кластеризацию на основе плотности в когорте из 740 опухолей группы 3/4, профилированных с помощью массива метилирования ДНК [61]. Schwalbe E.C. и др. также использовали матрицы метилирования ДНК, но внедрили факторизацию неотрицательной матрицы на 243 опухолях группы 3/4 [93]. Cavalli F.M.G. и др. интегрированные массивы экспрессии генов и метилирования ДНК с использованием слияния сетей сходства на 470 образцах группы 3/4 [3]. В попытке объединить эти крупномасштабные анализы недавно был проведен метаанализ, основанный на вышеупомянутых исследованиях, чтобы обобщить подтип второго поколения МБ группы 3/4 и разработан классификатор случайного распределения для восьми молекулярных подтипов МБ группы 3/4 на основе массива метилирования ДНК [94].

Наследственная предрасположенность. МБ может быть связана с редкими синдромами наследственной предрасположенности к опухолям. Синдром Горлина, характеризующийся повреждающими мутациями в SUFU или PTCH1, связан с повышенным риском МБ [97]. Другие синдромы, связанные с aberrантной передачей сигналов SHH, такие как синдром Карри-Джонса (мозаичные мутации SMO) или синдром цефалополисиндактилии Грейга (мутации GLI3), подчеркивают дисрегуляцию пути SHH, как объединяющий патофизиологический механизм для SHH-активированной МБ [28]. Синдром семейного аденоматозного полипоза (Тюрко), характеризующийся мутациями в APC, предрасполагает к WNTМБ. Помимо сигнальных осей развития, другие молекулярные процессы, обычно затрагиваемые при синдромах предрасположенности зародышевой линии с повышенным риском МБ, включают дефекты зародышевой линии в механизме реакции на повреждение ДНК/репарации, например, при синдроме Ли-Фраумени (мутации TP53) и конституциональной репарации несоответствия (мутации в MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2) [41,50,51,60,84,100]. Недавние исследования выявили повреждающие зародышевые мутации примерно у 10% всех пациентов с МБ. Наиболее часто измененные гены предрасположенности включают APC, BRCA2, PALB2, PTCH1, SUFU и TP53, что составляет 6% МБ. Следует отметить, что бремя и распределение зародышевой предрасположенности к МБ не распределяются равномерно по молекулярным группам. В то время как 20% пациентов с SHHМБ имеют предрасполагающие варианты зародышевой линии, такая предрасположенность, основанная на известных наследственных опухолевых генах, гораздо реже встречается в опухолях группы 3 и группы 4. Кроме того, специфические мутации, связанные с предрасположенностью к зародышевой линии, обуславливают риск МБ и, таким образом, влияют на возраст при постановке диагноза, а также на связь с молекулярной группой. Клинические проявления и синдромальная симптоматика варьируют в зависимости от конкретной генетической предрасположенности. В

сочетании с частотой рака в семейном анамнезе различные измененные гены, предрасположенные к МБ, подчеркивают различные потребности в генетическом тестировании, семейном консультировании и наблюдении.

Современная эра геномики МБ позволила получить важнейшие представления об основах биологии опухолей, усовершенствованных подходах к молекулярной диагностике и целенаправленном клиническом ведении. Тем не менее, необходимы значительные усилия, чтобы адаптировать стратегии лечения к стратификации риска, руководствуясь обычными гистопатологическими и клиническими признаками и адаптированными к контексту молекулярных подгрупп и подтипов МБ. Кроме того, признаки молекулярного риска, выявленные в ходе крупномасштабных геномных ретроспективных исследований, должны быть проверены и контекстуализированы в проспективных исследованиях. Внедрение молекулярно-ориентированной терапии требует не только тщательного рассмотрения рациональных мишеней лекарственных средств, основанных на биологии опухоли, но и тщательной оценки этих агентов в соответствующих доклинических моделях. Кроме того, эволюция опухоли и природа рецидива заболевания должны быть всесторонне изучены, чтобы направлять усилия по спасению пациентов, у которых терапия первой линии оказалась неэффективной. Точно так же систематическая характеристика зародышевых линий пациентов должна проводиться помимо известных генов предрасположенности к раку, чтобы выявить ранее неизвестные генетические риски, которые будут определять долгосрочное наблюдение и генетическое консультирование. Наконец, несмотря на постепенный прогресс в выживаемости некоторых пациентов, улучшение общей выживаемости, также необходимо рассматривать с точки зрения качества жизни с усилиями, направленными на терапевтическую деэскалацию у пациентов с благоприятным исходом.

В то время, как понимание межопухолевой гетерогенности среди МБ облегчило биологически и клинически значимую молекулярную классификацию, более глубокая характеристика этих опухолей с использованием методов секвенирования отдельных клеток выявила дополнительные слои внутриопухолевой гетерогенности. Кроме того, такие подходы могут быть использованы для раскрытия нормальных каскадов клеточной дифференцировки, связанных с развитием, для корреляции транскриптомных сигнатур отдельных опухолевых клеток со специфическими клеточными популяциями в развивающемся мозжечке. Два недавних транскриптомных исследования одиночных клеток использовали развивающийся мозжечок мыши в качестве эталонного атласа для раскрытия клеточных иерархий и транскрипционных программ, лежащих в основе различных молекулярных подгрупп МБ [31]. В дополнение к повторению предшественников гранулярных нейронов, в качестве клеточного происхождения для SHHМБ, обе подгруппы идентифицировали униполярные щеточные клетки, как

предполагаемые клеточные предшественники МБ группы 4. Кроме того, для SHHМБ была обнаружена связь с возрастом иерархии развития, при этом состояние дифференцировки клеток в опухоли обратно коррелировало с возрастом пациента на момент постановки диагноза. Также, было показано, что клеточный состав МБ группы 3/4 варьируется в зависимости от доли дифференцированных и недифференцированных клеток, при этом опухоли группы 3 в основном состоят из последних. Эти новые идеи могут указывать на необходимость пересмотреть МБ группы 3/4 как континуум, особенно для тех подтипов, промежуточных между группой 3 и группой 4. Хотя эти исследования указывают на специфическую клеточную и механистическую предрасположенность к онкогенезу МБ в контексте нормального развития мозжечка, дополнительная характеристика МБ на эпигеномном уровне и уровне хроматина будет необходима для деконволюции соответствующих вкладов клеточного происхождения и аберраций транскрипции, вызванных мутациями в эпигенетическом механизме, в общую сигнатуру данной опухоли. Вероятно, что с появлением моноклеточных подходов к профилированию ландшафта хроматина и связыванию транскрипционных факторов уточнение молекулярной структуры МБ продолжит способствовать более глубокому пониманию патогенеза этого опасного заболевания.

Терапия и качество жизни при МБ. Важным прогностическим фактором у пациентов с МБ является анатомическая характеристика опухоли (в первую очередь, ее размеры) [81]. Как правило, лечение состоит из хирургической резекции с последующей химиотерапией и лучевой терапией. Это лечение обеспечивает выживаемость 70-80% детей с заболеванием, ограниченным первичной локализацией.

У детей с МБ рекомендуется максимально безопасная хирургическая резекция [15]. Хирургические вмешательства обычно выполняются в положении сидя или лежа [58]. Рост опухоли по срединной линии может приводить к обтурации четвертого желудочка мозга и вызывать окклюзионную гидроцефалию, которая требует отведения спинномозговой жидкости до, во время или после хирургической резекции через экстравентрикулярные дренажи, эндоскопическую вентрикулостомию или вентрикулоперитонеальный шунт [39,53]. В то время как пациенты с хирургической резекцией, с использованием более длительной анестезии могут привести к значительному снижению нейрокогнитивных функций [74].

Лучевая терапия (ЛТ) является основным компонентом лечения МБ. Как правило, дети, за исключением младенцев, могут подвергаться ЛТ. Многочисленные рандомизированные исследования показывают, что период от 4 до 5 недель между операцией и лучевой терапией способствует заживлению ран и снижает риск повторного роста опухоли. Однако лучевую терапию можно проводить и в другое время от 21 до 90 дней после хирургической резекции с аналогичной эффективностью [6,45]. Стандартная рентгенологическая лучевая терапия проводится в дозе 23,4 Гр на позвоночник и головной

мозг с последующим увеличением до 30,6 Гр на область ложе опухоли. ЛТ проводится фракционировано в дозе по 1,8 Гр в течение 30–33 дней до достижения дозы 54–59,4 Гр [53].

Была оценена доза ЛТ, необходимая пациентам детского возраста с МБ группы среднего риска. Исследование фазы III детской онкологической группы показало, что буст-объем для краниоспинального облучения (КСО) можно безопасно уменьшить без ущерба для выживаемости пациентов, наблюдаемой после стандартного КСО основания черепа. Пациенты в возрасте от 3 до 21 года, получившие меньшую дозу облучения, имели аналогичную пятилетнюю безрецидивную выживаемость (81%) по сравнению со стандартными дозами лучевой терапией (83%) и такую же общую выживаемость (85%). Тем не менее, было обнаружено снижение выживаемости детей в возрасте от 3 до 7 лет со средней степенью риска, получавших более низкую дозу облучения. 5-летняя безрецидивная выживаемость при применении низких доз КСО в этой популяции составила 71,4% по сравнению с 82,9% при использовании стандартных доз КСО. Несмотря на снижение 5-летней выживаемости, снижение КСО у этих пациентов было связано с лучшими нейрочувствительными исходами и более высоким коэффициентом интеллекта (IQ), чем у пациентов, получавших стандартную дозу КСО [56].

Часто при МБ облучение должно быть направлено на весь мозг и позвоночник, чтобы снизить риск рецидива. Во все большем количестве исследований предполагается, что протонная лучевая терапия может быть более эффективной при МБ, чем фотонная. Традиционно МБ у детей лечили рентгенофотонной лучевой терапией. В отличие от фотонной, более современная протонная терапия использует заряженные частицы, глубину проникновения которых в ткани можно контролировать. Протонная лучевая терапия приводит к меньшему облучению здоровых тканей, сводя к минимуму нецелевые побочные эффекты [30], уменьшая психологические, социальные и функциональные побочные эффекты и продлевая общую выживаемость [17]. Одним из долгосрочных последствий радиации является снижение когнитивных и интеллектуальных способностей. Kahalley и др. исследовали интеллектуальные данные 79 детей с МБ, получавших либо протонную (ПЛТ), либо фотонную (ФЛТ) ЛТ. Эти пациенты были разделены на две группы и контролировались по смешанным переменным. У пациентов, получавших ПЛТ, были более благоприятные интеллектуальные результаты, чем у тех, кто получал ФЛТ, включая более высокий долгосрочный коэффициент интеллекта (IQ) и лучшую рабочую память, перцептивное мышление и скорость обработки информации [38]. Тем не менее, другое недавнее одноцентровое исследование фазы 2 продемонстрировало, что ПЛТ была столь же опасна, как и традиционная ФЛТ, и не давала преимуществ в выживаемости при лечении медуллобластомы у детей. В ретроспективном исследовании Chang и др. выявили небольшую когорту педиатрических пациентов, которым проводилось КСО с пассивным рассеиванием протонов или КСО с фотонами «поле в поле». Они обнаружили,

что пациенты, получавшие протонную КСО, имели более низкий прогнозируемый риск сердечной смертности и заболеваемости вторичным раком, чем при традиционной ФЛТ.

Химиотерапия необходима для лечения МБ, направленная на остаточные клетки опухоли и микрометастазы, которые не могут быть устранены хирургическим путем или полностью подвержены лучевому воздействию. Дети переносят химиотерапию лучше, чем взрослые, при многих видах рака, включая МБ [99]. Одним из режимов адъювантной химиотерапии при МБ стандартного риска у детей является винкристин, цисплатин, циклофосфамид и ломустин [89]. В 2006 г. Children's Oncology Group рекомендовала еженедельное введение винкристина во время лучевой терапии с последующими восемью циклами винкристина, цисплатина или боциклофосфамида, либо ломустина [71]. Однако винкристин не считался частью стандарта лечения МБ в недавнем клиническом исследовании (SJMB03, NCT00085202) [24]. Использование химиотерапии позволяет избежать облучения развивающегося головного и спинного мозга и связанного с облучением неврологического дефицита у младенцев и детей раннего возраста [13,29]. Исследование HIT-2000 показало, что системная химиотерапия в сочетании с внутривенным введением метотрексата является адекватной альтернативой КСО у детей в возрасте до 4 лет. Эти пациенты продемонстрировали 93% 5-летнюю выживаемость без прогрессирования и 100% общую выживаемость. Следует отметить, что более 75% пациентов в этом исследовании имели подтип SHH [59].

Для детей старше 3 лет с МБ высокого риска химиотерапия может быть добавлена к лучевой терапии для лечения хирургически нерезектабельной или метастатической опухоли. Однако исследование, проведенные в последние годы, показывают, что химиотерапия может проявлять побочные эффекты, не давая значительного улучшения выживаемости. Добавление карбоплатина улучшило 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с высоким риском на 19%, хотя этот эффект был ограничен подтипом группы 3 [47].

Клинические испытания иммунотерапии у пациентов с МБ продолжаются. Иммунотерапия показала эффективность при лечении опухолей вне ЦНС [75]. Иммунотерапия зависит от того, как иммунная система пациента выявляет и уничтожает опухолевые клетки. Опухоли, резистентные к лучевой и химиотерапии, могут быть восприимчивы к иммунотерапии, поскольку ее механизм действия не зависит от повреждения, репарации и репликации ДНК. Кроме того, в случае эффективности иммунотерапия может избавить детей от когнитивных и других неврологических побочных эффектов лучевой и химиотерапии на развивающуюся центральную нервную систему. Иммунотерапевтические подходы к МБ детского возраста включают онколитическую вирусную терапию и вакцинохимиотерапию. Онколитическая вирусная терапия использует инактивированный штамм вируса для проникновения и репликации внутри раковых клеток, стимулируя естественную иммунную систему организма

для избирательного уничтожения проникших опухолевых клеток. Несколько вирусов были протестированы на доклинических моделях, включая ВПГ-1, корь, реовирус, аденовирус и парвовирус.

Клинические испытания фазы I у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной МБ включают использование полиовируса (NCT03043391), вируса кори (NCT02962167), реовируса дикого типа в сочетании с сарграмостимом (NCT02444546), дендритных клеток с импульсной РНК цитомегаловируса (NCT03615404), вируса простого герпеса G207, экспериментального вируса с использованием вируса герпеса (NCT03911388 и NCT02457845) [22]. Эти исследования продолжаются, и их результаты еще не опубликованы. Раковые вакцины на основе ДНК и РНК доставляют генетическую информацию, кодирующую опухолеспецифические антигены, распознаваемые иммунной системой пациента [34]. Напротив, пептидные противораковые вакцины используют синтетические пептиды для стимуляции антигенпрезентирующих клеток и опухолеспецифических Т-клеток [1]. Вакцинная терапия МБ имела ограниченный успех в доклинических испытаниях и испытаниях фазы 1. Клинические испытания фазы I (NCT01171469) исследуют максимально переносимую дозу вакцины из аутологических дендритных клеток, реагирующих на стволовые клетки аллогенной опухоли головного мозга. В другом испытании фазы I (NCT01326104) изучается новая вакцинная терапия с использованием дендритных клеток, нагруженных тотальной опухолевой РНК, и аутологических лимфоцитов, размноженных *ex vivo*. Эта вакцинная иммунотерапия будет проводиться одновременно с лучевой терапией. Конечной точкой эффективности этого продолжающегося исследования у педиатрических пациентов с рецидивирующей МБ является увеличение продолжительности жизни. Клинические испытания фазы II у пациентов с рецидивирующей МБ (NCT00014573) сочетают химиотерапию с вакцинотерапией, трансплантацией стволовых клеток и ИЛ 2 с аутологичными опухолевыми клетками.

В нескольких исследованиях изучалось качество жизни пациентов с МБ. Дети с МБ испытывают различные симптомы, которые могут улучшиться после лечения. Более 60% пациентов с МБ имеют атаксию, что значительно выше, чем при других опухолях детского возраста. Недавнее продольное исследование зафиксировало течение атаксии в течение двух лет после операции по поводу МБ. Показатели атаксии и функциональной подвижности наиболее значительно улучшались в первые 3 месяца после хирургического лечения, а затем постепенно.

Потеря слуха, вызванная цисплатином (CIHL), является хорошо документированным осложнением лечения МБ у детей [40,46,68]. Недавнее рандомизированное совместное групповое исследование фазы 3 показало, что при назначении антиоксиданта тиосульфата натрия (STS) в подходящее время он защищал от CIHL, не влияя на эффективность цисплатина [21].

Выводы: В целом в настоящее время имеются существенные основания для разработки дифференцированных подходов к лечению МБ у детей, основанных на различных видах побочных действий на лучевую и химиотерапию. Однако даже в мировой медицине практическое использование таких подходов ограничено. В настоящее время четко определены 4 основных генетических типа медуллобластомы, имеющие множество подтипов, в связи с чем выдвинуты некоторые гипотезы о дискалации терапии. Данные о влиянии генетических типов на лечение ограничиваются единичными исследованиями, и окончательных утвержденных заключений, согласно выдвинутым гипотезам в рекомендательных материалах не отражены.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Сторонними организациями финансирование не осуществлялось.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. CalvoTardón M., Allard M., Dutoit V., Dietrich P.-Y., Walker P.R. Peptides as cancer vaccines // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019. 47, 20–26.
2. Canning P., Cooper C.D., Krojer T., Murray J.W., Pike A.C., Chaikuad A. et al. Structural basis for Cul3 protein assembly with the BTB-Kelch family of E3 ubiquitin ligases // *J. Biol. Chem.* 2013. 288:7803–7814.
3. Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B. et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups // *Cancer Cell.* 2017. 31:737–754 e6.
4. Ceccarelli M., Barthel F.P., Malta T.M., Sabedot T.S., Salama S.R., Murray B.A. et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma // *Cell.* 2016. 164:550–563.
5. Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas // *Radiology.* 1969. 93:1351–1359.
6. Chin A.L., Moding E.J., Donaldson S.S. et al. Survival impact of postoperative radiotherapy timing in pediatric and adolescent medulloblastoma // *Neuro Oncol.* 2018. 20, 1133–1141.
7. Cho Y.J., Tsherniak A., Tamayo P., Santagata S., Ligon A., Greulich H. et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29:1424–1430.
8. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L. et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic

medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial // *Oncotarget*. 2015. 6:38827–39.

9. Clifford S.C., Lusher M.E., Lindsey J.C., Langdon J.A., Gilbertson R.J., Straughton D. et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis // *Cell Cycle*. 2006. 5:2666–70.

10. Cwiek P., Leni Z., Salm F., Dimitrova V., Styp-Rekowska B., Chiriano G. et al. RNA interference screening identifies a novel role for PCTK1/CDK16 in medulloblastoma with c-Myc amplification // *Oncotarget*. 2015. 6:116–129.

11. Davis C.A., Haberland M., Arnold M.A., Sutherland L.B., Mc Donald O.G., Richardson J.A. et al. PRISM/ PRDM6, a transcriptional repressor that promotes the proliferative gene program in smooth muscle cells // *Mol. Cell Biol*. 2006. 26:2626–2636.

12. de Haas T., Oussoren E., Grajkowska W., Perek-Polnik M., Popovic M., Zdravcevic-Z. et al. Letal OTX1 and OTX2 expression correlates with the clinicopathologic classification of medulloblastomas // *J. Neuropathol*. 2006. Exp. Neurol. 65:176–186.

13. Deinlein F. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone // *N. Engl. J. Med*. 2005, 352, 978–986.

14. Donehower L.A., Soussi T., Korkut A., Liu Y., Schultz A., Cardenas M. et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome // *atlas Cell Rep*. 2019. 28:1370–1384 e5.

15. Dressler E.V., Dolecek T.A., Liu M., Villano J.L. Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma // *J. Neuro-Oncol*. 2017, 132, 497–506.

16. Duman-Scheel M., Weng L., Xin S., Du W. Hedgehog regulates cell growth and proliferation by inducing Cyclin D and Cyclin E // *Nature*. 2002. 417:299–304.

17. Eaton B.R., Esiashvili N., Kim S. et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2016. 94,133–138.

18. Ellison D.W., Dalton J., Kocak M., Nicholson S.L., Fraga C., Neale G. et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups // *Acta Neuropathol*. 2011. 121:381–396.

19. Ellison D.W., Onilude O.E., Lindsey J.C., Lusher M.E., Weston C.L., Taylor R.E. et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee // *J. Clin. Oncol*. 2005. 23:7951–7957.

20. Fink A.J., Englund C., Daza R.A., Pham D., Lau C., Nivison M. et al. Development of the deep cerebellar nuclei: transcription factors and cell migration from the rhombic lip // *J. Neurosci*. 2006. 26:3066–3076.

21. Freyer D.R., Chen L., Krailo M.D. et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): A multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2017. 18,63–74.

22. Friedman G.K., Johnston J.M., Bag A.K. et al. Oncolytic HSV-1 G207 Immunovirotherapy for Pediatric High-Grade Gliomas // *N. Engl. J. Med*. 2021, 384, 1613–1622.

23. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. et al. 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. 7:813–820.

24. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S. et al. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMB03) // *J. Clin. Oncol*. 2021. 39, 822–835.

25. Gandola L., Massimino M., Cefalo G., Solero C., Spreafico F., Pecori E. et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma // *J. Clin. Oncol*. 2009. 27:566–571.

26. Gibson P., Tong Y., Robinson G., Thompson M.C., Currie D.S., Eden C. et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins // *Nature*. 2010. 468:1095–1099.

27. Goschzik T., Schwalbe E.C., Hicks D., Smith A., Zur Muehlen A., Figarella-Branger D. et al. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOPNET 4 trial // *Lancet Oncol*. 2018. 19:1602–1616.

28. Grange D.K., Clericuzio C.L., Bayliss S.J., Berk D.R., Heideman R.L., Higginson J.K. et al. Two new patients with Curry-Jones syndrome with trichoblastoma and medulloblastoma suggest an etiologic role of the sonic hedgehog-patched-Gli pathway // *Am J. Med. Genet. A*. 2008:2589–2597.

29. Grill J., Sainte-Rose C., Jouvet A. et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: An SFOP prospective trial in young children // *Lancet Oncol*. 2005. 6, 573–580.

30. Grosshans, D.R. Proton therapy for paediatric medulloblastoma // *Lancet Oncol*. 2016. 17, 258–259.

31. Hovestadt V., Smith K.S., Bihannic L., Filbin M.G., Shaw M.L., Baumgartner A. et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics // *Nature*. 2019. 572:74–79.

32. Hovestadt V., Smith K.S., Bihannic L., Filbin M.G., Shaw M.L., Baumgartner A. et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics // *Nature*. 2019. 572:74–79.

33. Huether R., Dong L., Chen X., Wu G., Parker M., Wei L. et al. The landscape of somatic mutations in

epigenetic regulators across 1,000 paediatric cancer genomes // *Nat. Commun.* 2014. 5:3630.

34. Jahanafrooz Z., Baradaran B., Mosafer J. et al. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer // *Drug Discov. Today* 2020. 25:552–560.

35. Jakacki R.I., Burger P.C., Zhou T. et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study // *J. Clin. Oncol.* 2012. 30:2648–2653.

36. Jones D.T., Jager N., Kool M., Zichner T., Hutter B., Sultan M. et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma // *Nature*. 2012. 488:100–105.

37. Kadoch C., Hargreaves D.C., Hodges C., Elias L., Ho L., Ranish J. et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy // *Nat. Genet.* 2013. 45:592–601.

38. Kahalley L.S., Peterson R., Ris M.D. et al. Superior Intellectual Outcomes after Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2020. 38:454–461.

39. Klein O., Boussard N., Guerbouz R. et al. Surgical approach to the posterior fossa in children, including anesthetic considerations and complications: The prone and the sitting position // *Technical note. Neurochirurgie* 2021, 67, 46–51.

40. Knight K.R.G., Kraemer D.F., Neuwelt E.A. Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23, 8588–8596.

41. Kool M., Jones D.T., Jager N., Northcott P.A., Pugh T.J., Hovestadt V. et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition // *Cancer Cell*. 2014. 25:393–405.

42. Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T., Schlanstein M., Northcott P.A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas // *Acta Neuropathol.* 2012. 123:473–484.

43. Kool M., Koster J., Bunt J., Hasselt N.E., Lakeman A., van Sluis P. et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinico-pathological features // *PLoS ONE* 3.2008.e3088.

44. Korshunov A., Sahm F., Zheludkova O., Golanov A., Stichel D., Schrimpf D. et al. DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas // *Neuro Oncol.* 2019. 21:214–221.

45. Kortmann R.-D., Kühl J., Timmermann B. et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: Results of the german

prospective randomized trial hit'91 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 46, 269–279.

46. Landier W., Knight K., Wong F.L. et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: Prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children's Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2014. 32, 527–534.

47. Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y. et al. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in Children with High-risk Medulloblastoma: A Randomized Clinical Trial From the Children's Oncology Group. *JAMA // Oncol.* 2021. 7, 1313–1321.

48. Leung J.W., Makharashvili N., Agarwal P., Chiu L.Y., Pourpre R., Cammarata M.B. et al. ZMYM3 regulates BRCA1 localization at damaged chromatin to promote DNA repair // *Genes Dev.* 2017. 31:260–274.

49. Lin C.Y., Erkek S., Tong Y., Yin L., Federation A.J., Zaparka M. et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins // *Nature*. 2016. 530:57–62.

50. Lindsay H., Jubran R.F., Wang L., Kipp B.R., May W.A. Simultaneous colonic adenocarcinoma and medulloblastoma in a 12-year-old with biallelic deletions in PMS2 // *J. Pediatr.* 2013. 163:601–603.

51. Ling C., Yang W., Sun H., Ge M., Ji Y., Han S. et al. Rare compound heterozygous mutations in gene MSH6 cause constitutive mismatch repair deficiency syndrome // *Clin. Case Rep.* 2018.6:1448–1451.

52. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. 131:803–820.

53. Martin A.M., Raabe E., Eberhart C., Cohen K.J. Management of Pediatric and Adult Patients with Medulloblastoma // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2014, 15, 581–594.

54. Mendrzyk F., Radlwimmer B., Joos S., Kokocinski F., Benner A., Stange D.E. et al. Genomic and protein expression profiling identifies CDK6 as novel independent prognostic marker in medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23:8853–8862.

55. Metcalfe C., Alicke B., Crow A., Lamoureux M., Dijkgraaf G.J., Peale F. et al. PTEN loss mitigates the response of medulloblastoma to Hedgehog pathway inhibition // *Cancer Res.* 2013. 73:7034–7042.

56. Michalski J.M., Janss A.J., Vezina L.G. et al. Children's Oncology Group Phase III Trial of Reduced-Dose and Reduced-Volume Radiotherapy With Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2021. 39, 2685–2697.

57. Millis S.Z., Ikeda S., Reddy S., Gatalica Z., Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors // *JAMA Oncol.* 2016. 2:1565–1573.

58. Muzumdar D., Deshpande A., Kumar R. et al. Medulloblastoma in childhood King Edward Memorial

hospital surgical experience and review: Comparative analysis of the case series of 365 patients // *J. Pediatr. Neurosci.* 2011, 6, S78–S85.

59. *Mynarek M., von Hoff K., Pietsch T. et al.* Non metastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results from the Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort // *J. Clin. Oncol.* 2020. 38, 2028–2040.

60. *Nguyen A., Bougeard G., Koob M., Chenard M.P., Schneider A., Maugard C. et al.* MSI detection and its pitfalls in CMMRD syndrome in a family with a bi-allelic MLH1 mutation // *Fam. Cancer.* 2016. 15:571–577.

61. *Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T. et al.* The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes // *Nature.* 2017. 547:311–317.

62. *Northcott P.A., Hielscher T., Dubuc A., Mack S., Shih D., Remke M. et al.* Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct // *Acta Neuropathol.* 2011. 122:231–240.

63. *Northcott P.A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C.G., Mack S. et al.* Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29:1408–1414.

64. *Northcott P.A., Lee C., Zichner T., Stutz A.M., Erkek S., Kawauchi D. et al.* Enhancer hijacking activates GF11 family oncogenes in medulloblastoma // *Nature.* 2014. 511:428–434.

65. *Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J., Garzia L., Morrissy A.S., Zichner T. et al.* Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes // *Nature.* 2012. 488:49–56.

66. *Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P. et al.* Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma // *Cancer Cell.* 2010. 17:510–522.

67. *Oliver T.G., Grassegger L.L., Carroll A.L., Kaiser C., Gillingham C.L., Lin S.M. et al.* Transcriptional profiling of the Sonic hedgehog response: a critical role for N-myc in proliferation of neuronal precursors // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003. 100:7331–7336.

68. *Orgel E., Jain S., Ji L. et al.* Hearing loss among survivors of childhood brain tumors treated with an irradiation-sparing approach. *Pediatr Blood Cancer* 2012. 58,953–958.

69. *Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS.* Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro Oncol.* 2018. 20(Suppl. 4):iv1–iv86.

70. *Oyharcabal-Bourden V., Kalifa C., Gentet J.C., Frappaz D., Edan C., Chastagner P. et al.* Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiationtherapy: a French Society of Pediatric Oncology Study // *J. Clin. Oncol.* 2005. 23: 4726–4734.

71. *Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al.* Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average risk medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. 24, 4202–4208.

72. *Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al.* Phase III study ofcraniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2006. 24:4202–4208.

73. *Parsons D.W., Li M., Zhang X., Jones S., Leary R.J., Lin J.C. et al.* The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma // *Science.* 2011. 331:435–439.

74. *Partanen M., Anghelescu D.L., Hall L. et al.* Longitudinal associations between exposure to anesthesia and neurocognitive functioning in pediatricmedulloblastoma. // *Eur. J. Cancer* 2021, 148, 103–111.

75. *Perng P., Lim M.* Immunosuppressive Mechanisms of Malignant Gliomas: Parallels at Non-CNS Sites. *Front Oncol.* 2015. 5, 153.

76. *Pomeroy S.L., Tamayo P., Gaasenbeek M., Sturla L.M., Angelo M., McLaughlin M.E. et al.* Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression // *Nature.* 2002. 415:436–442.

77. *Prost G., Braun S., Hertwig F., Winkler M., Jagemann L., Nolbrant S. et al.* The putative tumor suppressor gene EphA7 is a novel BMI-1 target // *Oncotarget.* 2016. 7:58203–58217.

78. *Pugh T.J., Weeraratne S.D., Archer T.C., Pomeranz Krummel D.A., Auclair D., Bochicchio J. et al.* Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations // *Nature.* 2012. 488:106–110.

79. *Rabalski A.J., Gyenis L., Litchfield D.W.* Molecular pathways: Emergence of Protein Kinase CK2 (CSNK2) as a potential target to inhibit survival and DNA damage response and repair pathways in cancer cells // *Clin. Cancer Res.* 2016. 22:2840–2847.

80. *Raleigh D.R., Choksi P.K., Krup A.L., Mayer W., Santos N., Reiter J.F.* Hedgehog signalling drives medulloblastoma growth via CDK6 // *J. Clin. Invest.* 2018. 128:120–124.

81. *Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E. et al.* Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus // *Acta Neuropathol.* 2016, 131, 821–831.

82. *Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Faria C.C., Perreault S., Cho Y.J. et al.* Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis // *Lancet Oncol.* 2013. 14:1200–1207.

83. *Rampias T., Karagiannis D., Avgeris M., Polyzos A., Kokkalis A., Kanaki Z. et al.* The lysine-specific methyltransferase KMT2C/MLL3 regulates DNA repair components in cancer // *EMBO rep.* 2019. 20:e46821.

84. *Rausch T., Jones D.T., Zapatka M., Stutz A.M., Zichner T., Weischenfeldt J. et al.* Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations // *Cell.* 2012. 148:59–71.

85. Remke M., Hielscher T., Northcott P.A., Witt H., Ryzhova M., Wittmann A. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants // *J. Clin. Oncol.* 2011. 29:2717–2723.
86. Robinson G., Parker M., Kranenburg T.A., Lu C., Chen X., Ding L. et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma // *Nature.* 2012. 488:43–48.
87. Robinson G.W., Kaste S.C., Chetailly W., Bowers D.C., Laughton S., Smith A. et al. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor // *Oncotarget.* 2017. 8:69295–69302.
88. Robinson G.W., Orr B.A., Wu G., Gururangan S., Lin T., Qaddoumi I. et al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog-subgroup medulloblastoma: results from phase II pediatric brain tumor consortium studies PBTC-025B and PBTC-032 // *J. Clin. Oncol.* 2015. 33:2646–2654.
89. Robinson G.W., Rudneva V.A., Buchhalter I., Billups C.A., Waszak S.M., Smith K.S. et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2018. 19:768–784.
90. Satow R., Kurisaki A., Chan T.C., Hamazaki T.S., Asashima M. Dullard promotes degradation and dephosphorylation of BMP receptors and is required for neural induction // *Dev. Cell.* 2006. 11:763–774.
91. Schuller U., Heine V.M., Mao J., Kho A.T., Dillon A.K., Han Y.G. et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma // *Cancer Cell.* 2008. 14:123–134.
92. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S., Crosier S., Smith A.J., Hicks D. et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study // *Lancet Oncol.* 2017. 18:958–971.
93. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S., Crosier S., Smith A.J., Hicks D. et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study // *Lancet Oncol.* 2016, 2017. 18:958–971.
94. Sharma T., Schwalbe E.C., Williamson D., Sill M., Hovestadt V., Mynarek M. et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes // *Acta. Neuropathol.* 2019. 138:309–326.
95. Shi X., Wang Q., Gu J., Xuan Z., Wu J.I. SMARCA4/ Brg1 coordinates genetic and epigenetic networks underlying Shh-type medulloblastoma development // *Oncogene.* 2016. 35:5746–5758.
96. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups // *J. Clin. Oncol.* 2014. 32:886–896.
97. Smith M.J., Beetz C., Williams S.G., Bhaskar S.S., O'Sullivan J., Anderson B. et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations // *J. Clin. Oncol.* 2014. 32:4155–4161.
98. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper D. et al. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs // *Cell.* 2016. 164:1060–1072.
99. Tabori U., Sung L., Hukin J. et al. Medulloblastoma in the second decade of life: A specific group with respect to toxicity and management: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study // *Cancer* 2005, 103, 1874–1880.
100. Taubner J., Wimmer K., Muleris M., Lascols O., Colas C., Fauth C. et al. Diagnostic challenges in a child with early onset desmoplastic medulloblastoma and homozygous variants in MSH2 and MSH6 // *Eur. J. Hum. Genet.* 2018. 26:440–444.

Контактная информация:

Нусупова Райгуль Рыскалиевна – докторант НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Кабанбай батыра 29/1, блок Б, кв. 82.

E-mail: raigulya_87@mail.ru

Телефон: +7 778 257 59 01