

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616.831-006+616.8-006]:611.81

ОБНОВЛЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ

Зрелов А. А.^{1, 2}, Нечаева А. С.^{1, 2}, Воинов Н. Е.^{1, 2}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Нечаева Анастасия Сергеевна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
nechaeva_as@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 12.05.2022
и принята к печати 25.06.2022.

РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена изменениям в последней, 5-й, редакции (2021 г.) Классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), которые могут оказать влияние на клиническую практику в нейроонкологии. В литературном обзоре рассмотрен современный гибридный гистогенетический подход к таксономии и номенклатуре первичных опухолей ЦНС. Отмеченные особенности 5-й редакции классификации важны патологоанатомам и специалистам в области нейроонкологии.

Ключевые слова: Всемирная организация здравоохранения, классификация, молекулярное профилирование, нейроонкология, опухоль головного мозга, центральная нервная система.

Для цитирования: Зрелов А.А., Нечаева А.С., Воинов Н.Е. Обновленная классификация первичных опухолей центральной нервной системы как основа персонализированного подхода к терапии пациентов. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):6-13. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13

UPDATED CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AS THE BASIS FOR INDIVIDUAL PATIENT THERAPY

Zrelov A. A.¹, Nechaeva A. S.^{1, 2}, Voinov N. E.^{1, 2}

¹ Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nechaeva Anastasia S.,
Polenov Neurosurgical Research
Institute, branch of the Almazov
National Medical Research Centre,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 1910141.
nechaeva_as@almazovcente.ru

Received 12 May 2022; accepted
25 June 2022.

ABSTRACT

This article focuses on the latest edition of the World Health Organization (WHO) classification of primary tumors of the central nervous system (CNS), which was released in 2021, and the changes in it that may have an impact on clinical practice in neurooncology. The literature review considers a modern hybrid histo-molecular approach to the taxonomy and nomenclature of primary CNS tumors. The considered aspects of the 5th edition of the classification are necessary for pathologists and specialists in the field of neurooncology.

Key words: brain tumor, central nervous system, classification, molecular profiling, neurooncology, World Health Organization.

For citation: Zrelov AA, Nechaeva AS, Voinov NE. Updated classification of tumors of the central nervous system as the basis for individual patient therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):6-13. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13

Список сокращений: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГНБ — ганглионеуробластома, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИГХ — иммуногистохимия, НБ — нейробластома, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Для успешного лечения опухолей головного мозга необходима точная верификация гистологического диагноза [1–4]. От того, насколько детально будет изучена опухоль головного мозга, удаленная при хирургическом вмешательстве, зависит дальнейшее персонализированное лечение пациента [5, 6]. Именно поэтому современная нейроонкология не может существовать без максимально точной и адекватной классификации первичных опухолей ЦНС.

На данный момент ВОЗ сформулировано пять редакций Классификации первичных опухолей ЦНС [4]. В каждую из них были внесены исправления, отражающие изменения концепций в нейроонкологии, некоторые фундаментальные принципы, а также, на первый взгляд, незначительные, но тонкие изменения, позволившие усовершенствовать верификацию гистологического диагноза. В совокупности этих изменений в классификации опухолей головного мозга можно проследить смену представлений о нейроонкологии как части общей онкологической дисциплины. За последние полвека в классификации опухолей нервной системы мы могли наблюдать смену ключевого паттерна. Если в прошлом столетии ведущим был клинико-морфологический подход, то основой современного подхода становится многоуровневая гистогенетическая характеристика опухоли.

Современный этап развития нейроонкологии характеризуется проведением широкомасштабных фундаментальных биомедицинских исследований [7, 8]. В научном плане значительно расширились наши представления по проблеме онкогенеза, который рассматривается с позиций молекулярной биологии, генетики, биохимии. И в первую очередь в результате этих исследований большие изменения претерпела классификация глиальных и эмбриональных опухолей ЦНС с использованием в клинической практике генетических прогностических и предиктивных критериев.

Целью данного обзора является отражение основных изменений 5-й редакции Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС как основного документа, на основании которого принимается решение о персонализированной терапии в нейроонкологии.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТАКСОНОМИИ И НОМЕНКЛАТУРЕ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Пятая редакция Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС представляет собой дополненную и переработанную 4-ю редакцию 2016 года на основе фундаментальных исследований в области нейроонкологии и с учетом рекомендаций Консорциума по информированию о молекулярных и практических подходах к таксономии опухолей ЦНС (с-IMPACT-NOW) [9, 10]. В 5-й редакции сохраняется ключевая роль молекулярно-генетических особенностей в классификации опухолей ЦНС.

Впервые молекулярные маркеры в качестве ключевых аспектов таксономии опухолей ЦНС были обозначены еще в классификации 2016 года. В текущей 5-й редакции можно увидеть еще больше молекулярно-генетических характеристик опухолей ЦНС. В таблице 1 представлены новые нозологические единицы, появившиеся в последней редакции классификации на основе молекулярно-генетического подхода в диагностике. В присвоении опухолям молекулярно-генетических характеристик для обозначения символов генов и названий генов новая классификация опухолей ВОЗ придерживается системы, принятой Комитетом по номенклатуре генов (HGNC) Организации генома человека (HUGO) (<https://www.genenames.org/>) [11].

Среди значительных изменений можно отметить, что в рубриках классификации перечислены только типы опухолей, тогда как подтипы описаны только в подразделах, описывающих тип. Например, менингиома рассматривается как один тип опухоли только с одной записью в классификации с множеством гистологических подтипов. Другим примером могут послужить нейробластомы (НБ) и ганглионеуробластомы (ГНБ) ЦНС. В классификации 2016 года и НБ ЦНС и ГНБ ЦНС выделялись как самостоятельные типы эмбриональных опухолей. В текущей же редакции только НБ с активацией гена FOXR2 выделена как самостоятельная таксономическая единица, а ГНБ описываются как подтип внутри раздела НБ, хотя есть исследование, в котором показано, что прогноз для пациентов с ГНБ хуже по сравнению с прогнозом для пациентов с НБ [12]. Поэтому, если две опухоли характеризуются разными прогнозами для жизни, то объединять их в один тип кажется нецелесообразным для клинической практики. В целом же 5-я редакция следует рекомендациям, принятым на совещании с-IMPACT-Utrecht, сделать номенклатуру более простой [13]. Как такое стремление к упрощению и объединению может сказаться

Таблица 1. Новые нозологические единицы, выделенные в 5-м издании Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС

Диффузная астроцитома, с альтерацией в генах MYB или MYBL1
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых
Диффузная глиома низкой степени злокачественности, с альтерацией MAPK-пути
Диффузная полушарная глиома, с мутацией в гене H3 G34
Диффузная детская глиома высокой степени злокачественности, без мутации в генах H3- и IDH
Инфантильная полушарная глиома
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами
Диффузная глионейрональная опухоль с признаками, подобными олигодендроглиоме, и кластерами ядер (временная нозология)
Миксоидная глионейрональная опухоль
Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль
Супратенториальная эпендимома, с YAP1 – fusion-positive
Эпендимома задней черепной ямки группы A (PFA)
Эпендимома задней черепной ямки группы B (PFB)
Спинальная эпендимома, с амплификацией гена MYCN
Крибриформная нейроэпителиальная опухоль (временная нозология)
Нейробластома ЦНС, с активацией гена FOXR2
Опухоль ЦНС с внутренней tandemной дупликацией гена BCOR
Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области, с мутацией в гене SMARCB1-мутант (временная нозология)
Внутричерепная мезенхимальная опухоль, с FET::CREB fusion-positive (временная нозология)
Саркома с перестройкой в гене CIC
Первичная внутричерепная саркома, с мутацией в гене DICER1
Гипофизарная бластома

на реальной клинической практике, нам предстоит еще узнать.

Однако можно выделить и вполне закономерные и ожидаемые изменения в таксономии опухолей ЦНС. В прошлом некоторые названия опухолей включали в себя указание анатомической локализации (например, хордоидная глиома третьего желудочка), в то время как другие опухоли не содержали такие пояснения, несмотря на то что они встречаются в строго определенных местах (например, медуллобластома). Некоторые нозологии охватывали генетические модификаторы (например, глиобластома, без мутации в гене IDH), в то время как в других они отсут-

ствовали, несмотря на наличие специфических генотипов (например, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль). Поэтому в новой классификации названия были максимально упрощены с использованием только локализации, возраста и/или генетических маркеров, сохраняющих клиническую значимость (например, внежелудочковая нейроцитома или центральная нейроцитома). В целом 5-я редакция приблизила классификацию первичных опухолей ЦНС к тому, как проводится классификация новообразований вне ЦНС, но сохранила некоторые ключевые аспекты традиционного подхода, так как он укоренился в нейроонкологической практике.

ГИБРИДНАЯ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

На протяжении десятилетий, когда было мало доступных эффективных методов адъювантной терапии, классификация опухолей ЦНС в присвоении степени злокачественности (Grade) отражала общие ожидания естественного клинико-биологического поведения опухолей. Пятая редакция классификации сохранила градацию степеней злокачественности и рекомендует обозначать ее арабской цифрой (1, 2, 3, 4 вместо I, II, III, IV). Однако сегодня оценка естественного течения онкологического процесса почти невозможна, так как практически все пациенты получают адъювантное лечение, которое может повлиять на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость [14]. В контексте современных методов терапии, которые заметно влияют на выживаемость пациентов, необходимость присвоения степени злокачественности каждому отдельному типу и подтипу опухоли вызывает у авторов классификации сомнения.

Ранее высказывались предположения, что степень злокачественности не должна присваиваться, если обозначение степени может внести путаницу в выборе предстоящего лечения. Например, медуллобластома с активацией сигнального пути WNT представляет собой эмбриональную опухоль с агрессивным поведением, если ее не лечить, но она успешно лечится современными химиотерапевтическими препаратами, которые приводят к тому, что 5-летняя выживаемость пациентов достигает 95 % [15, 16]. Поэтому именно молекулярно-генетическим маркерам, а не гистологическим параметрам злокачественности отводится первоочередная прогностическая (для оценки прогноза продолжительности жизни и безрецидивного периода) и предиктивная (для оценки чувствительности или нечувствительности к определенным химиопрепаратам) роль. Так, например, гомозиготная делеция CDKN2A и/или CDKN2B в астроцитомах с мутацией гена IDH, а также мутация промотора TERT, амплификация EGFR и изменения числа копий +7/-10 в глиобластоме без мутации в гене IDH перевешивают морфологические данные при выборе степени злокачественности.

В отечественной нейроонкологической практике мы не можем полностью отказаться от присвоения опухолям степеней злокачественности на основе морфологических критериев Daumas-Duport, так как не во всех онкологических центрах доступно определение молекулярно-генетических маркеров опухоли методом realtime-PCR и даже методом ИГХ. К тому же в России пациенты могут рассчиты-

вать на адъювантную терапию за счет бюджетных средств только при наличии в диагнозе указаний на 3 или 4 степени злокачественности. Поэтому, несмотря на существующую современную классификацию опухолей ЦНС, целью которой является унификация подходов к диагностике опухолей во всех странах, каждой клиникой в каждом отдельном регионе должны учитываться особенности организации персонализированной нейроонкологической помощи.

Еще большие трудности в определении прогноза и подборе персонализированной адъювантной терапии существуют среди опухолей, которые в классификации обозначаются как NOS (не уточненные) и NEC (не классифицированные в других рубриках). Обозначение NOS указывает на то, что диагностическая информация (гистологическая или молекулярная), необходимая для постановки конкретного диагноза ВОЗ, недоступна, предупреждая онколога о том, что полное молекулярно-генетическое исследование не было проведено или не дало конкретных результатов по причине выраженной фрагментации ДНК в фиксированном гистологическом материале. Напротив, обозначение NEC указывает на то, что необходимое диагностическое тестирование было успешно выполнено, но результаты не позволяют поставить диагноз ВОЗ — например, если есть несоответствие между клиническими, гистологическими, ИГХ или генетическими данными [9]. Диагнозы NEC аналогичны тому, что патологоанатомы называют «описательным диагнозом», когда используется термин, не относящийся к классификации ВОЗ, для описания опухоли. В связи с этим обозначение NEC сигнализирует о том, что опухоль не соответствует стандартному диагнозу ВОЗ при условии проведения адекватного ИГХ и молекулярно-генетического исследований. Поэтому основной целью развития новых диагностических технологий и поиска новых молекулярно-генетических маркеров является сокращение количества диагнозов с кодами NOS и NEC.

За последнее столетие многие новые технологии повлияли на классификацию опухолей, в том числе световая микроскопия, окрашивание тканей, электронная микроскопия, ИГХ исследование, различные подходы к широкому молекулярному профилированию опухолей. Каждый новый метод вырывался на сцену, обещая революцию в классификации, и каждый из них находил определенную нишу рядом с существующими методами, а не заменял их. Однако стоит указать и на сложности перекрестной оценки результатов ИГХ и молекулярно-генетического исследования. Так, при ИГХ исследовании позитивное окрашивание антителом

Olig2 наблюдается не только в олигодендроглиоме, но и в глиобластоме, эпендимоме, пилоцитарной астроцитоме, диффузной глиоме средней линии с альтерацией в гене H3 K27, а также в нейробластоме и ганглионейробластоме ЦНС [4]. Данный факт может вводить в заблуждение врача-патоморфолога при постановке диагноза. Именно поэтому так важно при верифицировании опухолей ЦНС использовать дополнительные методы, направленные на изучение их генетических особенностей.

Методы диагностики на основе анализа последовательности нуклеиновых кислот в генетическом материале опухоли (например, секвенирование ДНК и РНК, ДНК-FISH, анализ профиля метилирования ДНК) продемонстрировали свою важность в диагностике и классификации, о чем свидетельствуют изменения в пересмотренной 4-й редакции (2016 г.) и в текущей 5-й редакции Классификации ВОЗ опухолей ЦНС [17–19].

За последнее десятилетие определение профиля метилирования ДНК стало мощным подходом к улучшению диагностики опухолей ЦНС [20–22]. Большинство типов и подтипов опухолей ЦНС могут быть надежно идентифицированы по их профилю метилирования ДНК. Хотя существуют и ограничения: оптимальные методологические подходы еще не определены, а технология в настоящее время не является широкодоступной [13]. В данный момент анализ профиля метилирования ДНК можно рекомендовать как эффективный метод верификации опухолей головного и спинного мозга при использовании наряду со стандартными технологиями. Анализ профиля метилирования ДНК может быть наиболее эффективным способом определения некоторых диагностически сложных новообразований, и в настоящее время это может быть единственным способом идентификации отдельных редких типов и подтипов опухолей. Этот метод также полезен, когда малое количество биоптата ограничивает возможности стандартных технологий. Согласно 5-й редакции Классификации ВОЗ опухолей ЦНС предполагается, что большинство типов опухолей имеют отчетливый профиль метилирования ДНК [20]. Информация о профиле метилирования включена в подразделы «Определение» и «Основные и желательные диагностические критерии» типов опухолей, для которых такая информация может дать важные рекомендации для диагностики и предстоящего лечения пациентов.

Из-за растущей важности молекулярно-генетических характеристик в классификации опухолей ЦНС диагнозы и диагностические отчеты должны объединять различные типы данных в единый интегрированный диагноз. Такие комплексные много-

уровневые диагнозы составляют основу 5-й редакции Классификации ВОЗ опухолей ЦНС [8]. Таким образом, для отображения всего объема доступной диагностической информации настоятельно рекомендуется использовать многоуровневые диагностические отчеты, что одобрено Международным обществом патологов (Харлемский консенсус) [23] и Международным сотрудничеством по отчетности о раке (ICCR) [24]. Основные и желательные диагностические критерии для каждого типа опухоли теперь представлены в систематически структурированных текстовых полях в надежде, что такой формат облегчит пользователю оценку наличия ключевых диагностических критериев или выделения таких критериев, комбинация которых позволит поставить диагноз.

Пятая редакция Классификации ВОЗ опухолей ЦНС не является окончательной. В будущем данная классификация будет неоднократно видоизменена и дополнена новыми таксономическими единицами по мере обнаружения новых диагностически важных молекулярных маркеров и сокращения таких обозначений, как NOS и NEC. Значимый вклад в развитие классификации опухолей головного мозга внесет создание биобанков тканей опухолей головного мозга и увеличение доступности методик молекулярно-генетических исследований, таких как ПЦР и определение профиля метилирования ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любая классификация является несовершенным представлением онкологии, отражающим понимание области в определенное время, а также то, как эта информация интерпретируется экспертами. Таким образом, 5-ю редакцию Классификации ВОЗ первичных опухолей ЦНС следует рассматривать не как завершенную работу, а как один из этапов эволюции. Постепенно происходит отказ от устаревших определений типов опухолей и корректируется таксономическая структура. Такие изменения и их объяснения послужат практическим руководством для патологоанатомов и специалистов в области нейроонкологии во всем мире.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kukanov KK, Tastanbekov MM, Olyushin VE, et al. Meningiomas of the foramen magnum: results of surgical

and radiosurgical treatment. Russian neurosurgical journal. Professor A. L. Polenov. 2016;8(4):26–35. In Russian [Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Олюшин В.Е. и др. Менингиомы большого затылочного отверстия: результаты хирургического и радиохирургического лечения. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2016;8(4):26–35.]

2. Olyushin VE, Tastanbekov MM, Safarov BI, et al. A rare observation of a choroid papilloma of the cerebellopontine angle. Description of the case and a brief review of the literature. Russian neurosurgical journal. Professor A. L. Polenov. 2014;6(2):85–90. In Russian [Олюшин В.Е., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И. и др. Редкое наблюдение хориоидпапилломы мостомозжечкового угла. Описание случая и краткий обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2014;6(2):85–90.]

3. Khachatryan VA, Ulitin AY, Samochernykh KA, et al. Medulloblastoma (literature review). Part 1. Epidemiology. Pathomorphology. Diagnostics. Neurosurgery and neurology of childhood. 2013;4(38):59–70. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013;4(38):59–70.]

4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.

5. Bonneville-Levard A, Frappaz D, Tredan O, et al. Molecular profile to guide personalized medicine in adult patients with primary brain tumors: results from the ProFiLER trial. Med Oncol. 2021 Nov 5;39(1):4. DOI: 10.1007/s12032-021-01536-4.

6. Campanella R, Guarnaccia L, Caroli M, et al. Personalized and translational approach for malignant brain tumors in the era of precision medicine: the strategic contribution of an experienced neurosurgery laboratory in a modern neurosurgery and neuro-oncology department. J Neurol Sci. 2020 Oct 15;417:117083. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117083.

7. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. Cancer Cell. 2017 Jun 12;31(6):737–754.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.005.

8. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. Cell. 2016 Feb 25;164(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015.

9. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, et al. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical

approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. Brain Pathol. 2017 Nov;27(6):851–852. DOI: 10.1111/bpa.12457.

10. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. Brain Pathol. 2020 Sep;30(5):863–866. DOI: 10.1111/bpa.12866.

11. Bruford EA, Braschi B, Denny P, et al. Guidelines for human gene nomenclature. Nat Genet. 2020 Aug;52(8):754–758. DOI: 10.1038/s41588-020-0669-3.

12. Lu X, Zhang X, Deng X, et al. Incidence, Treatment, and Survival in Primary Central Nervous System Neuroblastoma. World Neurosurgery. 2020 Aug 1;140:e61–72. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.145.

13. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 2020 Jul;30(4):844–856. DOI: 10.1111/bpa.12832.

14. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. Acta Neuropathologica. 2020 Mar;139(3):603–608. DOI: 10.1007/s00401-020-02127-9.

15. Nobre L, Zapotocky M, Khan S, et al. Pattern of Relapse and Treatment Response in WNT-Activated Medulloblastoma. Cell Rep Med. 2020 Jun 23;1(3):100038. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100038.

16. Manoranjan B, Venugopal C, Bakhshinyan D, et al. Wnt activation as a therapeutic strategy in medulloblastoma. Nat Commun. 2020 Aug 28;11(1):4323. DOI: 10.1038/s41467-020-17953-4.

17. Aldape K, Nejad R, Louis DN, et al. Integrating molecular markers into the World Health Organization classification of CNS tumors: a survey of the neuro-oncology community. Neuro Oncol. 2017 Mar 1;19(3):336–344. DOI: 10.1093/neuonc/now181.

18. Carpenter CD, Alnahas I, Gonzalez J, et al. Changing paradigms for targeted therapies against diffuse infiltrative gliomas: tackling a moving target. Expert Rev Neurother. 2019 Jul;19(7):663–677. DOI: 10.1080/14737175.2019.1621169.

19. Sonoda Y, Yokoo H, Tanaka S, et al. Practical procedures for the integrated diagnosis of astrocytic and oligodendroglial tumors. Brain Tumor Pathology. 2019 Apr;36(2):56–62. DOI: 10.1007/s10014-019-00337-y.

20. Capper D, Jones DTW, Sill M. et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature. 2018 Mar 22;555(7697):469–474. DOI: 10.1038/nature26000.

21. Capper D, Stichel D, Sahm F, et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg

experience. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):181–210. DOI: 10.1007/s00401-018-1879-y.

22. Jaunmuktane Z, Capper D, Jones DTW, et al. Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Feb 20;7(1):24. DOI: 10.1186/s40478-019-0668-8.

23. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014 Sep;24(5):429–35. DOI: 10.1111/bpa.12171.

24. Srigley JR, Judge M, Helliwell T, et al. The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR): a decade of progress towards global pathology standardisation and data interoperability. *Histopathology.* 2021 Dec;79(6):897–901. DOI: 10.1111/his.14431.

Информация об авторах:

Зрелов Андрей Андреевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург 4-го нейрохирургического отделения РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; аспирант 2-го года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; аспирант 2-го года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Zrelov Andrei A., PhD (medicine), Senior Researcher, neurooncology laboratory, neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute;

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, postgraduate student of the 2nd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of

the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Voinov Nikita E., neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute, postgraduate student of the 2nd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; specialist in scientific and analytical work of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.