

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616.831-006+616.8-006]:611.81:616-053.2

ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВОЗ 2021: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА

Диникина Ю. В., Белогурова М. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург;
Россия, 197341.
e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 23.07.2022
и принята к печати 15.08.2022.

РЕЗЮМЕ

Успехи в понимании молекулярно-биологических особенностей опухолей центральной нервной системы (ЦНС) явились стимулом к созданию и внедрению в рутинную клиническую практику новой классификации опухолей головного и спинного мозга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2021 году. На сегодняшний день точная верификация диагноза подразумевает не только определение гистологического варианта опухоли, но и ее молекулярно-генетических характеристик. Различия в генетических чертах опухоли даже в рамках одного гистологического типа будут предопределять различия в прогнозе заболевания, а соответственно, и в тактике противоопухолевой терапии. Внесенные изменения обуславливают необходимость проведения комплексной диагностики опухолей ЦНС, тем самым возлагая ответственность за формулировку окончательного диагноза не только на врачей-патоморфологов. Принципиально новые подходы к классификации позволяют персонифицировать противоопухолевое лечение, в том числе путем включения методов таргетной и иммунотерапии, что в настоящий момент представляется ключевым аспектом улучшения выживаемости данной категории больных.

Ключевые слова: ВОЗ, дети, детская онкология, классификация, молекулярная генетика, опухоли ЦНС.

Для цитирования: Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):77-90. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90

MAJOR FEATURES OF THE 2021 WHO CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: CLINICIAN'S VIEW

Dinikina Y. V., Belogurova M. B.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dinikina Yulia Valer'evna,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Received 23 July 2022; accepted 15 August 2022.

ABSTRACT

Advances in the understanding of the molecular biology of central nervous system (CNS) tumors have prompted a new WHO classification of brain and spinal cord tumors in 2021 and integration it in routine clinical practice. Nowadays accurate diagnosis verification consists not only of the histological tumor type, but also includes its molecular-genetic characteristics. Differences in the genetic features of a tumor, even within the same histological type, will determine differences in the prognosis of the disease, and in the tactics of anticancer therapy. The introduced changes necessitate a comprehensive diagnosis of CNS tumors, thereby placing the responsibility for formulating the final diagnosis not only on pathologists. New approaches to classification make it possible to personalize anticancer treatment, as well as including new methods of targeted and immunotherapy, which today seems to be a key aspect of improving the survival of this category of patients.

Key words: children, classification, CNS tumors, molecular genetics, pediatric oncology, WHO.

For citation: Dinikina YV, Belogurova MB. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):77-90. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли ЦНС являются наиболее частой солидной онкологической нозологией у детей в возрасте 0–14 лет, при этом средний уровень заболеваемости составляет 5,54 на 100 000, а в возрасте 15–39 лет — 10,94 на 100 000 населения [1]. Смертность от опухолей головного мозга и других отделов ЦНС в популяции детей 0–14 лет составляет около 0,71 на 100 000 населения, занимает 4-е место среди самых частых причин смерти в указанной возрастной группе и возрастает у пациентов 15–39 лет, составляя 0,94 на 100 000, занимая 5-е место [1]. Основными параметрами в определении тактики ведения и прогноза у пациентов с опухолями ЦНС являются точная верификация диагноза, основанная на гистологических и молекулярно-биологических характеристиках опухоли, а также возраст ребенка, локализация и распространенность опухолевого процесса [2–4].

Первая классификация опухолей головного мозга, относящихся к глиомам, была предложена Bailey и Cushing в 1926 году [5] и основывалась исключительно на гистогенезе тканей головного мозга, и все последующие классификации также базировались именно на этом принципе. Лавинообразное развитие цито- и молекулярной генетики привело к пониманию, что молекулярно-биологические характеристики опухолей крайне важны, поскольку при, казалось бы, одинаковой гистологической картине, генетически разные неоплазии имеют разный прогноз и, соответственно, требуют разных лечебных подходов.

В основу современной классификации опухолей ЦНС положено не только гистологическое строение новообразования, но и имеющие клиническое значение молекулярно-биологические характеристики. Интеграция фенотипических и генотипических характеристик опухолей ЦНС увеличивает уровень объективности и стандартизирует процесс трактовки диагноза, определяя значимо большую диагностическую точность, и, тем самым, расширяет терапевтические опции и улучшает прогноз по заболеванию. Указанный подход к классификации позволяет выделить значимо большее число подвидов новообразований и в ряде случаев использовать персонифицированные подходы к лечению [2].

За последние 20 лет методики, основанные на изучении нуклеиновых кислот (ДНК-, РНК-секвенирование, ДНК-гибридизация *in situ*, профилирование экспрессии, РНК-профилирование), показали важное значение в диагностике и классификации опухолей, что послужило основой изменений в 4-й (2016 г.) [2] и 5-й (2021 г.) [6] версиях классификации

ЦНС ВОЗ. На сегодняшний день большое значение в диагностике отводится методу профилирования метилома, позволяющему наиболее эффективно характеризовать опухоли с необычными морфологическими чертами, а также способствовать идентификации редких типов и подтипов опухолей.

В настоящий момент выделяют более 100 гистологических видов первичных опухолей ЦНС, каждый из которых характеризуется определенным спектром клинических проявлений, подходов к лечению и прогнозом [1]. Доказано, что около 50 % опухолей ЦНС у детей ассоциированы с наличием герминальных мутаций, в отличие от взрослой популяции больных, у которых опухоли возникают в большинстве случаев как спорадическая форма [6]. Данный факт имеет важное клиническое и прогностическое значение и должен быть учтен при выборе тактики лечения. Кроме того, наличие в семье герминальной мутации диктует необходимость обследования сиблингов и родителей пациента в связи с наличием одного из синдромов опухолевой предрасположенности.

В статье отражены ключевые аспекты новой версии классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года, одной из особенностей которой является включение рекомендаций Консорциума по молекулярным и практическим подходам к таксономии опухолей ЦНС (cIMPACT-NOW).

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НОМЕНКЛАТУРЕ ОПУХОЛЕЙ ЦНС, ВНЕСЕННЫЕ В КЛАССИФИКАЦИЮ

Несмотря на значимое количество изменений в новой номенклатуре, по-прежнему сохранен принцип разделения опухолей в соответствии с клеточным происхождением или анатомическим расположением. В соответствии с рекомендациями cIMPACT-NOW от 2019 года, в 5-й версии максимально упрощены названия опухолей с указанием локализации, возрастных характеристик или генетических особенностей с клинической значимостью. В то же время зачастую в названии опухоли отражены ее морфологические особенности, а в некоторых случаях исторические аспекты, вошедшие в повседневное использование. Внесены терминологические изменения: вместо «нозологий» употребляется «тип», вместо «варианта» — «подтип». Следует отметить, что для многих опухолей идентифицированы конкретные молекулярные альтерации, тогда как для других таковые являются необязательной характеристикой, а могут только способствовать их классификации. Для ряда опухолей молекулярные

характеристики являются крайне редкими или не используются вообще [6]. Кроме этого, применена система символов и названий для генов [7] в соответствии с руководством по хромосомным альтерациям Международной системы цитогенетической номенклатуры (ISCN) [8].

Подход к классификации опухолей ЦНС с использованием нескольких параметров (гистологические, молекулярно-генетические характеристики и клиничко-биологическое поведение)

позволяет более свободно применять градацию внутри одного типа опухоли, подчеркивая их биологическое сходство и приближая градацию опухолей ЦНС к таковой при опухолях иных локализаций, не ограничиваясь гистологической степенью злокачественности, как это было рекомендовано ранее. Современная классификация опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года с указанием ключевых диагностических генов, молекул, сигнальных путей и/или их комбинаций представлена в таблице 1 [6].

Таблица 1. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года, 5-я версия [6]

Тип опухоли	Поврежденные гены/ молекулярные мишени	Изменения от 2021 г., комментарии
Глиомы, глионейрональные опухоли, нейрональные опухоли		
<i>Диффузные глиомы, взрослый тип</i>		
Астроцитома, IDH-мутантный тип, грейд 4	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B	Ранее (2016 г.) — глиобластома, IDH-мутантный тип
Олигодендроглиома, IDH-мутантный тип, 1p/19q — коделеция	IDH1, IDH2, 1p/19q, промоутер гена TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1	
Глиобластома, IDH-дикий тип	IDH-дикий тип, промоутер TERT, хромосомы 7/10, EGFR	
<i>Диффузные глиомы низкой степени злокачественности, детский тип</i>		Ожидается хороший прогноз
Диффузная астроцитома, с альтерацией MYB- или MYBL1	MYB, MYBL1	V
Ангиоцентрическая глиома	MYB	
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста	BRAF, FGFR семейный	V
Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением MAPK-сигнального пути	FGFR1, BRAF	V
<i>Диффузные глиомы высокой степени злокачественности, детский тип</i>		Ожидается агрессивное поведение
Диффузная срединная глиома с повреждением H3K27	H3K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP	Термин «мутация» заменен на «альтерация», с учетом различных механизмов повреждения гена
Диффузная полушарная глиома, H3G34-мутантный тип	H3G34, TP53, ATRX	V
Диффузная глиома высокой степени злокачественности, детский тип, H3-дикий тип и IDH-дикий тип	IDH-дикий тип, H3-дикий тип, PDGFRA, MYCN, EGFR (метилом)	V
Инфантильная полушарная глиома	Семейство генов NTRK, ALK, ROS, MET	V
<i>Ограниченные астроцитарные глиомы</i>		Предполагает солидный характер роста

Пилоцитарная астроцитома	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1	
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B (метилом)	V
Плеоморфная ксантоастроцитома	BRAF, CDKN2A/B	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	TSC1, TSC2	
Хордоидная глиома	PRKCA	Исключено указание локализации
Астробластома, с повреждением MN1	MN1	Добавлен генетический модификатор
Глионейрональные и нейрональные опухоли		Разнообразная группа опухолей с чертами нейрональной дифференцировки
Ганглиоглиома	BRAF	
Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/ десмопластическая инфантильная астроцитома		
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	FGFR1	
Диффузная глионейрональная опухоль с чертами олигодендроглиомы и ядерными кластерами	Хромосома 14 (метилом)	V (предварительно)
Папиллярная глионейрональная опухоль	PRKCA	
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	FGFR1, PIK3CA, NF1	
Миксоидная глионейрональная опухоль	PDGFRA	V
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	KIAA1549-BRAF fusion, 1p (метилом)	
Ганглиоцитома		
Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль	Сигнальный путь MAPK	V
Диспластическая мозжечковая ганглиоцитома (болезнь Лермитта-Дюкло)	PTEN	
Центральная нейроцитома		
Экстравентрикулярная нейроцитома	FGFR (FGFR1-TACC fusion), IDH-дикий тип	
Мозжечковая липоцитома		
Эпендимальные опухоли		Классифицируются в соответствии с локализацией, гистологическими и молекулярными особенностями
Супратенториальная эпендимома	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2	
Супратенториальная эпендимома, ZFTA fusion-позитивная		Отражает изменения в гене-партнере, изменена номенклатура (ранее C11orf95-RELA fusion)
Супратенториальная эпендимома, YAP1 fusion-позитивная		V ожидается хороший прогноз

Эпендимома задней черепной ямки		
Эпендимома задней черепной ямки, группа PFA	H3K27me3, EZHIP (метилом)	V прогноз неблагоприятный
Эпендимома задней черепной ямки, группа PFB		V ожидается хороший прогноз
Спинальная эпендимома		
Спинальная эпендимома, с амплификацией MYCN	NF2, MYCN	V
Миксопапиллярная эпендимома		
Субэпендимома		
Опухоли сосудистого сплетения		Отделены от категории глиом ввиду их выраженных эпителиальных характеристик
Папиллома сосудистого сплетения		
Атипическая папиллома сосудистого сплетения		
Карцинома сосудистого сплетения (хориоидкарцинома)		
Эмбриональные опухоли		
Медуллобластома		
Медуллобластома, определенная молекулярно-генетически		
Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT	CTNNB1, APC	
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH, TP53-дикий тип	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI1, GLI2 (метилом)	
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH + мутация TP53		
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (метилом)	
Медуллобластома, определенная гистологически		
Другие эмбриональные опухоли ЦНС		
Атипическая тератоид-рабдоидная опухоль	SMARCB1, SMARCA4	
Крибриформная нейроэпителиальная опухоль	SMARCB1	V (предварительно)
Эмбриональная опухоль с многоядными розетками	C19MC амплификация или экспрессия LIN28A DICER1	
Нейробластома ЦНС, с активацией FOXR2	FOXR2	V
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR	BCOR	V
Эмбриональная опухоль ЦНС		
Опухоли пинеальной области		
Пинеоцитома		
Опухоль паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки		
Пинеобластома		

Папиллярная опухоль пинеальной области		
Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией SMARCB1	SMARCB1	V
<i>Опухоли черепных и спинальных нервов</i>		
Шваннома		
Нейрофиброма		
Периневрома		
Гибридные опухоли оболочек нерва		
Злокачественная меланоцитарная опухоль оболочек нервов		Приведено в соответствие с терминологией мягкотканых опухолей
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов		
Параганглиома		
Менингиомы		
Менингиома	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF3, SMARCE1, BAP1 в подтипах; H3K27me3; TERT промотор, CDKN2A/B при grade 3 по классификации ЦНС ВОЗ	
Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли		
<i>Опухоли мягких тканей</i>		
Фибробластические и миофибробластические опухоли		
Солитарная фиброзная опухоль	NAB2-STAT6	Удален термин «гемангиоперицитомы» с целью соответствия номенклатуре мягкотканых опухолей
Сосудистые опухоли		
Гемангиомы и сосудистые мальформации		
Гемангиобластома		
Опухоли из скелетной мускулатуры		
Рабдомиосаркома		
Опухоли неопределенной дифференцировки		
Интракраниальная мезенхимальная опухоль, <i>FET-CREB fusion-позитивная</i>		V (предварительно)
Саркома с реаранжировкой CIC		V
Первичная интракраниальная саркома с мутацией DICER1		V
Саркома Юинга		
Костно-хрящевые опухоли		
Хондрогенные опухоли		
Мезенхимальная хондросаркома		Ранее — подтип

Хондросаркома		
Нотохордальные опухоли		
Хондрома (включая низкодифференцированную хордому)		
Меланоцитарные опухоли		
Диффузные менингеальные меланоцитарные новообразования	NRAS	
Менингеальный меланоцитоз и менингеальный меланоматоз		
Ограниченные менингеальные меланоцитарные новообразования	GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 (ограниченная)	
Менингеальная меланоцитома и менингеальная меланома		
Гематолимфоидные опухоли		
Лимфомы		
Лимфомы ЦНС		
Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС		
Лимфомы ЦНС, ассоциированные с иммунодефицитом		
Лимфоматоидный гранулематоз		
Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома		
Смешанные редкие лимфомы ЦНС		
MALT-лимфома твердой мозговой оболочки		
Другие В-клеточные лимфомы ЦНС низкой степени злокачественности		
Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+/ALK-)		
Т-клеточная и NK/Т-клеточная лимфомы		
Гистиоцитарные опухоли		
Болезнь Эрдгейма-Честера		
Болезнь Розаи-Дорфмана		
Ювенильная ксантогранулема		
Лангергансклеточный гистиоцитоз		
Гистиоцитарная саркома		
Герминогенно-клеточные опухоли		
Зрелая тератома		
Незрелая тератома		
Тератома со злокачественным компонентом соматического типа		
Герминома		
Эмбриональная карцинома		
Опухоль желточного мешка		
Хориокарцинома		
Смешанно-клеточная герминогенная опухоль		
Опухоли sellарной области		
Адамантиномоподобная краниофарингиома	CTNNB1	Ранее — подтип

Папиллярная краниофарингиома	BRAF	
Питуицитома, гранулезоклеточная опухоль sellarной области и веретенноклеточная онкоцитома		Сгруппированы, ранее являлись отдельными типами
Аденома гипофиза/ гипофизарная нейроэндокринная опухоль		Добавлен термин «гипофизарная нейроэндокринная опухоль»
Гипофизарная бластома		V
Метастатическое поражение ЦНС		
Метастазы в паренхиму головного и спинного мозга		
Оболочечное метастазирование		

V — новые варианты опухолей

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВНЕСЕННЫЕ В 5-Ю ВЕРСИЮ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС ВОЗ 2021 ГОДА

Исторически определение степени злокачественности опухолей (grade) ЦНС было основано на использовании различных параметров, основанных на выявлении атипии, количества некрозов, митозов и эндотелиальной пролиферации, а также степени васкуляризации опухоли по 4-балльной шкале. В 5-й версии классификации опухолей ЦНС были сделаны значимые изменения и следует выделить 2 основных аспекта: внедрена арабская нумерация степеней злокачественности опухолей (грейдинг) (1, 2, 3, 4), и производится их градация внутри каждого типа [9]. Ранее присвоение степени злокачественности между разными типами опухолей приводило к неверной трактовке их биологического поведения и определения прогноза. В качестве примера можно привести следующий: термин «анapластическая» в отношении опухоли автоматически относил ее к III степени злокачественности, а опция выделения степеней злокачественности внутри конкретного типа опухоли отсутствовала, что предполагало схожее течение и прогноз, несмотря на их различные биологические характеристики: анапластическая астроцитома и анапластическая менингиома. Помимо этого, исключен термин глиобластома для опухолей детского возраста.

В номенклатуре выделено 22 новых типа опухолей, из них 7 глиом, 3 глионейрональных опухоли, 4 эпендимомы, 4 эмбриональных опухоли, 3 саркомы, 1 гипофизарная опухоль. У 13 из них выполнен пересмотр терминологии в соответствии с 6-й версией руководства cIMPACT-NOW Update 6 [9] с указанием значимых молекулярных альтераций (см. табл. 1).

Следует отметить использование в терминологии аббревиатур NOS (Not Otherwise Specified,

отсутствие спецификации) и NEC (Not elsewhere Classified, не классифицированная ранее), позволяющих выделить стандартные, хорошо охарактеризованные диагнозы ВОЗ. Аббревиатура NOS указывает на отсутствие диагностически значимой информации (гистологической, молекулярно-генетической) для спецификации диагноза согласно критериям ВОЗ, в то время как NEC свидетельствует о выполненном диагностическом тестировании в полном объеме, но полученные результаты не позволяют финализировать диагноз ВОЗ, как например, в случае расхождений между клиническими, гистологическими, иммуногистохимическими и/или молекулярно-генетическими данными. Как правило, диагнозы с аббревиатурой NEC носят описательный характер, когда патолог использует диагноз не из классификации ВОЗ ЦНС 5. Подробные примеры приведены в таблицах 2, 3.

Использование многоуровневых диагностических отчетов (табл. 2, 3) при диагностике опухолей ЦНС крайне высоко поддерживается и одобряется консенсусом Международного общества нейропатологии-Хаарлема [10] и Международным сообществом репортирования рака [11]. Тем не менее, каждому типу опухоли присвоены определенные значимые диагностические критерии, необходимые для постановки конкретного диагноза, а также сформулированы дополнительные необязательные, но, однако, желательные критерии.

ИЗМЕНЕНИЯ В НОМЕНКЛАТУРЕ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЙ ОПУХОЛЕЙ ЦНС В КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ 2021

В отношении глиом, глионейрональных и нейрональных опухолей сделаны изменения в номенклатуре, а также включены новые типы опухолей, при этом некоторые из них с отметкой «предварительно»: в отношении их ожидаются

Таблица 2. Пример многоуровневого диагностического отчета: (1) использование локализации; (2) использование гистологического диагноза; (3) применение термина NOS (по причине невозможности проведения адекватной диагностики на молекулярном уровне) [6]

Головной мозг	
Комплексный диагноз	Супратенториальная эпендимома, NOS
Патоморфологический диагноз	Эпендимома
Grade ЦНС ВОЗ	3
Молекулярный диагноз	Продукт, полученный из FFPE, имеет недостаточное качество для проведения секвенирования и недостаточно ткани для проведения исследования методом FISH

Таблица 3. Пример многоуровневого диагностического отчета: (1) тип и подтип опухоли; (2) отсутствие точного грейдирования; (3) комплексный диагноз не обязательно включает информацию о гистологическом типе [6]

Головной мозг	
Комплексный диагноз	Диффузная глиома низкой степени злокачественности с повреждением MAPK сигнального пути Подтип: диффузная глиома низкой степени злокачественности, FGFR1TDK- дупликация
Патоморфологический диагноз	Олигодендроглиома
Grade ЦНС ВОЗ	Не определена
Молекулярный диагноз	Дупликация FGFR1 домена тирозинкиназы (NGS)

новые уточняющие характеристики (табл. 1). Вероятнее всего, в последующей версии классификации эти типы станут полностью признанными. Важно еще раз подчеркнуть значимость молекулярно-генетической диагностики и отметить, что градация опухолей по степени злокачественности больше не основывается преимущественно на гистологических параметрах, присутствие неблагоприятных молекулярно-генетических альтераций может сразу предполагать отнесение опухоли к высокой степени злокачественности.

Классификация эпендимом основана на сочетании гистопатологических, молекулярных черт опухолей, а также анатомической области [12], тем самым разделяя их на молекулярные группы (см. табл. 1). Также представлено разделение эпендимом по анатомическому расположению, а не молекулярному строению, что можно использовать либо в случаях недоступности молекулярного анализа, либо когда таковой выполнен некачественно или найдены молекулярные альтерации, отличные от определенных для данной локализации.

Изменения в классификации медуллобластом сделаны на основании детального изучения медуллобластомы и транскриптома опухоли. Выделенные подгруппы (табл. 1) имеют значимые отличия по прогнозу заболевания, при этом клинические исследования подтверждают эффективность индивидуализации режимов химиотерапии с учетом группы риска [13, 14]. Медуллобластомы, верифицированные с использованием молекулярных исследований, демонстрируют отчетливую связь с морфологическими закономерностями: десмопластические/нодулярные медуллобластомы и медуллобластомы с избыточной нодулярностью, как правило, соотносятся с SHN молекулярной группой, при этом большая часть из них с SHN-1 и SHN-2; медуллобластомы с активацией WNT пути чаще имеют классическую морфологию, тогда как большинство крупноклеточных/анэпластических опухолей принадлежит к подгруппам SHN-3 или 3/4, подгруппе 2.

Среди других эмбриональных опухолей выделены 2 новых типа опухолей ЦНС — нейробластома

с активацией FOXR2 и опухоль ЦНС с BCOR ITD, а также новые молекулярные подтипы АТРО и эмбриональных опухолей ЦНС (ETMR) с альтерацией гена DICER1 (табл. 1). Следует отметить, что опухоли ЦНС с BCOR ITD на сегодня включены в классификацию ВОЗ ЦНС 5 как эмбриональные опухоли, тогда как консенсус в отношении принадлежности (нейроэпителиальные или мезенхимальные) этих опухолей в настоящий момент отсутствует, что, возможно, будет впоследствии изменено. Крибриформная нейроэпителиальная опухоль также была включена в классификацию предварительно и, как многие другие эмбриональные опухоли, включенные в эту категорию, требует применения аббревиатур NOS и NEC по причине невозможности проведения более точной диагностики.

Выделены новые типы опухолей пинеальной области, в том числе на основании молекулярно-генетических альтераций в генах KBTBD4, DICER1, DROSHA, DGCR8, MYC, FOXR2, RB1. Много вопросов остается в отношении клинического поведения опухолей пинеальной области, и критерии гистологического грейдирования для многих из них на сегодняшний день отсутствуют. Отмечена важная роль применения метилирования пинеобластом, на основании которого выделено 4 молекулярных подтипа, имеющих различные клинические особенности и прогноз [15, 16].

Менингиома представлена единственным типом в классификации ВОЗ ЦНС 5, имеющей широкий морфологический спектр, отраженный в 15 подтипах. Выделено несколько молекулярных биомаркеров, которые могут способствовать их классификации и грейдированию, включая мутации SMARCE1 (светлоклеточный подтип), BAP1 (рабдоидный и папиллярный подтипы), KLF4/TRAFF7 (секреторный подтип), а также мутации промотора TERT [17] и/или гомозиготную делецию CDKN2A/B (ЦНС ВОЗ gr 3) [18], потерю ядерной экспрессии H3K27me3 (потенциально плохой прогноз) [19] и профилирование метилома (прогностические подтипы) [20].

В отношении мезенхимальных и неменингоэндотелиальных опухолей в настоящей классификации сделана попытка приблизить терминологию к таковой при опухолях костей и мягких тканей, в том числе с учетом особенностей молекулярно-генетического статуса. Из классификации удален термин «гемангиоперицитомы» с заменой на солитарную фиброзную опухоль (табл. 1).

В разделе опухолей нервов также внесены незначительные изменения, но следует обратить внимание на добавление нового подтипа опухоли в разделе нейрофибром: атипичная нейрофибро-

матозная неоплазия неизвестного биологического потенциала, ассоциированная с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) с признаками злокачественной трансформации, но все еще с нехваткой критериев для постановки диагноза злокачественной опухоли оболочек периферических нервов [6].

В классификацию ВОЗ ЦНС 5 были включены те лимфоидные и гистиоцитарные типы опухолей, которые встречаются относительно часто в ЦНС или имеют специфические гистологические и молекулярные особенности при развитии в пределах ЦНС. Полный спектр отражен в ЦНС Синей книге (CNS Blue Book) по классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [6].

Из опухолей пинеальной области в отдельные опухолевые типы выделены аденоидно-мастозная краниофарингеома и папиллярная краниофарингеома, имеющие различные демографические, радиологические, патоморфологические особенности, а также генетические альтерации и профиль метилирования. Питуицитомы, гранулезоклеточная опухоль и веретенчатая клеточная онкоцитомы включены в одну секцию, и несмотря на то, что они могут иметь схожие морфологические вариации, особенности демографии и клинических исходов различны, в связи с чем они классифицируются отдельно. Добавлен 1 новый тип опухоли — гипофизарная бластома (редкая эмбриональная неоплазия детей младенческого возраста, состоящая из примитивных бластемных, нейроэндокринных клеток, эпителия кармана Ратке). В соответствии с рекомендациями 4-й версии эндокринной ВОЗ классификации, разделяющей гипофизарные аденомы по их аденогипофизарной клеточной принадлежности согласно экспрессии гипофизарных гормонов при проведении иммуногистохимического исследования и определении факторов транскрипции, в ВОЗ ЦНС 5 добавлен новый термин — гипофизарная нейроэндокринная опухоль.

В разделе метастатических опухолей ЦНС выполнено их разделение на те из них, которые преимущественно поражают паренхиму головного и спинного мозга, и те, которые тропны к мозговым оболочкам. Уделено внимание тем иммуногистохимическим и молекулярным диагностическим маркерам, которые могут способствовать диагностике и/или влиять на выбор тактики лечения этих опухолей [6].

Генетические синдромы, ассоциированные с развитием опухолей ЦНС, не включены в официальную классификацию ВОЗ ЦНС 5, тем не менее, включены в 5-ю версию ЦНС Синей книги, где этот раздел был расширен и включает 8 заболеваний, не вошедших в предыдущую версию [6].

ВЫВОДЫ

В заключение к вышеизложенному, следует еще раз подчеркнуть, что именно соблюдение современных стандартных подходов к диагностике и стадированию опухолей ЦНС у детей позволяет улучшить точность верификации диагноза с определением максимально эффективной стратегии терапии для каждого конкретного пациента, тем самым приводя к улучшению выживаемости указанной когорты больных в целом. Использование данных морфологической и молекулярно-генетической диагностики позволяет врачу – детскому онкологу применять персонифицированные подходы к лечению, в том числе с использованием методов иммуно- и таргетной терапии.

Понимание и использование классификации как унифицированной системы определения типа онкологического заболевания позволяет профессионалам различных медицинских специальностей говорить на одном языке и на каждом этапе течения заболевания обсуждать возможные конкретные стратегии диагностики и терапии. При диагностике опухолей ЦНС крайне важно следовать стандартам, пренебрежение которыми неизбежно приводит к ошибочным диагнозам и, соответственно, некорректному лечению.

Важно понимать, что проведение молекулярно-генетического тестирования при диагностике опухолей ЦНС должно быть рутинной процедурой, от качества которой зависит точный диагноз. Это в свою очередь предъявляет высокие требования к обеспечению лабораторий высокотехнологичным оборудованием и накладывает высокую ответственность на специалистов. Распространяющаяся практика организации центров референс-диагностики позволяет минимизировать ошибки при постановке диагноза, что способствует своевременному выбору правильной тактики лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology*, 2017; 19(S5): 1–88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016; 97–109. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Хачатрян В.А., Ким А.В., Самочерных К.А., Гогорян С.Ф., Малхасян Ж.Г., Рабандияров М.Р., Голубова О.В., Сахно Л.В., Нестерова Л.П., Лебедев К.Э., Симонян Д.А. Злокачественные опухоли головного мозга у детей, сочетающиеся с гидроцефалией. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2009; 4(17): 1–7.
- Базархандаева Т.Б., Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ким А.В., Забродская Ю.М., Дон О.А. Некоторые аспекты диагностики, морфологии и хирургического лечения опухолей задних отделов III желудочка и среднего мозга у детей (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2013; 4(38): 71–84.
- Ferguson S, Lesniak MS. Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus*, 2005; 18(4): 1–6. DOI: 10.3171/foc.2005.18.4.8.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 2021; 23(8): 1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- Bruford EA, Braschi B, Denny P, Jones TEM, Seal RL, Tweedie S. Guidelines for human gene nomenclature. *Nature genetics*. 2020; 52(8):754–758.
- den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart KH, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux AF, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PEM. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016; 37(6):564–569. DOI: 10.1002/humu.22981.
- Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fouladi M, Fuller GN, Giannini C, Haberler C, Hawkins C, Komori T, Kros JM, Ng HK, Orr BA, Park SH, Paulus W, Perry A, Pietsch, Reifenberger G, Rosenblum, Rous B, Sahm F, Sarkar C, Solomon DA, Tabori U, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M, White VA, Ellison DW. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACTUtrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2020; 30(4):844–856. DOI: 10.1111/bpa.12832.

10. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Lopes MB, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P. International Society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014; 24(5):429–435. DOI: 10.1111/bpa.12171.
11. Priesterbach-Ackley LP, Boldt HB, Petersen JK, Bervoets N, Scheie D, Uihøi BP, Gardberg M, Brännström T, Torp SH, Aronica E, Küsters B, den Dunnen WFA, de Vos FYFL, Wesseling P, de Leng WWJ, Kristensen BW. Brain tumour diagnostics using a DNA methylation-based classifier as a diagnostic support tool. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020; 46(5):478–492. DOI: 10.1111/nan.12610.
12. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, Hawkins C, Merchant TE, Pajtler K, Venneti S, Louis DN. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020; 30(5):863–866. DOI: 10.1111/bpa.12866.
13. Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Bison B, Pfister S, Korshunov A, Sharma T, Jaeger N, Ryzhova M, Zheludkova O, Golanov A, Rushing EJ, Hasselblatt M, Koch A, Schüller U, von Deimling A, Sahm F, Sill M, Rieenschneider MJ, Dohmen H, Monoranu CM, Sommer C, Staszewski O, Mawrin C, Schittenhelm J, Brück W, Filipinski K, Hartmann C, Meinhardt M, Pietschmann K, Haberler C, Slavc I, Gerber NU, Grotzer M, Benesch M, Schlegel PG, Deinlein F, von Bueren AO, Friedrich C, Juhnke BO, Obrecht D, Fleischhack G, Kwiecien R, Faldum A, Kortmann RD, Kool M, Rutkowski S. Nonmetastatic medulloblastoma of early childhood: results from the prospective clinical trial HIT-2000 and an extended validation cohort. *J Clin Oncol.* 2020; 38(18):2028–2040. DOI: 10.1200/JCO.19.03057.
14. Robinson GW, Gajjar A. Genomics paves the way for better infant medulloblastoma therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38(18):2010–2013. DOI: 10.1200/JCO.20.00593.
15. Pfaff E, Aichmüller C, Sill M, Stichel D, Snuderl M, Karajannis MA, Schuhmann MU, Schittenhelm J, Hasselblatt M, Thomas C, Korshunov A, Rhizova M, Wittmann A, Kaufhold A, Iskar M, Ketteler P, Lohmann D, Orr BA, Ellison DW, von Hoff K, Mynarek M, Rutkowski S, Sahm F, von Deimling A, Lichter P, Kool M, Zapatka M, Pfister SM, Jones DTW. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(2):243–257. DOI: 10.1007/s00401-019-02101-0.
16. Li BK, Vasiljevic A, Dufour C, Yao F, Ho BLB, Lu M, Hwang EI, Gururangan S, Hansford JR, Fouladi M, Nobusawa S, Laquerriere A, Delisle MB, Fangusaro J, Forest F, Toledano H, Solano-Paez P, Leary S, Birks D, Hoffman LM, Szathmari A, Faure-Contier C, Fan X, Catchpoole D, Zhou L, Schultz KAP, Ichimura K, Gauchotte G, Jabado N, Jones C, Loussouarn D, Mokhtari K, Rousseau A, Ziegler DS, Tanaka S, Pomeroy SL, Gajjar A, Ramaswamy V, Hawkins C, Grundy RG, Hill DA, Bouffet E, Huang A, Jouvett A. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinico-pathologic features: Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(2):223–241. DOI: 10.1007/s00401-019-0211-y.
17. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Schefzyk S, Hielscher T, Wang Q, Sulman EP, Adeberg S, Koch A, Okuducu AF, Brehmer S, Schittenhelm J, Becker A, Brokinkel B, Schmidt M, Ull T, Gousias K, Friederike A, Kessler, Lamszus K, Debus J, Mawrin C, Kim YJ, Simon M, Ketter R, Paulus W, Aldape KD, Herold-Mende C, von Deimling A. TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(5):1–4. DOI: 10.1093/jnci/djv377.
18. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, Stichel D, Reuss DE, Berghoff AS, Neidert MC, Wirsching HG, Mawrin C, Ketter R, Paulus W, Reifenberger G, Lamszus K, Westphal M, Etminan N, Ratliff M, Herold-Mende C, Pfister SM, Jones DTW, Weller M, Harter PN, Wick W, Preusser M, von Deimling A, Sahm F. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(3):409–413. DOI: 10.1007/s00401-020-02188-w.
19. Gauchotte G, Peyre M, Pouget C, Cazals-Hatem D, Polivka M, Rech F, Varlet P, Loiseau H, Lacomme S, Mokhtari K, Kalamarides M, Bielle F. Prognostic value of histopathological features and loss of H3K27me3 immunolabeling in anaplastic meningioma: a multicenter retrospective study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020; 79(7):754–762. DOI: 10.1093/jnen/nlaa038.
20. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, Saarela O, Poisson L, Gepfner-Tuma I, Schittenhelm J, Ng HK, Noushmehr H, Harter P, Baumgarten P, Weller M, Preusser M, Herold-Mende C, Tatagiba M, Tabatabai G, Sahm F, von Deimling A, Zadeh G, Aldape KD. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol.* 2019; 21(7):901–910. DOI: 10.1093/neuonc/noz061.

Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
заведующий НИЛ детской нейроиммуноонкологии
НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Белогурова Маргарита Борисовна., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Center; Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Belogurova Margarita B., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Centre.