

Г.А. Новичкова, Л.И. Папуша, А.Е. Друй

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

# Инновационные технологии в детской нейроонкологии

В последние годы детская нейроонкология переживает бурное развитие, причинами которого стали значительный прогресс в понимании этиопатогенеза опухолей центральной нервной системы (ЦНС), внедрение молекулярно-генетических исследований в диагностический процесс, а также появление препаратов таргетной терапии, избирательно действующих на опухолевые клетки. Многие опухоли головного мозга, неотличимые на уровне гистопатологии, были классифицированы с использованием молекулярных методов на клинически значимые группы, что легло в основу современных подходов к стратификации пациентов на группы риска. Были открыты новые нозологические формы, основным признаком которых является наличие рекуррентного молекулярно-генетического драйвера: нейроэпителиальные опухоли с абберациями в генах *BCOR*, *PATZ1*, интракраниальные мезенхимальные опухоли с перестройкой генов семейства *FET-CREB*. Обнаружение молекулярных механизмов развития глиом, являющихся мишенями для фармакологического воздействия, открыло эру таргетной терапии в нейроонкологии, результаты которой оказались значительно выше, чем результаты использовавшихся ранее методов лечения. В статье описывается опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Д. Рогачева Минздрава России в области молекулярной диагностики опухолей ЦНС у детей, а также применения молекулярно-направленной терапии у пациентов с глиомами различной степени злокачественности. **Ключевые слова:** нейроонкология, опухоли центральной нервной системы у детей, интегрированный гистомолекулярный диагноз, таргетная терапия

**Для цитирования:** Новичкова Г.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. Инновационные технологии в детской нейроонкологии. Вестник РАМН. 2023;78(5):483–491. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15999>

483

## Введение

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) — самые распространенные солидные опухоли у детей, занимающие второе место в структуре детских опухолей после лейкозов. На протяжении нескольких десятилетий подходы к диагностике и терапии данных заболеваний не менялись, результаты терапии в большинстве случаев были неудовлетворительными и сопряжены с высоким риском развития тяжелых осложнений в связи с использованием высоких доз лучевой и химиотерапии. Успехи в изучении молекулярных свойств опухолей позволили значительно изменить тактику ведения пациентов с опухолями ЦНС и улучшить результаты лечения.

Молекулярно-генетическая диагностика в детской нейроонкологии направлена на выявление высокоспе-

цифичных диагностических маркеров, прогностических факторов, определяющих агрессивность клинического течения опухоли, а также мишеней для молекулярно-направленной (таргетной) терапии. Принимая во внимание исключительно сложный гистогенез ЦНС и, соответственно, множество вариантов опухолей, происходящих из нервной ткани, в настоящее время «классический» подход к диагностике опухолей головного и спинного мозга, основанный на морфологических характеристиках, становится малоприменимым. Ему на смену приходит комбинированный гистомолекулярный подход, который, наряду с морфологическим исследованием опухоли, предполагает проведение молекулярно-генетических исследований для поиска специфических маркеров и верификации диагноза. Данная стратегия была реализована в 5-й редакции классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здра-

G.A. Novichkova, L.I. Papusha, A.E. Druy

D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,  
Moscow, Russian Federation

## Innovative Technologies in Pediatric Neuro-Oncology

*At the present time pediatric neuro-oncology develops rapidly mostly due to the deep understanding of etiology and pathogenesis of the brain tumors in children, widespread introduction of molecular genetic technologies into diagnostic workflow and emergence of targeted therapeutic agents directing to the neoplastic cells. Many tumor entities undistinguishable at the level of histopathology were classified by the molecular techniques and now present as unique disorders. Clinical heterogeneity unraveled by molecular classification is a basis for modern risk stratification approaches. Variety of new tumor entities were discovered only because of implementation of advanced molecular diagnostics, which led to identification of the recurrent genetic aberration in neuroepithelial tumors with *BCOR* and *PATZ1* genes alteration, intracranial mesenchymal tumors with *FET-CREB* rearrangements. The discovery of the targetable molecular drivers in gliomas allows the introduction of targeted therapies to the pediatric neuro-oncology with high results unreachable by other methods. In the current article we describe the experience of D. Rogachev National Medical Research Center in molecular diagnostics of pediatric brain tumors and targeted therapy in patients with different types of gliomas.*

**Keywords:** neuro-oncology, pediatric brain tumors, integrated histo-molecular diagnosis, targeted therapy

**For citation:** Novichkova GA, Papusha LI, Druy AE. Innovative Technologies in Pediatric Neuro-Oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):483–491. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15999>

вохранения (ВОЗ), которая предусматривает постановку интегрированного многоуровневого гистомолекулярного диагноза [1]. В статье рассматриваются результаты научно-исследовательского проекта «Молекулярная диагностика в детской нейроонкологии и жидкостные биопсии», проводимого в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с 2017 г. по настоящее время при поддержке благотворительного фонда «Наука — детям». Исследование было одобрено экспертным советом по направлению «Онкология», независимым этическим комитетом и Ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Добровольное информированное согласие родителей или законных представителей несовершеннолетних пациентов на участие в исследовании было получено во всех случаях.

### Эмбриональные опухоли ЦНС

Медуллобластома — наиболее распространенная злокачественная опухоль головного мозга у детей, подразделяющаяся на четыре клинически значимые молекулярно-генетические группы, которые являются самостоятельными нозологическими формами. Морфологическое строение опухолей, относящихся к разным группам, идентично, тогда как клиническое течение принципиально различается. Именно установление генетической гетерогенности медуллобластом послужило стимулом для молекулярной классификации многих других опухолей ЦНС (астроцитарных глиом, эпендимом и пинеобластом) [2–4]. На сегодняшний день основными методами определения молекулярной группы медуллобластом являются анализ экспрессии генов и изучение профиля метилирования ДНК. Последний позволяет выделить 15 различных подгрупп медуллобластом, клиническая значимость которых пока однозначно не определена [5]. Реализованный в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева подход к диагностике медуллобластом предполагает таргетное экспрессионное профилирование, которое в сочетании с анализом вариантов в гене *TP53* с помощью высокопроизводительного секвенирования позволяет верифицировать интегральный диагноз в соответствии с критериями классификации ВОЗ.

Молекулярные группы медуллобластом характеризуются активацией онкогенных сигнальных путей WNT, SHH, что дает название двум соответствующим группам. Опухоли групп 3 и 4 (не-WNT/не-SHH) в своем патогенезе задействуют многочисленные онкогенные каскады,

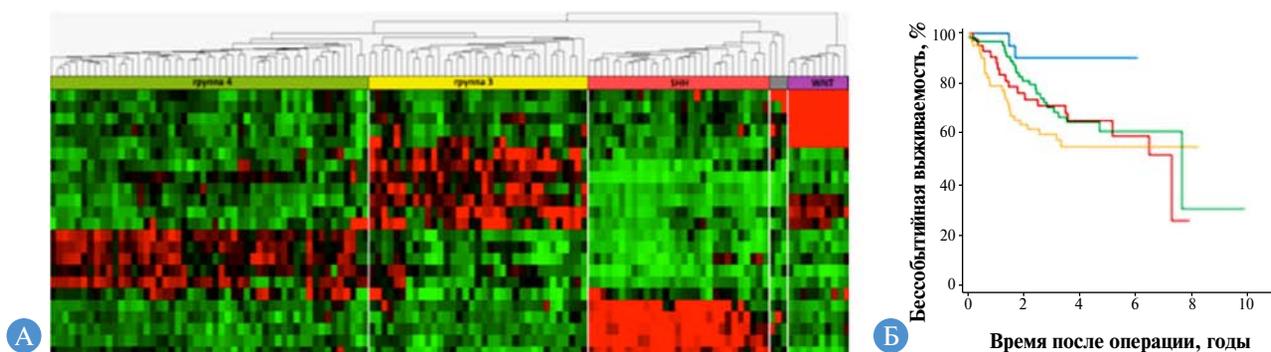
выделить доминирующий среди которых невозможно (рис. 1, А). Медуллобластомы группы WNT отличаются благоприятным клиническим течением, группы 3, напротив, крайне агрессивны. Прогноз у пациентов с медуллобластомами групп SHH и 4 промежуточный и зависит от наличия дополнительных молекулярных маркеров — мутаций в гене *TP53*, амплификации *MYCN* (рис. 1, Б). Выделение групп медуллобластом принципиально важно с точки зрения выбора интенсивности лечения: прогностически благоприятные медуллобластомы групп WNT и младенческие SHH требуют редукции интенсивности терапии, в то время как пациенты с неблагоприятными опухолями группы 3 (с наличием амплификации гена *MYCN*) могут выиграть от модификации режима лучевой терапии и сочетанного химиолучевого лечения [6].

Одновременная амбивалентная активация сигнальных путей WNT и SHH характерна для опухоли, имеющей морфологическое сходство с медуллобластомой, но отличающейся локализацией, агрессивностью клинического течения и молекулярным драйвером, — нейроэпителиальной опухоли с внутренней тандемной дупликацией в гене *BCOR* (HG-NET *BCOR*) (см. рис. 1, А).

Данная опухоль чрезвычайно редка, описанные наблюдения свидетельствуют о возникновении заболевания у детей младше пяти лет. Поражаются полушария головного мозга и мозжечка [7]. По данным нейровизуализации обычно опухоль имеет крупные размеры, расположена поверхностно, может быть связана с мозговыми оболочками, имеет четкие границы без перифокального отека. HG-NET *BCOR* имеет специфический иммунофенотип (характерная яркая ядерная экспрессия *BCOR*), профиль метилирования ДНК и молекулярный маркер (внутренняя тандемная дупликация в 15-м экзоне гена *BCOR* — *BCOR* ITD). Идентичность драйверного события определяет общий молекулярный патогенез HG-NET *BCOR* с саркомой мягких тканей и костей с аберрацией гена *BCOR* и светлоклеточной саркомой почки.

Среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева было выявлено 8 случаев HG-NET *BCOR*, первоначально интерпретированных как медуллобластома ( $n = 6$ , опухоли инфратенториальной локализации) и эмбриональная опухоль ЦНС ( $n = 2$ , опухоли супратенториальной локализации). Во всех случаях определялась одновременная активация сигнальных путей WNT и SHH, а также был выявлен патогномичный молекулярный маркер *BCOR* ITD. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях были отмечены яркая цитоплазматическая экс-

484



**Рис. 1.** А — неконтролируемая иерархическая кластеризация образцов опухолей на основании таргетного профилирования экспрессии генов позволяет выделить медуллобластомы групп WNT (фиолетовый кластер), SHH (красный кластер), группа 3 (желтый кластер), группа 4 (зеленый кластер) и HG-NET *BCOR* (серый кластер); Б — бессобытийная выживаемость больных медуллобластомой различных молекулярных групп (WNT — синяя кривая, SHH — красная кривая, группа 3 — желтая кривая, группа 4 — зеленая кривая). Метод исследования — экспрессионное профилирование NanoString,  $n = 195$

прессия Vimentin, выраженная ядерная экспрессия *BCOR*, TLE-1, тотальная мембранная экспрессия CD99, а также ядерная экспрессия SATB2, степень интенсивности которой варьировала от случая к случаю.

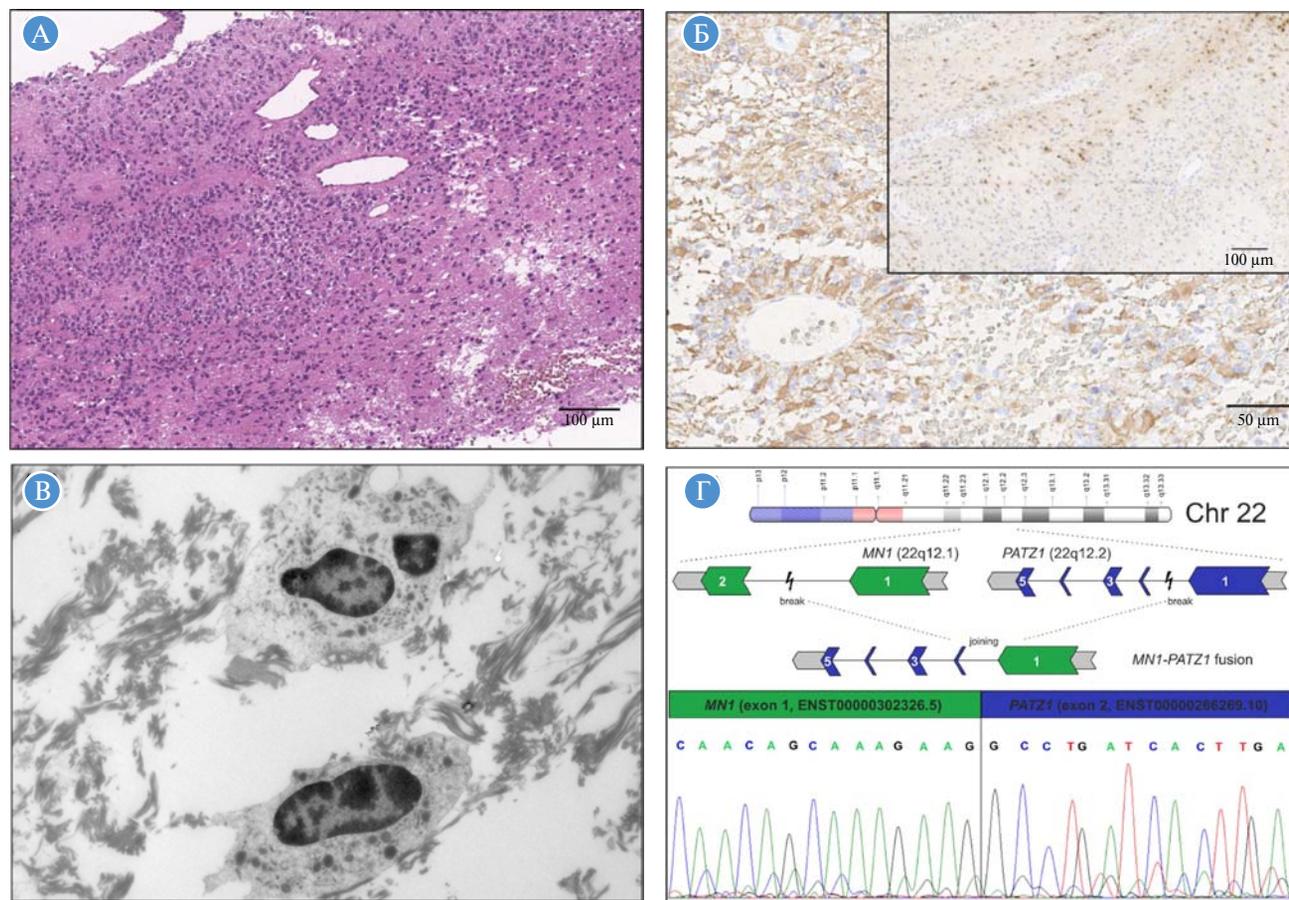
В настоящий момент стандартов терапии пациентов с HG-NET *BCOR* не существует. После удаления опухоли различные исследовательские группы применяют лучевую терапию и/или высокоинтенсивные режимы химиотерапии, используемые при лечении эмбриональных опухолей [8]. Для данного заболевания характерен неблагоприятный прогноз — 5 из 8 пациентов в нашей когорте развили рецидив или прогрессию опухоли. При этом у 3 пациентов сохраняется ремиссия заболевания после проведения комбинированной интенсивной химио- и лучевой терапии.

### Нейроэпителиальные и мезенхимальные опухоли центральной нервной системы

Исключительно редкая опухоль ЦНС, которую невозможно верифицировать без проведения молекулярно-генетических исследований, — нейроэпителиальная опухоль с перестройкой гена *PATZ1* (NET-*PATZ1*). В настоящее время в мировой литературе представлены единичные наблюдения пациентов с данным заболеванием. В практике НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева встретились 3 случая

больных NET-*PATZ1*. Во всех случаях морфологические диагнозы были разными: анапластическая эпендимома, астроцитома высокой степени злокачественности, анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома. Проведение молекулярно-генетического исследования позволило выявить специфический профиль метилирования ДНК, а также обнаружить рекуррентный химерный транскрипт *MN1::PATZ1*, являющийся высокоспецифическим маркером данного типа опухоли. Следует отметить, что NET-*PATZ1* имеют неспецифический иммунофенотип, соответствующий астроцитарным или эпендимарным опухолям (клетки позитивны к GFAP, S100, EMA, Synaptophysin), и расположение клеточных элементов, более характерное для эпендимом с формированием периваскулярных псевдорозеток. При этом исследование ультраструктуры опухоли позволило выявить рыхлое расположение опухолевых клеток в обильном коллагеновом матриксе (в том числе в гиперклеточных периваскулярных регионах), в большей степени характерное для мягкотканых сарком (рис. 2).

Клиническое течение NET-*PATZ1* остается малоизученным: 2 описываемых пациента находятся в полной продолжающейся ремиссии после тотального удаления опухоли и курса протонной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли. У 1 пациентки, не получившей лучевую терапию по причине раннего возраста (манifestация заболевания — в 12 мес), заболевание носит рецидивирующий характер, несмотря на проведение химиотерапии [9].



**Рис. 2.** Нейроэпителиальная опухоль с перестройкой гена *PATZ1*. А — окрашивание гематоксилин-эозином (×100); отмечается компактное расположение овоидных опухолевых клеток с формированием периваскулярных псевдорозеток; Б — диффузная экспрессия GFAP (×200), точечная экспрессия EMA (×100, врезка); В — просвечивающая электронная микроскопия выявила рыхлое расположение клеток, обильную строму, богатую фибриллярными белками, и отсутствие межклеточных контактов (×3000); Г — схематическое изображение выявленного с помощью высокопроизводительного секвенирования РНК химерного транскрипта *MN1::PATZ1*. В качестве референсных транскриптов использованы ENST00000302326.5 и ENST00000266269.10 для генов *MN1* и *PATZ1* соответственно

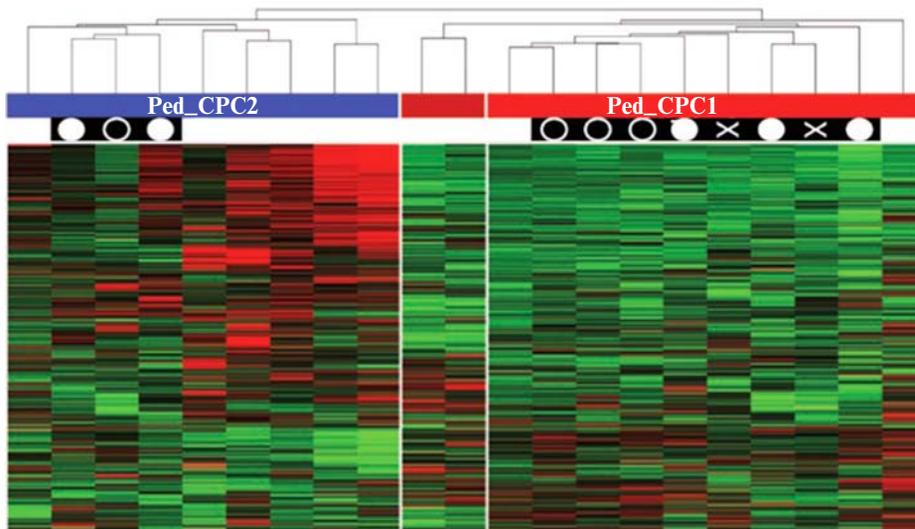
Интракраниальные мезенхимальные опухоли разделяют признаки как нейроэпителиальных опухолей, так и сарком мягких тканей. К данной группе относятся типичные саркомы (саркома Юинга, саркома с перестройкой гена *CIC*), локализующиеся в веществе головного мозга, с наличием или отсутствием связи с мозговыми оболочками, а также опухоли, поражающие исключительно головной мозг, — интракраниальная мезенхимальная опухоль с перестройкой *FET-CREB* и первичная интракраниальная саркома с мутацией в гене *DICER1*. Как следует из названия нозологических форм, выявление специфического молекулярно-генетического маркера — обязательное условие верификации данных диагнозов [1].

Мезенхимальные опухоли ЦНС, как и нейроэпителиальные опухоли, являются исключительно редкими формами новообразований. Интракраниальная мезенхимальная опухоль с перестройкой *FET-CREB* характеризуется наличием специфической транслокации, приводящей к формированию химерной конструкции с участием одного из генов семейства *FET* (*EWSR1* или *FUS*) с геном семейства *CREB* (*ATF1*, *CREB1* и *CREM*). В НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева проходили лечение 2 пациента с данным типом опухоли. Примечательно, что оба пациента, несмотря на различную локализацию опухоли (полушария и ствол головного мозга), имели схожие симптомы заболевания, включающие пирексию и артериальную гипертензию. В обоих случаях морфологическая картина опухоли (короткие пучки из овоидных и веретеновидных клеток с ядрами овоидной формы и слабозозинофильной цитоплазмой, с низкой митотической активностью и отсутствием некрозов, строма с неравномерным распределением коллагена и участками миксоматоза, скудный реактивный фон из лимфоцитов и гистиоцитов) и иммунофенотип (экспрессия *Vimentin*, *INI1*, *Desmin*, *CD99*, *CD68*, *EMA*) были неспецифичны. Анализ профиля метилирования ДНК также не позволил выявить соответствие опухолей одному из известных метилиционных классов, и только проведение секвенирования РНК дало возможность выявить в обоих случаях идентичный химерный транскрипт *EWSR1::CREB1* и верифицировать диа-

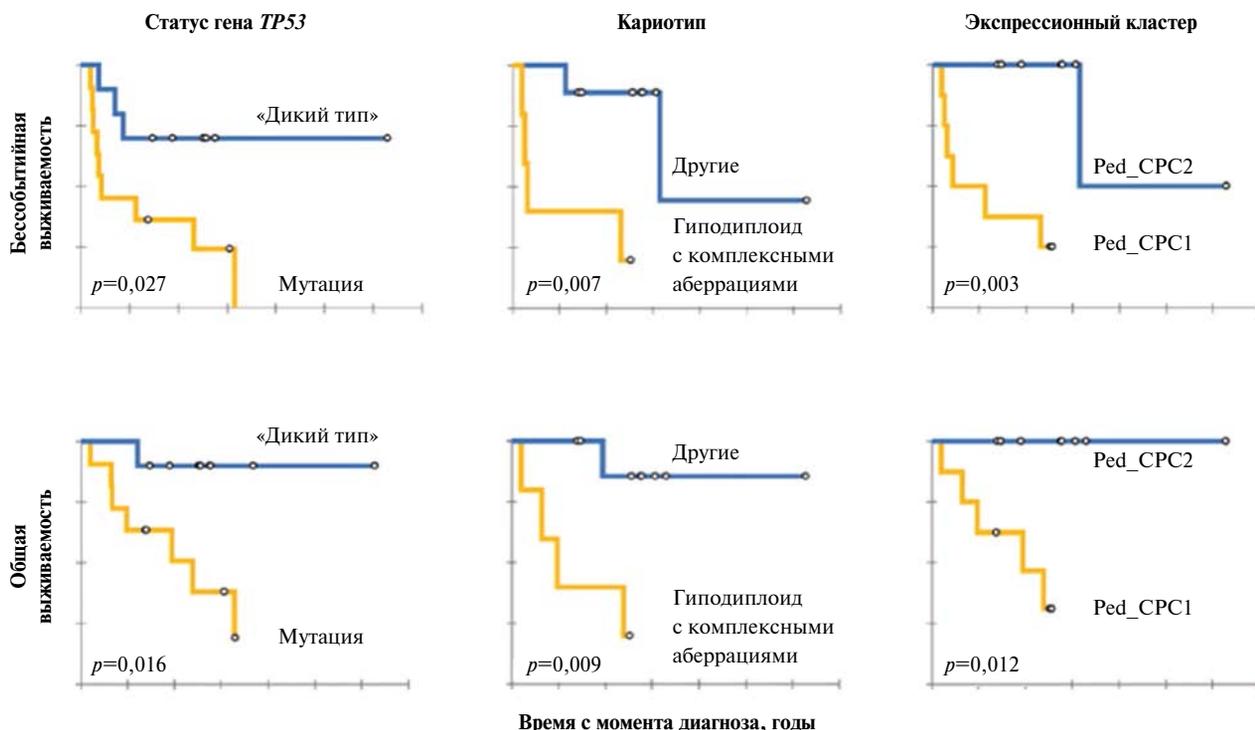
гноз интракраниальной мезенхимальной опухоли с перестройкой *FET-CREB*. Как и в случае описываемых ранее редких опухолей ЦНС, общепринятых рекомендаций по лечению мезенхимальных опухолей ЦНС нет, однако в зарубежной литературе имеется описание клинических случаев с благоприятным исходом только после проведения радикального удаления опухоли без последующей химиолучевой терапии [10]. В нашем случае один из описываемых пациентов находится под наблюдением после радикального удаления опухоли без признаков рецидива заболевания на протяжении 21 мес, второй пациент развил локальную прогрессию заболевания через 3 мес после субтотального удаления опухоли и находится в продолжающейся ремиссии после курса фотонной лучевой терапии (срок наблюдения — 19 мес).

### Опухоли сосудистого сплетения головного мозга

Молекулярная и клиническая гетерогенность морфологически идентичных опухолей ЦНС, характерная для медуллобластом и эпендимом, отмечается и в других новообразованиях головного мозга. Так, сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева было впервые продемонстрировано разделение карцином сосудистого сплетения головного мозга у детей на две уникальные группы, принципиально различающиеся по прогнозу. Карциномы сосудистого сплетения — агрессивные сосудистые опухоли, поражающие преимущественно боковые и третий желудочки головного мозга у детей раннего возраста. В течение длительного времени единственным фактором прогноза данных опухолей было наличие патогенных вариантов в гене *TP53* [11]. Экспрессионное профилирование позволило выделить две группы карцином сосудистого сплетения: *Ped\_CPC1* и *Ped\_CPC2*. Последняя отличалась гиперэкспрессией большого количества генов, принадлежащих к различным сигнальным путям, таким как передача сигналов интерлейкинами 4 и 13, путь фосфатидилинозитол-3 киназы и каскад *RAS/MAPK* (рис. 3), и значимо лучшей выживаемостью пациентов (рис. 4).



**Рис. 3.** Неконтролируемая иерархическая кластеризация образцов карцином сосудистого сплетения головного мозга у детей на основании таргетного профилирования экспрессии генов позволяет выделить две группы *Ped\_CPC1* (красный кластер) и *Ped\_CPC2* (синий кластер). Черные прямоугольники соответствуют случаям с наличием мутаций в гене *TP53* (сплошная заливка круга — герминальная мутация, контур круга — соматическая мутация, × — статус мутации неизвестен). Метод исследования — экспрессионное профилирование NanoString, *n* = 20



**Рис. 4.** Влияние статуса гена *TP53*, кариотипа и экспрессионной группы на общую и бессобытийную выживаемость пациентов детского возраста с карциномами сосудистого сплетения головного мозга

Данные сравнительной геномной гибридизации позволили идентифицировать группу опухолей, имеющих гиподиплоидный кариотип с комплексными хромосомными aberrациями, которые характеризовались наличием мутаций в гене *TP53* и принадлежностью к неблагоприятной экспрессионной группе Ped\_CPC1 (см. рис. 4) [12].

### Астроцитарные глиомы

Изучение биологических свойств опухолей головного мозга позволило выявить драйверные события, которые являются мишенями для молекулярно-направленной терапии. Это открыло эру персонализированного лечения в детской нейроонкологии. Основная область применения таргетной терапии в детской нейроонкологии — глиальные опухоли, которые являются самой распространенной группой опухолей ЦНС у детей и подразделяются на глиомы низкой и высокой степеней злокачественности. Несмотря на то что общая выживаемость пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) относительно высока, опухоли, которые локализуются в срединных структурах головного мозга, склонны к многократному рецидивированию, показатели выживаемости без прогрессии у данной группы пациентов составляют всего лишь 35–45%. Важно подчеркнуть, что на протяжении последних 20 лет подходы к химиотерапии ГНСЗ не менялись, при этом большинству пациентов с опухолями срединной локализации требовалось проведение нескольких этапов химиотерапии, лучевой терапии и вторичных оперативных вмешательств по причине многократных прогрессий заболевания. Данный подход не позволял добиться излечения пациентов, однако приводил к значительной инвалидизации и снижению качества жизни данных больных. Кроме того, ГНСЗ срединной локализации у детей младшего возраста характеризуются

крайне агрессивным биологическим поведением и рефрактерностью к химиотерапии, что приводит к низким показателям общей выживаемости по сравнению с пациентами с ГНСЗ более старшего возраста.

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) отличаются крайне неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживаемости, несмотря на современное лечение. Успехи в изучении молекулярного патогенеза глиальных опухолей привели к обнаружению ключевых механизмов возникновения и развития опухоли, которые поддаются фармакологическому воздействию. Внедрение молекулярно-направленной (таргетной) терапии в детскую нейроонкологию открыло новые возможности лечения данных пациентов.

В основе патогенеза большинства ГНСЗ лежит патологическая активация сигнального пути RAS-RAF-MEK. Наиболее распространенным активирующим генетическим событием является дупликация хромосомного региона 7q34, встречающаяся в 50–60% случаев и сопровождающаяся образованием химерного гена *KIAA1549::BRAF*. Реже в ГНСЗ встречаются активирующие миссенс-мутации в гене *BRAF* (до 20%) и химерные транскрипты с участием генов *pop-BRAF* протеинкиназ [13, 14]. Стоит отметить, что перечисленные молекулярные aberrации могут рассматриваться как мишени для таргетной терапии. Молекулярный патогенез ГВСЗ значительно более сложный, и фармакологически ингибируемые драйверные события встречаются крайне редко. Исключения составляют анапластические плеоморфные скантоастроцитомы (АПКА), среди которых мутация *BRAF V600E* встречается в подавляющем большинстве случаев, а также недавно охарактеризованная группа инфантильных полушарных глиом с высокой частотой встречаемости перестроек генов *ALK*, *ROS1* и *NTRK1/2/3* [15].

Учитывая возможность фармакологической блокады онкогенного сигнального пути, доминирующего в пато-

генезе астроцитарных глиом, использование таргетной терапии представляется перспективным и анализируется в различных международных клинических исследованиях. В настоящее время в мировой литературе представлены единичные клинические исследования, а также отдельные случаи, демонстрирующие эффективность таргетной терапии у пациентов с глиомами различной степени злокачественности при наличии молекулярной мишени [16–18].

В НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева таргетная терапия была назначена 75 пациентам с глиальными опухолями различной степени злокачественности (ГНСЗ — 67, ГВСЗ — 8) различной локализации (хиазмально-селлярная область — 34, полушария головного мозга — 14, ствол головного мозга — 15, подкорковые узлы — 6, диффузное поражение вещества головного мозга — 5, спинной мозг — 1). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,8 года (0–15,5). Назначение таргетной терапии осуществлялось в случае развития прогрессии заболевания исключительно на основании выявленного молекулярного маркера. Медиана возраста на момент начала таргетной терапии составила 3,8 года (0,2–17,0), медиана длительности таргетной терапии — 1,5 года. Всем пациентам проводился пересмотр гистологических препаратов и исчерпывающее молекулярно-генетическое исследование в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Молекулярно-генетическое исследование проводилось согласно разработанному алгоритму и включало анализ наиболее частных химерных транскриптов методом ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией, мутационный анализ с помощью аллель-специфической ПЦР и таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК, а также секвенирования РНК для поиска редких химерных транскриптов.

Основным молекулярно-генетическим драйвером и мишенью для таргетной терапии у пациентов с ГНСЗ был химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF*, выявленный у 44 пациентов с ГНСЗ. Миссенс-мутация *BRAF* V600E определялась у 23 пациентов с ГНСЗ и у 3 пациентов с АПКА, являющейся ГВСЗ. Среди пациентов с ГВСЗ таргетируемые молекулярные aberrации встречаются крайне

редко, однако в нашу когорту было включено 5 пациентов раннего возраста с ГВСЗ полушарной локализации, которые имели перестройки генов рецепторных тирозинкиназ (*ROS1-4*, *NTRK3-1*), являющихся мишенями для таргетной терапии, которая назначалась при наличии рефрактерного к стандартной терапии течения опухоли, прогрессировании на фоне стандартной терапии или динамического наблюдения.

44 пациента с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* получали терапию МЕК-ингибитором траметинибом в монорежиме, 20 пациентов с мутацией *BRAF* V600E — комбинацию BRAF- и МЕК-ингибиторов (дабрафениб и траметиниб), 6 пациентов с *BRAF* V600E — монотерапию вемурафенибом, 5 пациентов с перестройками *NTRK3* и *ROS1* — терапию *NTRK/ALK/ROS1* ингибитором энтрактинибом. Медиана длительности таргетной терапии составила 12 мес.

В целом переносимость таргетной терапии BRAF- и МЕК-ингибиторами была удовлетворительной. Серьезные нежелательные явления терапии, выявленные на фоне монотерапии траметинибом у детей младшего возраста, включали поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей у 4 пациентов, а также повреждение кожи у 3 больных. Серьезные нежелательные явления на фоне терапии энтрактинибом были выявлены у 2 пациентов и включали перелом позвонка в одном случае и снижение фракции выброса левого желудочка в другом.

У большинства пациентов с перестройками гена *BRAF* отмечался выраженный положительный эффект терапии: полный ответ — у 4 пациентов, частичный ответ — у 19 пациентов, малый частичный ответ — у 6 пациентов, стабилизация болезни — у 41 пациента (рис. 5, 6). Прогрессия болезни на фоне монотерапии траметинибом была выявлена у 4 пациентов, при этом у 2 из них изначально отмечалось диффузное лептоменингеальное распространение опухоли. Стоит отметить, что редукция дозы препарата и кратковременные перерывы в терапии траметинибом в связи с развитием токсичности у 4 пациентов также приводили к развитию прогрессии болезни, однако

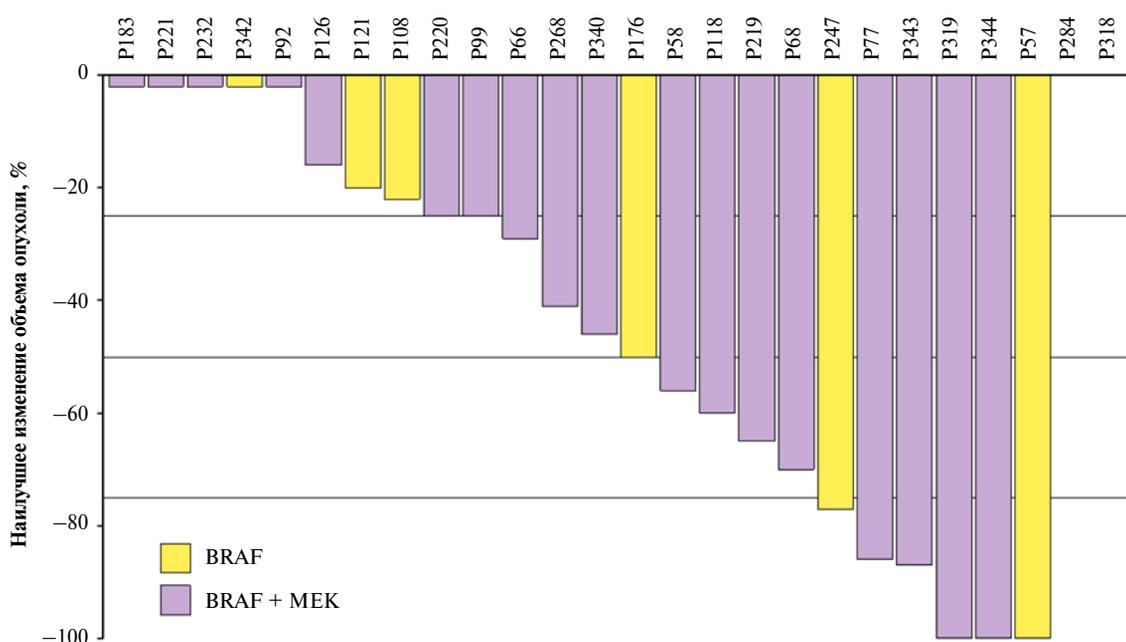


Рис. 5. Лучший ответ опухоли на фоне терапии BRAF-ингибиторами и BRAF/МЕК-ингибиторами у пациентов с глиомами с наличием мутации *BRAF* V600E. Оценка ответа по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, n = 24

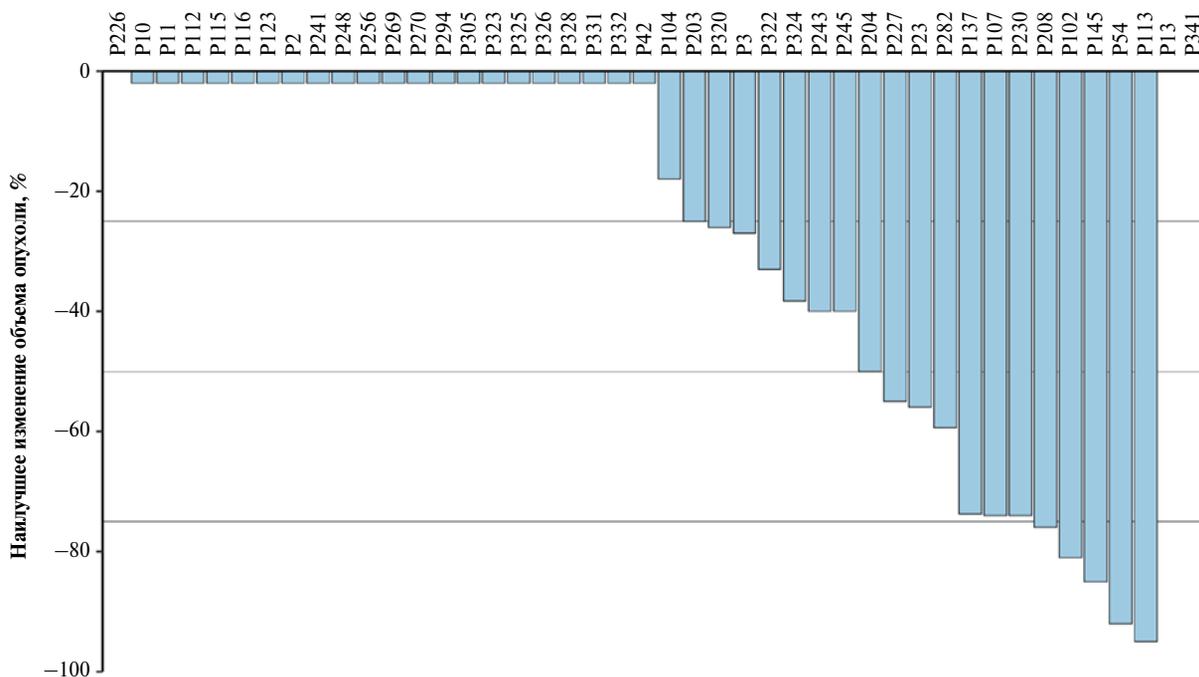


Рис. 6. Лучший ответ опухоли на фоне монотерапии МЕК-ингибитором у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF*. Оценка ответа по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, *n* = 41

возобновление терапии в полной дозе влекло полное восстановление ответа во всех случаях. Среди пациентов с ГВСЗ, получавших терапию энтректинибом, изначально был зафиксирован ответ во всех 5 случаях, однако у 2 пациентов с *ROS1*-позитивными опухолями развилась прогрессия заболевания через 3 и 8 мес соответственно. При этом у одного из этих пациентов была выявлена мутация резистентности *ROS1* G2032R, и этот пациент погиб от прогрессии заболевания. Второму пациенту был назначен ингибитор рецепторных тирозинкиназ второго поколения (лорлатиниб), и уже на ранних сроках терапии была зафиксирована положительная динамика в виде значимого сокращения размеров опухоли.

Таргетная терапия глиальных опухолей — эффективная альтернатива современным методам лечения глиом. В ряде случаев назначение таргетной терапии является единственной возможностью спасения жизни пациента.

### Жидкостные биопсии в диагностике глиальных опухолей

В подавляющем большинстве случаев материалом для молекулярно-генетического исследования выступает ткань опухоли, полученная при проведении биопсии или удалении опухоли и являющаяся источником нуклеиновых кислот. Однако опухолевые поражения срединных отделов головного мозга, в частности ствола головного мозга, зачастую труднодоступны для стандартной биопсии по причине близости от жизненно важных нервных структур. В подобных случаях исчерпывающая информация о молекулярно-генетических характеристиках опухоли может быть получена при анализе свободноциркулирующих опухолевых нуклеиновых кислот. Было продемонстрировано, что цереброспинальная жидкость выступает оптимальным материалом для вы-

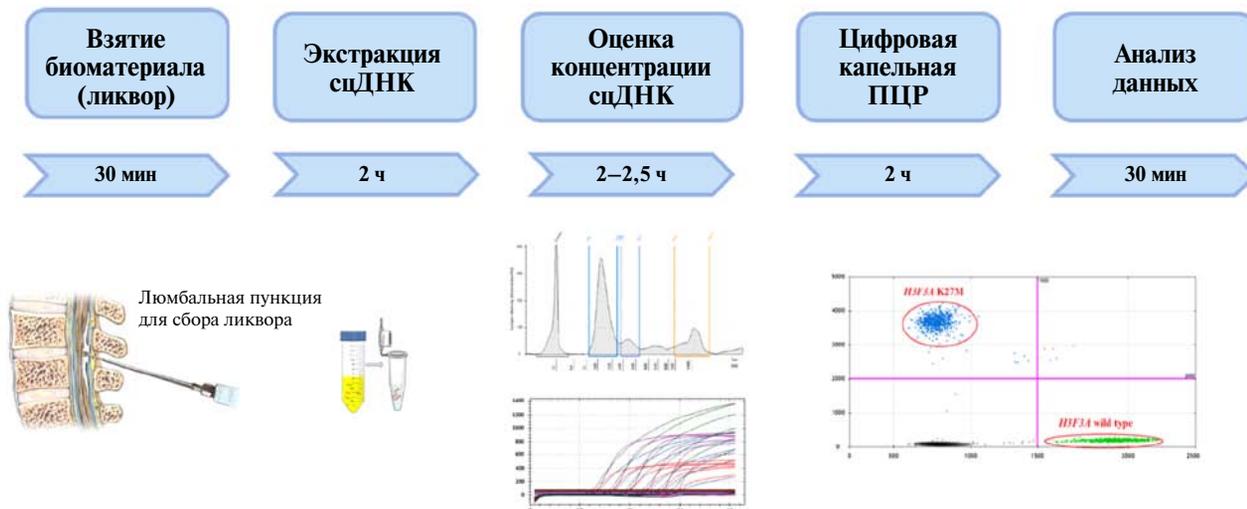


Рис. 7. Процедура выявления диагностических маркеров срединных опухолей головного мозга в цереброспинальной жидкости, позволяющая сформулировать интегральный диагноз за 7 ч

явления молекулярных маркеров опухолей ЦНС, превосходящим периферическую кровь по уровню информативности. На основании проведенного исследования, включающего 16 пациентов с диффузной срединной глиомой и 57 больных другими опухолями ЦНС, был разработан диагностический алгоритм, позволяющий верифицировать диффузную срединную глиому с мутацией в гене *H3F3A* на основании выявления патогномного маркера в ликворе, не прибегая к стандартной хирургической биопсии (рис. 7) [19]. Кроме того, данный подход показал свою применимость у пациентов с массивными ГНСЗ хиазмально-селлярной области и HG-NET *BCOR* на основании выявления в цереброспинальной жидкости мутации *BRAF* V600E и *BCOR* ITD соответственно.

### Заключение

В последнее время детская нейроонкология переживает бурное развитие за счет внедрения молекулярно-

генетических исследований в рутинный диагностический процесс. Это позволяет устанавливать интегральный гистомолекулярный диагноз и назначать своевременную высокоэффективную терапию.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Благотворительный фонд «Наука — детям».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Г.А. Новичкова — участие в сборе, анализе, систематизации материала и написании текста статьи; Л.И. Папуша — участие в сборе, анализе, систематизации материала и написании текста статьи; А.Е. Друй — участие в сборе, анализе, систематизации материала и написании текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

490

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):465–472. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
3. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1643-0>
4. Liu APY, Li BK, Pfaff E, et al. Clinical and molecular heterogeneity of pineal parenchymal tumors: a consensus study. *Acta Neuropathol.* 2021;141(5):771–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02284-5>
5. Novestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, et al. Medulloblastomas revisited: biological and clinical insights from thousands of patients. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):42–56. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0223-8>
6. Друй А., Папуша Л., Сальникова Е., и др. Молекулярно-биологические характеристики медуллобластомы и их прогностическое значение // *Вопросы онкологии*. — 2017. — Т. 63. — № 4. — С. 536–544. [Druy AE, Papusha LI, Salnikova EA, et al. Molecular-biological features of medulloblastoma and their prognostic significance. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2017;63(4):536–544. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-4-536-544>
7. Appay R, Macagno N, Padovani L, et al. HGNET-BCOR Tumors of the Cerebellum: Clinicopathologic and Molecular Characterization of 3 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(9):1254–1260. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000866>
8. Ferris SP, Velazquez Vega J, Aboian M, et al. High-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* exon 15 internal tandem duplication—a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. *Brain Pathol.* 2020;30(1):46–62. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.12747>
9. Zaytseva M, Papusha L, Panferova A, et al. Supratentorial tumor resembling anaplastic ependymoma in an adolescent. *Brain Pathol.* 2023;33(2):e13137. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.13137>
10. Sloan EA, Gupta R, Koelsche C, et al. Intracranial mesenchymal tumors with *FET-CREB* fusion are composed of at least two epigenetic subgroups distinct from meningioma and extracranial sarcomas. *Brain Pathol.* 2022;32(4):e13037. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.13037>
11. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al. TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):1995–2001. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8169>
12. Zaytseva M, Valiakhmetova A, Yasko L, et al. Molecular heterogeneity of pediatric choroid plexus carcinomas determines the distinctions in clinical course and prognosis. *Neuro Oncol.* 2023;25(6):1132–1145. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac274>
13. Папуша Л.И., Зайцева М.А., Панферова А.В., и др. Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 12–18. [Papusha LI, Zaytseva MA, Panferova AV, et al. Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Pediatric Hematology = Oncology and Immunopathology.* 2022;21(1):12–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/doi:10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18>
14. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell.* 2020;37(4):569–583.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.011>
15. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12187-5>
16. Papusha L, Zaytseva M, Panferova A, et al. Two clinically distinct cases of infant hemispheric glioma carrying *ZCCHC8:ROS1* fusion and responding to entrectinib. *Neuro Oncol.* 2022;24(6):1029–1031. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac026>
17. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring *NTRK*, *ROS1*, or *ALK* aberrations (*STARTRK-NG*). *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1776–1789. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac087>

18. Selt F, van Tilburg CM, Bison B, et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol.* 2020;149(3):499–510. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03640-3>
19. Zaytseva M, Usman N, Salnikova E, et al. Methodological Challenges of Digital PCR Detection of the Histone *H3* K27M Somatic Variant in Cerebrospinal Fluid. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610024. doi: <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610024>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Новичкова Галина Анатольевна**, д.м.н., профессор [*Galina A. Novichkova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1 [address: 1 Samory Mashela str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: [gnovichkova@yandex.ru](mailto:gnovichkova@yandex.ru), SPIN-код: 7890-1419, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

**Папуша Людмила Ивановна**, к.м.н. [*Ludmila I. Papusha*, MD, PhD]; e-mail: [ludmila.mur@mail.ru](mailto:ludmila.mur@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

**Друй Александр Евгеньевич**, к.м.н. [*Alexander E. Druy*, MD, PhD]; e-mail: [Dr-Druy@yandex.ru](mailto:Dr-Druy@yandex.ru), SPIN-код: 9072-9427, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>