

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (НА ПРИМЕРЕ ГЛИОМ У ДЕТЕЙ)

Назаралиева Э. Т.¹, Забродская Ю. М.¹, Герасимов А. П.¹,
Шевцов М. А.^{2,3}, Назаралиева Э. Т.⁴, Ким А. В.³,
Джаналиев Б. Р.⁴, Самочерных К. А.¹

Контактная информация:

Назаралиева Элеонора Тууганбаевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: neleonora@yandex.ru

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 науки «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

³ 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

⁴ Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

Статья поступила в редакцию 25.10.2023
и принята к печати 08.02.2024.

Резюме

Опухоли головного мозга представляют собой наиболее распространенную группу новообразований у детей, входящую в топ-3 причин детской смертности от онкопатологии.

Целью работы был анализ литературных данных о современных подходах к персонализации лечения опухолей ЦНС у детей на основании изучения молекулярно-генетических, иммуногистохимических, визуализационных характеристик.

В статье дана полная и детальная характеристика часто встречающихся видов новообразований нервной системы — глиом низкой степени злокачественности (LGG), глиом высокой степени злокачественности (HGG), смешанных глионевральных опухолей и др.

Описаны молекулярно-генетические, иммуногистохимические, визуализационные характеристики каждого вида глиом. Также представлены современные сведения о прогнозе и лечении новообразований.

Установлено, например, что прогноз течения LGG/GNT у детей чаще зависит от возраста ребенка, гистологии и локализации опухоли, а также ее молекулярного профиля. У более старших пациентов прогноз более благоприятный, чем у младших детей. Хорошо визуализирующиеся опухоли, расположенные поверхностно (полушарные или мозжечковые), чаще характеризуются лучшим исходом, чем диффузные глиомы, а также глубоко расположенные опухоли.

BRAF-мутации и перегруппировки *FGFR* могут свидетельствовать о лучшем прогнозе, чем при наличии SNV. В то же время точечные мутации *BRAF* с сопутствующей делецией *CDKN2A*, а также мутации с H3.3 pK27 являются наиболее опасными.

Ключевые слова: глиома высокой степени злокачественности, глиома низкой степени злокачественности, опухоль, ЦНС, HGG, LGG.

Для цитирования: Назаралиева Э.Т., Забродская Ю.М., Герасимов А.П. и др. Интегральный нейроонкологический диагноз как основа персонализированного лечения опухолей головного мозга (на примере глиом у детей). Трансляционная медицина. 2024; 11(1): 65-76. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-65-76. EDN: DLBDVT

INTEGRAL NEURO-ONCOLOGICAL DIAGNOSIS AS THE BASIS FOR PERSONALIZED TREATMENT OF BRAIN TUMORS (ON THE EXAMPLE OF GLIOMAS IN CHILDREN)

Eleonora T. Nazaralieva¹, Yulia M. Zabrodskaya¹,
Aleksandr P. Gerasimov¹, Maksim A. Shevtsov^{2,3},
Elnura T. Nazaralieva⁴, Aleksandr V. Kim³, Bolot R. Djanaliev⁴
Konstantin A. Samochernykh¹

Corresponding author:

Eleonora T. Nazaralieva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: neleonora@yandex.ru

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁴ I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

Received 25 October 2023; accepted
08 February 2024.

Abstract

Brain tumors are the most common group of neoplasms in children, which is in the top-3 causes of infant mortality from oncopathology.

The aim of the study is to make a literature review of modern approaches to the personalization of treatment of CNS tumors in children based on the study of molecular genetics, immunohistochemical and imaging characteristics.

The article provides a description of the most common types of neoplasms of the nervous system — low grade gliomas (LGG), high grade gliomas (HGG), mixed glioneural tumors, etc.

The molecular genetics, immunohistochemical, visualization characteristics of each type of gliomas are described. Modern information on prognosis and treatment of tumors is also given in the publication.

The prognosis of the course of LGG/GNT in children depends more often on the patient's age, histology, and location of the tumor, as well as its molecular profile. Older patients have a more favorable prognosis than younger children. Well-visualized tumors located superficially have a better outcome than diffuse gliomas, as well as deeply located tumors.

Detection of BRAF mutations and FGFR rearrangements may indicate a better prognosis than in the presence of SNV. Local mutations of BRAF with concomitant deletion of CDKN2A, as well as mutations with H3.3 pK27 are the most dangerous.

Key words: CNS, high grade glioma, HGG, LGG, low grade glioma, tumor.

For citation: Nazaralieva ET, Zabrodsкая YuM, Gerasimov AP, et al. Integral neuro-oncological diagnosis as the basis for personalized treatment of brain tumors (on the example of gliomas in children). Translational Medicine. 2024; 11(1): 65-76. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-65-76. EDN: DLBDVT

Список сокращений: ВБП — выживаемость без прогрессирования, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МАРК — митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase), МРТ — магнитно-резонансная томография, ПА — пилоцитарная астроцитома, ЦНС — центральная нервная система, DNET — дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (dysembryoplastic neuroepithelial tumor), DWI — диффузно-взвешенные изображения (diffusion-weighted imaging), FISH — флуоресцентная гибридизация in situ (fluorescence in-situ hybridization), GNT — глионевральные опухоли (glioneural tumors), HGG — глиома высокой степени злокачественности (high-grade glioma), IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase), LGG — глиома низкой степени злокачественности (low-grade glioma), NAA — N-ацетиласпартат, SNV — однонуклеотидная вариация (single nucleotide variant).

Введение

Опухоли головного мозга — наиболее распространенная группа солидных опухолей, являющихся ведущей причиной детской смертности от онкопатологии. Уровень заболеваемости этими опухолями в экономически развитых странах в последнее десятилетие превзошел таковой при лейкемии, его общий уровень составил 5,85 на 100 000 населения [1–3].

К настоящему времени проведено большое количество исследований, посвященных «молекулярному ландшафту» различных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), для разработки и совершенствования стратегий лечения, в том числе таргетной терапии. Полученные результаты были учтены в новой версии классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 года [4, 5]. Большой объем информации о молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических характеристиках опухолей мозга, который представлен в этих работах, свидетельствует о том, что молекулярный профиль опухоли нередко может быть более точным инструментом прогнозирования по сравнению с гистологическими и визуализационными

характеристиками заболевания, что позволяет использовать эти данные для совершенствования подходов к лечению опухолей ЦНС [6–9].

В классификации ВОЗ 2021 года появились уточнения в молекулярной характеристике, а также данные по различным типам опухолей, пересмотрена номенклатура нейроонкологии, произведена разработка таксономии гибридных опухолей в сочетании с ранее выявленными гистопатологическими характеристиками. Однако значимость молекулярных биомаркеров до настоящего времени не определена и существенно варьирует: от предоставления только дополнительных подтверждающих результатов для отдельных опухолей до установления точного диагноза. В этой форме классификации опухоли группируются по-разному: одни на основании гистологических и/или генетических признаков, в первую очередь генетических событий (например, статус IDH или H3), в то время как другие — на их роли в онкогенезе, например, в МАРК-пути (RAS-mitogen-activated protein kinase) [4, 10, 11].

Прогресс в изучении молекулярных характеристик опухолей также показал, что естественное течение опухолей ЦНС может быть не связано со степенью их дифференцировки, что в определенной степени снизило прогностическую значимость гистологической оценки степени дифференцировки опухолей в эпоху интенсивного изучения их геномного профилирования [5, 7, 12, 13].

Цель исследования — проанализировать литературные данные о современных подходах к персонализации лечения опухолей центральной нервной системы у пациентов детского возраста на основании изучения молекулярно-генетических, иммуногистохимических, визуализационных характеристик.

Глиомы являются наиболее распространенной группой опухолей в детском возрасте, на их долю приходится примерно 45 % опухолей из числа детских высокодифференцированных глиом, эпендимом, медуллобластом, 30 и 15 % в структуре опухолей ЦНС соответственно.

Достаточно давно установленное различие между диффузными глиомами детей и взрослых наконец было признано в рамках классификации

ВОЗ 2021 года, при этом «глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли» были распределены в 6 семейств:

- 1) диффузные глиомы взрослого типа;
- 2) диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа;
- 3) диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа;
- 4) ограниченные астроцитарные глиомы;
- 5) глионейрональные и нейрональные опухоли;
- 6) эпендимомы [4, 5].

Детская и взрослая глиомы клинически, рентгенологически и биологически различаются, что подтверждается наличием различных мутаций и молекулярных сигнатур в этих опухолях.

Глиомы детей низкой степени злокачественности. Смешанные глионевральные опухоли. Наиболее распространенный тип глиом низкой степени злокачественности у детей (LGGs) — пилоцитарная астроцитома (ПА), на долю которой приходится 15,2 % в структуре всех педиатрических опухолей ЦНС [1, 3]. Основное различие молекулярных характеристик детских и взрослых LGG заключается в том, что молекулярные характеристики большинства детских опухолей связаны с нарушениями MAPK-пути, связанного с RAS-митоген-активируемой протеинкиназой, в ней выявляется в среднем одна генетическая абберрация. В то же время для взрослых LGG характерна более высокая мутационная нагрузка [14–16].

Клинически для педиатрических LGG/GNT характерен благоприятный прогноз с крайне низкой вероятностью злокачественного перерождения, в отличие от взрослых аналогов, в которых злокачественная трансформация является частью естественного течения болезни [16, 17]. При этом, несмотря на гистологическое сходство, эти опухоли имеют различные нейровизуализационные признаки.

Молекулярный ландшафт LGG/GNT

Наименования приводимых в работе молекулярно-генетических маркеров рассматриваемой группы опухолей представлены в таблице 1.

Путь RAS/MAPK, играющий ключевую роль в регуляции пролиферации и выживания клеток, является наиболее вовлеченным в онкогенез. Как и другие сигнальные пути, при активации фактором роста рецептор тирозинкиназы передает сигнал через каскад регулирующих белков от поверхности до ДНК в ядре клетки. Абберрации в любом отдельном компоненте этого каскада могут привести к усилению его активности и неограниченной клеточной активности в отношении пролиферации, повышению устойчивости клеток к апоптозу [15].

Онкогены детских опухолей, наиболее часто вовлеченные в путь MAPK и выявляющиеся в LGG/GNT, — *BRAF*, *NF1* и *FGFR* соответственно. Генетические абберрации в этих опухолях можно разделить на 2 категории:

- 1) перегруппировка (слияние, дублирование или транслокация);
- 2) однонуклеотидная вариация (SNV) мутации. Эта информация важна для диагностики, поскольку опухоли, несущие генетические изменения, чаще обнаруживаются у детей младшего возраста, при этом для них характерен лучший прогноз, чем те, при которых определяется SNV [17, 18].

Изменения BRAF. BRAF является ключевым белковым регулятором, поэтому генетическая абберрация, изменяющая этот белок, может приводить к активации последующего молекулярного каскада. Наиболее частыми генетическими абберрациями *BRAF* являются слияние KIAA1549-BRAF и точечная мутация *BRAF* p.V600E. Слияние KIAA1549-BRAF является наиболее распространенной генетической абберрацией в педиатрической опухоли LGG/GNT, на ее долю приходится 30–40 % случаев, чаще это опухоли задней черепной ямки или опухоли мозжечка [19]. Опухоли с другими вариантами BRAF-слияний встречаются редко, при этом поражают большие полушария и ствол головного мозга. С другой стороны, *BRAF* p.V600E мутация встречается с частотой всего 5–10 % ПА, но чаще выявляется в других педиатрических LGG/GNT, при этом ее частота различается при разных гистологических подтипах. Этот признак обнаруживается в 40–80 % плеоморфных ксантоастроцитом (ППА), в 30–40 % диффузных астроцитом и в 25–45 % случаев при ганглиоглиомах. Детские LGG/GNT при наличии *BRAF* p.V600E имеют худший прогноз [18].

Альтерация EGFR. FGFR1-4 представляют собой различные виды рецепторов тирозинкиназы. Генетические изменения, влияющие на этот рецептор, активируют последующий каскад MAPK в отсутствие стимулятора фактора роста [19, 20]. FGFR-генетическую абберрацию можно разделить на альтерацию *FGFR* и управляемую SNV *FGFR1*. Абберрации *FGFR* выявляются в опухолях с гистологическими признаками олигодендроглиальной опухоли, включая дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNET), олигодендроглиомы и нейроцитомы желудочков мозга. Они также описаны в 3–10 % первично внемозжечковых опухолей. В ряде случаев *FGFR1* SNV также ассоциирован с розеткообразующими глионейронными опухолями [20].

Для опухолей с наличием альтераций *FGFR* характерна преимущественно полушарная локализация, в частности кортикальная/юкстакор-

Таблица 1. Основные нейроонкогены, упоминаемые в статье, и их функции

Table 1. Main neuro-oncogenes mentioned in the article and their functions

Ген	omim	локус	функция
BRAF	164757	7q34	серин/треониновая киназа
NF1	613113	17q11.2	контроль RAS/MAPK/cAMP каскадов, цитоскелет
NF2	607379	22q12.2	адгезия, трансмембранный сигналинг, цитоскелет
FGFR1	136350	8p11.23	рецептор фактора роста фибробластов
FGFR2	176943	10q26.13	рецептор фактора роста фибробластов
TSC1	605284	9q34.13	контроль каскада mTOR
TSC2	191092	16p13.3	контроль каскада mTOR
KRAS	190070	12p12.1	ГТФаза системы RAS
CRAF	164760	3p25.2	серин/треониновая киназа
PTPN11	176876	12q24.13	протеин-тирозиновая фосфатаза нерецепторного типа
NTRK1	191315	1q23.1	рецептор нейротрофной тирозинкиназы
MYB	189990	6q23.3	фактор транскрипции, ассоциированный с Mir150 и H3K27ac
MYBL1	159405	8q13.1	фактор транскрипции
IDH1	147700	2q34	НАДФ-зависимая изоцитрат-дегидрогеназа (цитоплазматическая)
CDKN2A	600160	9p21.3	ингибитор циклин-зависимой киназы, контроль критических путей контроля клеточного цикла p53 и RB1
TP53	191170	17p13.1	система p53
ATRX	300032	Xq21.1	хеликаза
MGMT	156569	10q26.3	метилгуанин-ДНК метилтрансфераза
PDGFRA	173490	4q12	рецептор тромбоцитарного фактора роста
EGFR	131550	7p11.2	рецептор фактора роста эпителия
ALK	105590	2p23.2-p23.1	рецепторная тирозинкиназа
ROS1	165020	6q22.1	рецепторная тирозинкиназа
MET	164860	7q31.2	рецепторная тирозинкиназа

тикальная. При этом слияние или дупликация, встречающиеся у более молодых пациентов, связаны с более благоприятным прогнозом по сравнению с наличием SNV-мутаций [18, 20].

NF1. Ген супрессора опухоли *NF1* кодирует нейрофибромин 1, белок, который подавляет путь MAPK, влияя на белковый компонент RAS-пути. Мутации зародышевой линии гена *NF1* устраняют ключевые негативные регуляторные механизмы MAPK-пути, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток [21].

Опухоли ЦНС возникают у 15–20 % пациентов с мутациями *NF1*, при этом глиомы зрительного пути составляют большинство таких опухолей, на них приходится примерно 75–80 % случаев. Наиболее распространенной локализацией NF1-опухолей, локализирующихся вне зрительного пути,

является ствол головного мозга (20 % случаев), затем следуют полушария головного мозга, мозжечок и подкорковые структуры, на каждую из этих областей приходится примерно 5 % случаев. NF1-глиома обычно имеет индолентное течение и регрессирует спонтанно после ремиттирующего течения [18, 22].

Недавние исследования показали возможное наличие aberrаций с участием MAPK-пути или факторов транскрипции в NF1-сопутствующих глиомах низкой степени злокачественности, что объясняет наблюдаемые различия в естественном течении заболевания. Глиомы зрительного пути, связанные с *NF1*, обычно не подвергается биопсии; однако, учитывая вышеприведенные новые сведения об этой сопутствующей aberrации, пациентам, отнесенным к группе высокого риска, возможно, требуется выполнение биопсии [16].

Другие aberrации сигнальных MAPK-путей.

Другой вариант aberrации MAPK-пути включает мутации *TSC1/2*, *KRAS*, слияния *CRAF*, мутации *PTPN11* и *NTRK*-слияния. *TSC1/2* представляют собой гены-супрессоры опухолей, которые кодируют ингибирующий рост белок гамартин, который влияет на компонент mTOR MAPK-пути. SNV-мутации *TSC1/2* выявляются в субэпендимальной гигантской астроцитоме (СЭГА) у больных туберозным склерозом. Другие aberrации пути, отличного от MAPK, встречаются нечасто, в частности, в LGG/GNT.

Пути, отличные от MAPK, и иные неустоявшиеся изменения наблюдаются в 10 % детских LGG/GNT [18], к ним относятся изменения *MYB* и *MYBL1*, мутации *IDH*, мутации гистонов и *CDKN2A*-делеции [23].

Ряд вышеперечисленных признаков позволили по-новому оценить клиническую картину у детей LGG/GNT, при этом может наблюдаться аномальное и более агрессивное клиническое течение, отличающееся от того, что ожидается для педиатрической LGG.

Протоонкоген *MYB* является фактором, участвующим в транскрипции, связанным с пролиферацией и дифференцировкой кроветворных клеток и других клеток-предшественников. Изменения в *MYB* и *MYBL1* наблюдаются в ангиоцентрических глиомах и диффузных астроцитомах [13]. Эти опухоли локализируются преимущественно в больших полушариях, ствол мозга является второй по частоте локализацией. Они выявляются у детей младшего возраста, преимущественно с хорошим прогнозом, несмотря на их диффузный характер, 10-летняя общая выживаемость составляет 90–95 % [16].

Мутации в гене изоцитратдегидрогеназы (Isocitrate dehydrogenase — *IDH*) встречаются редко в педиатрической популяции, преимущественно у подростков старше 14 лет, что позволяет поставить вопрос о принадлежности этих опухолей к группе глиом взрослых [23, 24].

Ранее считалось, что мутации гистонов характерны исключительно для педиатрических HGG, однако недавние исследования показали, что эти признаки редко присутствуют в LGG/GNT у детей, включая ганглиоглиомы и диффузные астроцитомы. В одной работе было показано, что мутации гистонов выявляются с частотой до 12 % в этих опухолях [25].

В целом клиническое течение педиатрических LGG с мутацией гистонов сходно с таковым при HGG у детей (такие больные погибают в течение 1–3 лет), однако для них характерна более высокая выживаемость по сравнению с их гистологически

полноценными аналогами, описаны случаи выживаемости до 10 лет после выполнения резекции опухоли [16]. Тем не менее, педиатрические LGG с мутациями гистонов следует лечить как HGG вследствие высокого риска их прогрессирования.

Наконец, *CDKN2A* является супрессором опухоли и регулятором клеточного цикла. Этот признак выявляется в детских HGG и глиомах взрослых, соматические мутации *CDKN2A* встречаются в большинстве онкологических заболеваний человека. Недавно было показано, что у детей LGGs, особенно при наличии точечной мутации *BRAF*, могут иметь агрессивное течение, в конечном счете могут трансформироваться во вторичные PHGG с наличием делеции *CDKN2A* [16].

Клинический ландшафт LGG/GNT. В настоящее время молекулярное профилирование вошло в стандарт диагностики и лечения опухолей ЦНС в специализированных отделениях в большинстве стран. Однако диагностический подход во многом зависит от наличия кадровых, технических и финансовых ресурсов. В связи с этим большинство специалистов предпочитают проводить тестирование в порядке, основанном на клиническом и визуализационном фенотипах опухоли. При этом педиатрические LGG/GNT — опухоли срединной линии и задней черепной ямки, первоначально исследуют на наличие слияния *BRAF* и *BRAF*-мутации соответственно.

С другой стороны, опухоли больших полушарий, такие как DNET и олигодендроглиома сначала оцениваются на наличие изменений *FGFR*. В случае отрицательных результатов переходят к другому набору тестов, например, к профилированию *BRAF*. Использование таких алгоритмов тестирования считается эффективным, их применение обосновано тем, что большинство LGG/GNT характеризуются единственной генетической aberrацией.

В медицинских центрах более высокого уровня диагностика может начинаться с выполнения секвенирования следующего поколения, что позволяет сэкономить время последовательного тестирования и определить педиатрические LGG/GNT с относительно редкими молекулярными характеристиками [18].

Существует несколько методологий тестирования при проведении молекулярной характеристики опухоли. К ним относятся иммуногистохимические методы, в том числе флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), профилирование метилирования и цифровая полимеразная цепная реакция (ПЦР), каждый тест имеет определенные преимущества и недостатки. Иммуногистохимия является наиболее доступным методом оценки *BRAF*-мута-

ции, *IDH1* R.R132H- и H3.3 p.K27M-мутаций, при этом выбор методов диагностики зависит от ресурсов учреждения [16]. До настоящего времени не определен золотой стандарт, в классификации ВОЗ 2021 года отсутствует указание на конкретный метод тестирования в отношении определения молекулярной характеристики опухолей ЦНС, если только это не является необходимым для диагностики конкретной подгруппы опухолей [4].

Прогноз. Прогноз течения LGG/GNT у детей чаще зависит от возраста пациента, гистологии и локализации опухоли, а также ее молекулярного профиля. У более старших пациентов прогноз может быть лучше, чем у детей младшего возраста. Опухоли, которые хорошо визуализируются и расположены не глубинно (полушарные или мозжечковые), чаще характеризуются лучшим исходом, чем диффузные глиомы, а также глубоко расположенные опухоли.

По результатам молекулярной диагностики выявление *BRAF*-мутации и перегруппировки *FGFR* также могут свидетельствовать о лучшем прогнозе, чем при наличии SNV. В то же время точечные мутации *BRAF* с сопутствующей делецией *CDKN2A*, а также мутации с H3.3 p.K27 несут самый высокий риск [16, 26].

Лечение. Полная тотальная резекция является методом выбора при педиатрической LGG/GNT в случае ее выполнимости. Для пациентов с опухолями с наличием слияния *BRAF* можно прогнозировать 5-летний период выживаемости без прогрессирования (ВБП) на уровне 77–100 %, при этом частота прогрессирования или рецидива является относительно низкой. При опухолях с изменениями *FGFR1/2* 5-летняя ВБП колеблется от 69 до 88 % [27]. Опухоли с *MYB*- и *MYBL1*-мутациями характеризуются высокой 10-летней общей выживаемостью на уровне 90 % [28]. Глиомы зрительного пути у пациентов с *NF1* часто протекают бессимптомно и не требуют лечения, в ряде случаев описана регрессия этих опухолей без какого-либо лечения [29].

В то же время, несмотря на относительно хороший прогноз после хирургического вмешательства, достичь полного удаления опухоли достаточно сложно, особенно в условиях диффузных глиом и/или при глубинной опухоли, затрагивающей функционально-значимые (например, речевые) центры. В этих случаях требуется проведение адъювантной химиотерапии и/или лучевой терапии. Однако именно эти виды лечения уже могут характеризоваться наличием значительных факторов риска и побочных явлений, включая снижение когнитивных функций, эндокринопатии

и повышенный риск возникновения вторичных злокачественных новообразований.

Таким образом, стратификация риска перед проведением лечения и тщательная молекулярная категоризация сегодня представляются необходимой основой, позволяющей осуществлять правильный выбор тактики лечения пациентов с опухолями ЦНС [16].

В последние годы проводятся клинические исследования возможностей терапии этих опухолей с использованием ингибиторов *BRAF*, в частности при LGG с наличием *BRAF*-мутаций. Ингибиторы *BRAF* показали высокую эффективность при *BRAF* p.V600E. опухоли, в то время как педиатрические LGG/GNT с наличием слияния *BRAF* остаются невосприимчивыми к вышеуказанной терапии.

Ингибиторы MEK используются для педиатрических LGG/GNT, обогащенных слиянием *BRAF* и связанных с *NF1*, эти препараты показали многообещающие результаты по данным клинических исследований [16].

Визуализационный ландшафт LGG/GNT. Для фенотипа педиатрических LGG/GNT характерен очень широкий спектр изображений. Отсутствие ограничения диффузии и усиление диффузии при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обычно рассматривается в качестве важного отличительного признака опухолей ЦНС высокой степени злокачественности. В то же время для некоторых более редких педиатрических LGG/GNT, таких как десмопластическая инфантильная ганглиоглиома или астроцитомы, нередко характерно ограничение диффузии из-за высокой клеточности этих опухолей [20].

Характеристики визуализации LGG/GNTs отличаются от таковых при взрослых глиомах. Интенсивное усиление солидного компонента часто описывается при детских опухолях, но считается признаком опухоли высокой степени злокачественности при оценке глиом у взрослых. Это связано с тем, что в обоих случаях неопластические сосуды при детской и взрослой опухоли негерметичны, но структурно (и генетически) различаются: сосуды у детей более широкие, менее плотные, более зрелые и, что важно, неэффективные, что может приводить к образованию кистозных некротических изменений [20].

Результаты магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) также различаются при глиомах взрослых и детей: соотношение NAA к холину и повышенный уровень лактата часто обнаруживаются в LGG у детей, но считаются признаком высокой степени злокачественности при глиомах взрослых. Другой пример радиологических различий

между опухолями у детей и взрослых — лептоменингеальное распространение. Лептоменингеальная диссеминация описана при опухоли низкой степени злокачественности у детей, включая диссеминированную пиломиксоидную астроцитому и диффузную лептоменингеальную диссеминированную глионейрональную опухоль, но в то же время этот признак нередко наблюдается на фоне глиом высокой степени злокачественности у взрослых [17].

Локализация опухоли, безусловно, является важнейшим визуализирующим фенотипом при ее радиогистогеномной оценке, в частности, педиатрическая глиома низкой степени злокачественности является диффузной и хорошо отграниченной глионейрональной опухолью.

Кортикальное кистозное поражение с пузырьчатым видом и яркой окантовкой на FLAIR подтверждает диагноз, DNET, усиление солидного компонента и минерализация могут свидетельствовать о ганглиоглиоме. Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитомы обычно развивается у детей раннего возраста, является крупной, солидной и кистозной опухолью с поражением мозговых оболочек, показывающей относительно T2 гипоинтенсивный сигнал солидного компонента [20].

Расположение опухоли также очень важно оценивать в отношении ствола головного мозга: при диффузных педиатрических LGG/HGG расположение в области моста соответствует высокой степени злокачественности, в то время как цервикомедуллярные, медулло-мостовые и опухоли, возникающие из ножки мозжечка, являются преимущественно низкоккачественными [30].

Детская глиома высокой степени злокачественности. Педиатрические HGG являются опухолями 3 и 4 степени, на их долю приходится от 3 до 20 % опухолей ЦНС у детей [31, 32]. Они связаны с очень плохим исходом, медиана общей выживаемости составляет около 9 месяцев с момента постановки диагноза и 5,6 месяца для пациента с рецидивом заболевания [33]. Стратегия лечения педиатрической HGG разработана на основе исследования GBM для взрослых, что частично объясняет плохие результаты лечения этой группы опухолей [34].

Только в 2012 году в педиатрической HGG были впервые идентифицированы мутации гистонов, при этом было показано, что педиатрические HGG — это злокачественное новообразование, отличающееся от такового у взрослых [35]. Это отражено в Классификации ВОЗ 2021 года, где педиатрическая диффузная глиома высокой

степени признается отдельной единицей, которая охватывает:

- 1) диффузную срединную глиому с измененной H3K27;
- 2) диффузную полушарную глиому, H3G34-мутант;
- 3) диффузную педиатрическую глиому высокой степени злокачественности, H3-дикий тип/IDH-дикий тип;
- 4) полушарную глиому младенческого типа.

В классификации ВОЗ 2021 года также исключен термин «глиобластома» из номенклатуры ЦНС у детей [4].

Молекулярный ландшафт педиатрической HGG. Выполнение идентификации изменения гистонов стало важнейшим этапом совершенствования диагностики PGG [35]. Гистоновые белки являются базовыми структурными компонентами хромосомы, вокруг гистоновых глобул совершается 2 оборота ДНК. Модификация этих единиц и изменения в метилировании ДНК контролируются экспрессией соответствующих генов. Эти процессы относятся к эпигенетической регуляции.

Для педиатрической HGG характерны:

- 1) изменения эпигенетических регуляторов;
- 2) передача сигналов киназы.

Изменения гистона 3 обнаруживаются у 50 % детей. Изменения H3G34R/V и H3K27 представляют собой различные мутации замены аминокислот в гистоновом хвосте H3.3 [37]. Наличие H3G34R/V модификации обычно обнаруживается в педиатрических HGG больших полушарий, что обычно сочетается с мутациями *TP53* и *ATRX*, при этом промотор *MGMT* метилирования H3K27M встречается главным образом в диффузных срединных глиомах, включая глиомы, локализующиеся в таламусе, стволе мозга и мозжечке.

Аберрации MAPK-пути обнаруживаются у 62 % детей. При HGG выявляются и мутации в рецепторе тирозина (например, *PDGFRA* и *EGFR*), которые обычно сопровождаются наличием H3G34R/V, и изменения на уровне PI3K/mTOR, которые сосуществуют с H3K27 [36].

Мутации *IDH* способствуют прогрессированию опухоли за счет вмешательства в цикл Кребса. Эти мутации часто встречаются при глиомах 2–4 степени и являются благоприятным прогностическим фактором. Наличие *IDH*, совпадающей с делецией 1p/19q, является отличительной чертой олигодендроглиомы. Редко встречается у детей, обычно возникает у пациентов старшего возраста, в том числе с сопутствующими мутациями *TP53* и *ATRX* [27].

Другие педиатрические HGG несут мутацию *NFI*, в них выявляются признаки слияния рецеп-

торов тирозинкиназ [27]. Полушарная глиома младенческого типа занимает второе место по степени мутационного бремени после педиатрической HGG. Она отличается от других педиатрических опухолей, которые характеризуются средним мутационным бременем наличия 15 изменений и проявляются скорее как низко-, чем высокозлокачественные глиомы [37]. В этой опухоли выявляются аберрации пути MAPK, особенно рецепторные тирозинкиназы ALK, ROS1, NTRK и MET [38, 39]. Эти аберрации обычно являются результатом генов слияния, вторичных по отношению к межхромосомным или внутрихромосомным структурным перестройкам и, что важно, обычно представляют собой единственное драйверное событие в опухоли. Это, в свою очередь, обуславливает реагирование данного вида опухолей на таргетную терапию при использовании соответствующих ингибиторов рецепторной тирозинкиназы.

Клинический ландшафт детского HGG. Педиатрические HGG представляют собой высокоагрессивные новообразования, которые при макро- и микроскопическом изучении идентичны HGG взрослых, но при этом молекулярные и генетические характеристики различаются, что отражается на прогнозе и реакции опухоли на используемые терапевтические стратегии [40].

Для педиатрической HGG с измененным гистонным характерен неблагоприятный прогноз с общей выживаемостью на уровне 10 и 15 месяцев для диффузных срединных глиом с измененным гистонном H3.3 K27 и H3.1 K27 соответственно. Полушарные глиомы с измененным H3G34 имеют несколько лучший прогноз при общей выживаемости 24 месяца. При IDH-мутантных HGG отмечается лучший прогноз с выживаемостью 5 лет. Наконец, опухоли дикого типа IDH характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с педиатрическим HGG с измененным гистонном, для них характерна выживаемость более 4 лет.

Инфантильная полушарная глиома обычно возникает у детей в возрасте 3 лет и является ярким примером необходимости комплексного применения методов геномики, визуализации и гистологии. Несмотря на то, что опухоль характеризуется высокоагрессивным фенотипом по данным нейровизуализации, младенческая полушарная глиома имеет лучший прогноз из всех педиатрических HGG с 5-летней общей выживаемостью 54,5 % соответственно [39].

Относительно недавно проведенная молекулярная категоризация педиатрических HGG позволит проводить клинические и доклинические исследования, в частности, в отношении комби-

нированной цитотоксической и таргетной терапии в дополнение к иммунотерапии. Таким образом, развивается мультимодальная стратегия лечения для педиатрических HGG [34].

Ландшафт визуализации педиатрической HGG. Полушарные HGG часто представляют собой большие нечетко очерченные гетерогенные массы, в которых выявляются переменные геморрагические и/или некротические компоненты. Контрастное усиление варьирует от незначительного до выраженного усиления и усиления некротических участков в этих опухолях [40]. Плотные компоненты часто свидетельствуют об ограничении диффузии при использовании диффузно-взвешенных изображений (DWI) в процессе выполнения МРТ и являются ценным диагностическим признаком, отличающим его от опухолей низкой степени злокачественности [41].

Педиатрические HGG также связаны с повышенной перфузией при использовании DWI. Усиление контраста отражает патологическое поражение гематоэнцефалического барьера, в то время как степень перфузии отражает степень васкуляризации.

Диффузная срединная глиома возникает из таламуса, гипоталамуса, шишковидной железы, ствола головного мозга, мозжечка и спинного мозга. Фенотип изображения варьирует от экспансивного без некротических изменений до растущих опухолей с центральным некрозом [42]. В отличие от других полноценных опухолей диффузные срединные глиомы показали отсутствие ограничения диффузии, при этом характеристики перфузии аналогичны LGG [43]. На MRS HGG классически показывают повышенное соотношение Cho/Cr, снижение NAA/Cr и повышение уровня лактата, свидетельствующие о высоком клеточном обмене, потере нейронов и некрозе соответственно.

Установлено, что высокий уровень лактата является плохим прогностическим признаком у пациентов с диффузными срединными глиомами [44]. Выявление высоких уровней D-2-гидроксиглутарата (2-HG), связанных с IDH1/2, подтверждает высокозлокачественные варианты глиомы; тем самым предоставляя высокочувствительный и специфичный прогностический биомаркер длительной общей выживаемости у пациентов с глиомой с высокой чувствительностью и специфичностью [45].

Заключение

В последнее десятилетие появилось большое количество информации о молекулярно-генетических характеристиках педиатрических опухолей головного мозга, что радикально изменило представления

о патофизиологии данного вида злокачественных новообразований. Существенно изменился подход к диагностике и стратегии лечения этих злокачественных новообразований, в рамках которого все большую значимость приобретает использование принципов прецизионной медицины. Дальнейшее совершенствование классификации ВОЗ параллельно с уточнением молекулярных подгрупп опухолей, возможно, снизит значимость гистологического исследования. Применение методов секвенирования следующих поколений будет способствовать углубленному изучению молекулярно-генетического ландшафта различных опухолей в сопоставлении с их клиническими характеристиками, позволяя прогнозировать течение и исход болезни.

Рентгенологические данные о локализации опухоли в настоящее время рассматриваются в качестве своего рода «радиогеномного ключа» к разным подгруппам опухолей головного мозга, что обусловлено различиями экспрессии генов при различной локализации новообразований. В перспективе радиогеномный анализ предоставит возможность сопоставить с молекулярно-генетическими маркерами и другие качественные и количественные характеристики визуализации, такие как архитектура опухоли, ее метастатические паттерны, а также характеристики диффузии и перфузии. Все это позволит формулировать интегральный нейроонкологический диагноз и на его основе вырабатывать тактику персонализированного лечения опухолей головного мозга, с учетом того, что результаты нейровизуализации и данные молекулярно-генетического исследования являются основой прогноза исхода лечения опухолей ЦНС у детей.

Безусловно, специалисты, в том числе нейрохирурги, должны учитывать клиническую значимость ключевых путей и онкогенных факторов, поскольку это обеспечит эффективное внедрение мультидисциплинарного подхода в лечение опухолей головного мозга у детей. Все это необходимо учитывать, поскольку нейровизуализация и молекулярно-генетическое распознавание бластоматозного процесса являются комплексным триггером первой линии исследования и оценки прогноза исхода лечения опухолей ЦНС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках Госзадания: Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга

и рецидивирующими менингиомами № ЕГИСУ 123021000128-4. / The work was carried out within the framework of the State Task: Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas No. EGISU 123021000128-4.

Список литературы / References

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro-Oncology*. 2021; 23: 101–105. DOI: 10.1093/neuonc/noz150.
2. Alleman K, Knecht E, Huang J, et al. Multimodal Deep Learning-Based Prognostication in Glioma Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (2): 545. DOI: 10.3390/cancers15020545.
3. Grigore FN, Yang SJ, Chen CC, Koga T. Pioneering models of pediatric brain tumors. *Neoplasia*. 2023; 36: 100859. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100859.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23:1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
5. Johnson KJ, Bauchet L, Francis SS, et al. Pediatric brain tumors: Origins, epidemiology, and classification — The 2022 Brain Tumor Epidemiology Consortium meeting report. *Clin Neuropathol*. 2023; Jan 12. DOI: 10.5414/NP301520.
6. Ehret F, Kaul D, Clusmann H, et al. Machine learning-based radiomics in neuro-oncology. *Acta Neurochir Suppl*. 2022; 134:139–151. DOI: 10.1007/978-3-030-85292-4_18.
7. Dastmalchi F, Deleyrolle LP, Karachi A, et al. Metabolomics Monitoring of Treatment Response to Brain Tumor Immunotherapy. *Front Oncol*. 2021; Jun 3;11:691246. DOI: 10.3389/fonc.2021.691246.
8. Jaju A, Yeom KW, Ryan ME. MR imaging of pediatric brain tumors. *Diagnostics*. 2022; 12: 961. DOI: 10.3390/diagnostics12040961.
9. Lotan E, Jain R, Razavian N, et al. State of the Art: Machine learning applications in glioma imaging. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2019; 212: 26–37. DOI: 10.2214/AJR.18.20218.
10. Bi J, Chowdhry S, Wu S, et al. Altered cellular metabolism in gliomas - an emerging landscape of actionable co-dependency targets. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20(1): 57–70. DOI: 10.1038/s41568-019-0226-5.
11. Wagner MW, Hainc N, Khalvati F, et al. Radiomics of pediatric low-grade gliomas: Toward a pretherapeutic differentiation of BRAFmutated and BRAF-fused tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021; 42: 759–765. DOI: 10.3174/ajnr.A6998.
12. Cacciotti C, Fleming A, Ramaswamy V. Advances in the molecular classification of pediatric brain tumors: a

- guide to the galaxy. *J Pathol.* 2020; 251(3): 249–261. DOI: 10.1002/path.5457.
13. Zhang J, Wu G, Miller CP, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet.* 2013; 45:602. DOI: 10.1038/ng.2611.
 14. Bowles EJ, Miglioretti DL, Kwan ML, et al. Long-term medical imaging use in children with central nervous system tumors. *PLoS One.* 2021; 16(4):e0248643. DOI: 10.1371/journal.pone.0248643.
 15. Jones DTW, Gronych J, Lichter P, et al. MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Cell Mole Life Sci.* 2012; 69: 1799–1811. DOI: 10.1007/s00018-011-0898-9.
 16. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8 (1): 30. DOI: 10.1186/s40478-020-00902-z.
 17. Alrayahi J, Zapotocky M, Ramaswamy V, et al. Pediatric brain tumor genetics: What radiologists need to know. *Radiographic.* 2018; 38: 2102–2122. DOI: 10.1148/rg.2018180109.
 18. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al. Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. *Cancer Cell.* 2020; 37: 569–583. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.011.
 19. Lin A, Rodriguez FJ, Karajannis MA, et al. BRAF alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel KIAA1549: BRAF fusion variants. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71: 66–72. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31823f2cb0.
 20. Bag AK, Chiang J, Patay Z. Radiohistogenomics of pediatric low-grade neuroepithelial tumors. *Neuroradiology.* 2021; 63(8):1185–1213. DOI: 10.1007/s00234-021-02691-1.
 21. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2014.
 22. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis Type 1: An update: surveillance, treatment indications, and biomarkers of vision. *J Neuroophthalmol.* 2017; 37 (Suppl.1): 23–32. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000550.
 23. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 469–474. DOI: 10.1007/s00401-009-0561-9.
 24. Leu S, von Felten S, Frank S, et al. IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2016; 127: 363–372. DOI: 10.1007/s11060-015-2048-y.
 25. Ryall S, Krishnatry R, Arnoldo A, et al. Targeted detection of genetic alterations reveal the prognostic impact of H3K27M and MAPK pathway aberrations in paediatric thalamic glioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4: 93. DOI: 10.1186/s40478-016-0353-0.
 26. Mistry M, Zhukova N, Merico D, et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(9):1015–1022. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3922.
 27. Mackay A, Burford A, Carvalho D, et al. Integrated molecular metaanalysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell.* 2017; 32: 520–537. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.017.
 28. Chiang J, Harreld JH, Tinkle CL, et al. A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a MYB or MYBL1 alteration. *Acta Neuropathol.* 2019; 138: 1091–1092. DOI: 10.1007/s00401-019-02081-1.
 29. Collins VP, Jones DTW, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: Pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015; 129: 775–788. DOI: 10.1007/s00401-015-1410-7.
 30. Raybaud C, Ramaswamy V, Taylor MD, et al. Posterior fossa tumors in children: Developmental anatomy and diagnostic imaging. *Child's Nervous System.* 2015; 31: 1661–1676. DOI: 10.1007/s00381-015-2834-z.
 31. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: Two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist.* 2004; 9:197–206. DOI: 10.1634/theoncologist.9-2-197.
 32. Perkins SM, Rubin JB, Leonard JR, et al. Glioblastoma in children: A single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80: 1117–1121. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.013.
 33. Kline C, Felton E, Allen IE, et al. Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: Results of a 20-year systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2018; 137:103–110. DOI: 10.1007/s11060-017-2701-8.
 34. Chatwin HV, Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: Moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J.* 2021; 288: 6127–6141. DOI: 10.1111/febs.15739.
 35. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature.* 2012; 482: 226–231. DOI: 10.1038/nature10833.
 36. Sun Y, Bailey CP, Sadighi Z, et al. Pediatric high-grade glioma: Aberrant epigenetics and kinase signaling define emerging therapeutic opportunities. *J Neurooncol.* 2020; 150: 17–26. DOI: 10.1007/s11060-020-03546-0.
 37. Jones C, Baker SJ. Unique genetic and epigenetic mechanisms driving paediatric diffuse high-grade glioma. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14: 651–661. DOI: 10.1038/nrc3811.
 38. Clarke M, Mackay A, Ismer B, et al. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discovery.* 2020; 10: 942–963. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1030.

39. 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: 1–13. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5.
40. Goncalves FG, Viaene AN, Vossough A. Advanced magnetic resonance imaging in pediatric glioblastomas. *Front Neurol.* 2012; 12. DOI: 10.3389/fneur.2021.733323.
41. Panigrahy A, Bleuml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: From basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Child Neurol.* 2009; 24: 1343–1365. DOI: 10.1177/0883073809342129.
42. Aboian MS, Solomon DA, Felton E, et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation. *AJNR.* 2017; 38:795. DOI: 10.3174/ajnr.A5076.
43. Hales PW, d'Arco F, Cooper J, et al. Arterial spin labelling and diffusion-weighted imaging in paediatric brain tumours. *NeuroImage Clin.* 2019; 22: 101696. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101696.
44. Yamasaki F, Kurisu K, Kajiwar Y, et al. Magnetic resonance spectroscopic detection of lactate is predictive of a poor prognosis in patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro-Oncology.* 2011; 13: 791. DOI: 10.1093/neuonc/nor038.
45. Simon M, Hosen I, Gousias K, et al. TERT promoter mutations: A novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. *NeuroOncol.* 2015; 17: 45–52. DOI: 10.1093/neuonc/nou158.

Информация об авторах:

Назаралиева Элеонора Тууганбаевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Герасимов Александр Павлович, старший научный сотрудник НИЛ нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии РАН»; заведующий НИО трансляционной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Назаралиева Эльнура Тууганбаевна, врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева;

Ким Александр Вонгиевич, д.м.н., заведующий ДНХО № 7, доцент кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Джаналиев Болот Рахманович, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий научно-исследовательским центром персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Eleonora T. Nazaralieva, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Research Laboratory of Pediatric Neurosurgery of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch Almazov National Medical Research Centre;

Yulia M. Zabrodskaia, Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr P. Gerasimov, Senior Researcher Research Laboratory of Pediatric Neurosurgery of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch Almazov National Medical Research Centre;

Maxim A. Shevtsov, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences; Head of Research Center for Translational Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Elnura T. Nazaralieva, Pathologist, Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy;

Aleksandr V. Kim, Doctor of Medical Sciences, Head of the Children's Neurosurgical Department No. 7, Associate Professor of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Bolot R. Djanaliev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Kyrgyz State Medical Academy named I. K. Akhunbaev;

Konstantin A. Samochernych, Doctor of Medical Sciences professor of the Russian Academy of Sciences, director of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch Almazov National Medical Research Centre; Head of the Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.