

## Глиомы и глионейрональные опухоли у детей. Интерпретация молекулярных особенностей

М.В. Рыжова<sup>1</sup>, Л.В. Ольхова<sup>2</sup>, О.Г. Желудкова<sup>3,4</sup>, Э.В. Кумирова<sup>5-7</sup>, М.Б. Белогурова<sup>8,9</sup>, Ю.В. Диникина<sup>8</sup>, Л.В. Шишкина<sup>1</sup>, Г.П. Снигирева<sup>1</sup>, Е.Н. Тельшева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

<sup>4</sup>ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

<sup>5</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>6</sup>ГББУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>8</sup>ГББУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

**Контактные данные:** Марина Владимировна Рыжова [mrizhova@nsi.ru](mailto:mrizhova@nsi.ru)

В работе собраны данные о генетических нарушениях, наблюдаемых при глиальных и глионейрональных опухолях центральной нервной системы у детей. Часть нарушений могут быть использованы в качестве диагностических маркеров, в то время как выявление других нарушений может быть показанием для назначения таргетной терапии. Для выполнения данной работы авторы объединили свои взгляды диагностов и клиницистов и надеются, что она будет не только способствовать диалогу и пониманию между специалистами, но и, что еще важнее, позволит понять саму классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения и, соответственно, облегчит диагностику и лечение таких новообразований. Кроме того, представленный обзор может быть использован в качестве справочного пособия и практических рекомендаций по диагностике и поиску мишеней для таргетной терапии и будет полезен не только нейроонкологам, но и молекулярным патологам, нейропатологам и биологам. Для удобства читателей часть информации приведена в таблицах.

**Ключевые слова:** детские глиомы, детские глионейрональные опухоли, таргетная терапия, мутации генов, слияния генов, опухоли центральной нервной системы

**Для цитирования:** Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Шишкина Л.В., Снигирева Г.П., Тельшева Е.Н. Глиомы и глионейрональные опухоли у детей. Интерпретация молекулярных особенностей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):63–79.

### Информация об авторах

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: [mrizhova@nsi.ru](mailto:mrizhova@nsi.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

Л.В. Ольхова: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [rylkova87@mail.ru](mailto:rylkova87@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ, врач-детский онколог ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [clclud@mail.ru](mailto:clclud@mail.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова, e-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Ю.В. Диникина: д.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

Л.В. Шишкина: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: [Lshishkina@nsi.ru](mailto:Lshishkina@nsi.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-код: 6341-2050

Г.П. Снигирева: д.б.н., биолог патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: [sni\\_gal@mail.ru](mailto:sni_gal@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2584-802X>

Е.Н. Тельшева: к.б.н., биолог патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: [telisheva\\_k@mail.ru](mailto:telisheva_k@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0370-8667>, SPIN-код: 8700-1335

**Вклад авторов**

М.В. Рыжова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме  
Л.В. Ольхова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме  
О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Л.В. Шишкина, Г.П. Снигирева, Е.Н. Телышева: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

**Gliomas and glioneuronal tumors in children. Interpretation of molecular features**

**M.V. Ryzhova<sup>1</sup>, L.V. Olkhova<sup>2</sup>, O.G. Zheludkova<sup>3,4</sup>, E.V. Kumirova<sup>5-7</sup>, M.B. Belogurova<sup>8,9</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>8</sup>, L.V. Shishkina<sup>1</sup>, G.P. Snigireva<sup>1</sup>, E.N. Telysheva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; <sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; <sup>4</sup>Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; <sup>5</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; <sup>6</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <sup>7</sup>Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; <sup>8</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; <sup>9</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia

This review consolidates current knowledge on genetic alterations observed in pediatric glial and glioneuronal tumors of the central nervous system (CNS). Some of these alterations serve as diagnostic biomarkers, whereas others may inform the selection of targeted therapeutic strategies. Drawing on both diagnostic and clinical perspectives, the authors aim to facilitate a more comprehensive understanding of the WHO Classification of CNS Tumors and to promote interdisciplinary collaboration. This resource is intended to support accurate tumor classification, guide molecular testing, and aid in identifying actionable genetic targets. The content may be of practical value to pediatric neuro-oncologists, molecular pathologists, neuropathologists, and researchers involved in CNS tumor diagnostics and treatment. For user convenience, selected data are summarized in tables.

**Key words:** pediatric gliomas, glioneuronal tumors, targeted therapy, gene mutations, gene fusions, central nervous system tumors

**For citation:** Ryzhova M.V., Olkhova M.V., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Shishkina L.V., Snigireva G.P., Telysheva E.N. Gliomas and glioneuronal tumors in children. Interpretation of molecular features. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):63–79.

**Information about the authors**

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Chief Researcher of V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Pediatric Oncologist, Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after S. Berezin, e-mail: cledud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Scientific Consultant Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia and N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: k\_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

Yu.V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

L.V. Shishkina: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>; SPIN-code: 6341-2050

G.P. Snigireva: Dr. of Sci. (Biol.), Biologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sni\_gal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2584-802X>

E.N. Telysheva: Cand. of Sci. (Biol.), Biologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: telisheva\_k@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0370-8667>, SPIN-code: 8700-1335

**Authors' contribution**

M.V. Ryzhova: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

L.V. Olkhova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, L.V. Shishkina, G.P. Snigireva, E.N. Telysheva: article design development, literary editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

В настоящее время для большинства опухолей центральной нервной системы (ЦНС), пожалуй, лишь за исключением срединных глубинных инфильтративно растущих глиом, достигнут относительный прогресс в комплексном лечении. Кроме того, для педиатрических глиом низкой степени злокачественности могут быть предложены лишь наблюдение и отказ от адъювантной терапии. Пациенты живут долго, и по прошествии нескольких лет мы сталкиваемся с той фазой прогрессии заболевания, когда возможности многократного использования хирургических, лучевых и химиотерапевтических опций лечения уже исчерпаны. В подобных случаях целесообразным представляется применение таргетной терапии, по крайней мере, до следующей прогрессии заболевания. Показания для назначения таргетной терапии в последнее время расширяются, и уже обсуждается возможность более раннего (в качестве препаратов второй или даже первой линии терапии) использования ингибиторов [1]. Как и любой другой вид адъювантного лечения, таргетная терапия имеет побочные эффекты и осложнения, но считается многообещающим методом.

Европейская ассоциация нейроонкологов рекомендует изучать следующие нарушения в глиомах, глио-нейрональных и нейрональных опухолях: мутацию *BRAF* p.V600E, слияние *KIAA1549::BRAF*, соматические (негерминальные) альтерации *NF1*, мутации и слияния *ALK*, *NTRK1–3*, амплификации, слияния и мутации *EGFR*, *PDGFRA*, слияния *FGFR1*, *ROS1*, *FGFR3*, мутации *FGFR1* N546K, K656E, потерю экзона 14, слияния и амплификации *MET*, амплификации *CDK4/6*, *MDM2/4*, *TSC1/2*, дефекты системы репарации неспаренных оснований ДНК (*POLE*, *POLD1*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*), *IDH*, *BRCA1*, *BRCA2* и *RAD51* [2].

Кроме того, в последнее время описано достаточное количество новых образований, еще даже не вошедших в классификацию опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в основе развития большинства из них лежит генетическое нарушение в виде слияния тех или иных генов.

## Определения нарушений генов

Перед тем, как рассмотреть нарушения (в основном мутации и слияния) генов в детских глиальных и глио-нейрональных опухолях по порядку, рекомендуемому текущим 5-м изданием классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г., приведем определения этих нарушений согласно данным Национального института исследований генома человека и Национального института рака и рассмотрим методы исследования опухолей мозга [3–5].

Мутация — это изменение в последовательности ДНК организма или опухоли. Мутации могут быть результатом ошибок репликации ДНК во время деления клеток, воздействия мутагенов или вирусной инфекции. Мутации зародышевой линии (которые возникают в яйцеклетках и сперматозоидах) могут передаваться потомству и обнаруживаться в крови, в то

время как соматические мутации (которые возникают в клетках тела или в ткани опухоли) не передаются по наследству. В рутинной практике диагностики опухолей ЦНС большинство мутаций являются точковыми и возникают в определенной локализации в геноме, поэтому мы используем более узкое определение: замена одного основания (или аминокислоты) на другое (другую) в последовательности. Например, мутация *BRAF* V600E — это замена валина (V) в позиции 600 (кодоне 600) на глутаминовую кислоту (E), а мутации в гене *FGFR1* наиболее часто возникают как замены аспарагина на лизин (N546K) или лизина на глутаминовую кислоту (K656E) [6]. Для удобства приводим буквенные обозначения аминокислот: глицин — G, лейцин — L, тирозин — Y, серин — S, глутаминовая кислота — E, глутамин — Q, аспарагиновая кислота — D, аспарагин — N, фенилаланин — F, аланин — A, лизин — K, аргинин — R, гистидин — H, цистеин — C, валин — V, пролин — P, гидроксипролин — hP, триптофан — W, изолейцин — I, метионин — M, треонин — T и гидроксилизин — hK.

Слияние генов — событие, развивающееся в результате разрыва и последующего объединения/слияния частей 2 разных генов. Например, слияние *KIAA1549::BRAF* чаще всего возникает между экзонами 15 и 9, 16 и 9 и 16 и 11 генов *KIAA* и *BRAF* соответственно [7].

Перестройка (реаранжировка) гена — процесс, при котором часть или весь ген перемещается из своего обычного местоположения в геноме в другое. Например, саркома с перестройкой генов *CIC* [8].

Амплификация гена (онкогена) — это увеличение числа копий гена. При этом также наблюдается увеличение РНК и белка, произведенных из этого гена. Некоторые амплифицированные гены могут вызывать рост опухолевых клеток или их устойчивость к противоопухолевым препаратам. Широко известны и часто имеют неблагоприятное прогностическое значение в опухолях ЦНС амплификации генов *MYC*, *MYCN*, *EGFR* [9].

Добавка хромосомы — наличие добавочной копии плеча или целой хромосомы, чаще это трисомия. Наиболее частой в детских злокачественных опухолях является добавка длинного плеча хромосомы 1 — 1q gain. Мы наблюдали добавку 1q в злокачественных глиомах педиатрического типа, эпендимомах, эмбриональных (медуллобластомы, нейробластомы, BCOR), мезенхимальных (рабдомиосаркома и миксоидная хондросаркома) опухолях [5]. В то время как злокачественные глиомы у взрослых характеризуются добавкой/трисомией хромосомы 7.

Делеция в отношении геномики — это тип мутации, которая включает потерю одного или нескольких нуклеотидов из сегмента ДНК. Делеция может включать потерю любого количества нуклеотидов: от одного нуклеотида до целого фрагмента хромосомы, так, например, олигодендроглиома характеризуется сочетанной делецией короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19 (коделеция 1p19q).



Потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) относится к типу мутации, которая приводит к потере одной копии сегмента ДНК (обычно содержащего ген или группу генов). Для большинства частей генома человеческие клетки имеют две копии любого геномного сегмента — по одной от каждого родителя, поэтому в случае LOH все еще будет присутствовать одна копия. Для опухолей мозга метод определения LOH может быть использован для оценки делеции 1p19q в олигодендроглиомах и потери/моносомии хромосомы 14 в диффузной глиоэпителиальной опухоли с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами. Для исследования LOH обязательно сравнение полученных результатов в крови пациента и ткани опухоли [1].

### Методы исследования опухолей центральной нервной системы

Изучение опухоли ЦНС начинается с рутинной обзорной окраски срезов, изготовленных с парафинового блока, красителями гематоксилином и эозином. Природный краситель гематоксин получают из эфирного экстракта кампешового дерева, он окрашивает ядра в фиолетовый цвет, в то время как синтетический ксантоновый краситель эозин окрашивает цитоплазму в розовый цвет. Уже на этапе оценки окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратов нейропатолог формирует суждение о диагнозе и необходимости применения дополнительных методов исследования.

Часть опухолей имеют патогномичные гистологические структуры, как, например, тельца Verocay в шванномах, в то время как коварная олигоподобная гистологическая структура (клетки с оптически пустой цитоплазмой) может встречаться в широком спектре опухолей: детских и взрослых, доброкачественных и злокачественных, глиомах и глиоэпителиальных образованиях (таких как олигодендроглиома, K27-мутантная диффузная срединная глиома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, пилоидная астроцитома, папиллярная глиоэпителиальная опухоль, диффузная лептоменингеальная глиоэпителиальная опухоль, диффузная глиоэпителиальная опухоль с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами, нейрцитомы, светлоклеточная эпендимомы и даже нейробластомы) и часто связана, по крайней мере, в глиальных опухолях с нарушениями в гене *FGFR1*.

Гистохимическое окрашивание, например серебрение, позволяет оценить десмоплазию в медуллобластомах.

Иммуногистохимическое окрашивание помогает определить принадлежность мелкокруглоклеточной синеклеточной опухоли, его применяют для дифференциальной диагностики подобных образований, оно позволяет быстро и точно диагностировать *INI1*-дефицитные опухоли, лимфомы, герминативноклеточные опухоли, а также косвенно судить о мутации либо слиянии генов по наличию или отсутствию

мутантного протеина (антитела к IDH1, H3K27me, NFKB65p). Однако мы рекомендуем при возможности искать мутации и слияния методами секвенирования, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и флуоресцентной гибридизацией *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

FISH применяется для оценки количества копий хромосом и их участков/плечей и выявляет амплификации, добавки и делеции, а также сам факт слияния или транслокации даже без знания о партнере слияния. Главное условие — наличие коммерчески доступной пробки/зонда, ведь для самостоятельного создания пробки гена кандидата или гена интереса необходимы специальная лаборатория и коллекция бактериальных клонов [10]. Для поиска слияний генов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени нужно, в отличие от FISH, знать обоих партнеров слияния, также с помощью этого метода можно изучать точечные мутации таких генов, как *IDH1*, *IDH2* и *BRAF*, для этого предложены специальные наборы, однако есть риск не увидеть какой-либо из вариантов мутации. Поэтому мы рекомендуем изучать точечные мутации и мутации в «горячих точках» (в определенных экзонах) секвенированием по Сэнгеру.

Высокопроизводительное (чаще панельное) секвенирование нового поколения (NGS) включает в себя ДНК- и РНК-секвенирование, т. е. панель для выявления мутаций генов и панель для выявления перестроек (в том числе и слияний) генов. В зависимости от количества генов, включенных в панель, мы можем увидеть достаточное количество нарушений, например, если мы будем использовать транскриптомную панель, то теоретически сможем увидеть все возможные слияния, однако это требует обеспечения прибором более мощным и старшим в линейке секвенаторов, чем широко используемые MiSeq и NextSeq, а также требует более сложного и трудоемкого биоинформатического анализа. Поэтому в рутинной практике принято использовать небольшие панели генов. С помощью ДНК- и РНК-секвенирования в случае нахождения патогномичных мутаций или слияния можно поставить диагноз. Например, в случае выявления мутации *K27/28M* или слияния *ALK* в опухоли мозга у ребенка мы будем склоняться к диагнозу K27-мутантной глиомы или глиомы младенческого типа соответственно. Также при ДНК- и РНК-секвенировании мы можем предполагать амплификации генов по высокому уровню транскрипции по покрытию и по покрытию при большом количестве копий, при ДНК-секвенировании — увидеть гомозиготную делецию.

ДНК-метилирование было придумано для того, чтобы отличить сходные по гистологической картине детские злокачественные супратенториальные опухоли. Особенно трудным всегда был и остается дифференциальный диагноз между супратенториальной эпендимомой и нейробластомой. Разумеется, с тех пор придуманы и внедрены более быстрые и дешевые способы выявления характерных для эпендимомы сли-

яний, но вот для диагностики нейробластом ничего, кроме ДНК-метилирования, до сих пор не предложено. ДНК-метилирование отлично зарекомендовало себя для диагностики и определения молекулярных групп злокачественных глиом и эмбриональных опухолей, в то время как для глиом низкой степени злокачественности и глионейрональных опухолей скорее выявление мутаций и слияний лучше и быстрее приближит нас к правильному диагнозу [10, 11].

В большинстве случаев ДНК-метилирование позволяет поставить диагноз — метилиационный класс и есть диагноз, но бывают случаи, когда классификатор «не узнает» опухоль, это может быть связано с качеством фиксированной в формалине и залитой в парафин ткани либо с тем, что ранее классификатор никогда не сталкивался с подобной опухолью и есть шанс, что следующая его версия узнает опухоль. Косвенно, рассчитывая по специальным алгоритмам, ДНК-метилирование предсказывает мутационный статус следующих генов: *BCOR* internal tandem duplication, *DICER1*, *H3G34*, *H3K27*, *IDH1/2*, *KIT*, *MYOD1*, *PDGFRA*, *PRKCA* и слияний генов: *BCOR/BCORL1*, *BRD4:LEUTX*, *CIC*-rearranged, Kinase fusion, *MN1:BEND2*, *MN1:CXXC5*, *PATZ1*, *PLAGL1*, *PRKCA*, *VGLL*, *ZFTA*, *ZFTA-RELA*, а судя по пику, возникающему на локусе 7q34, можно предсказать слияние *KIAA::BRAF*. Если выявлено несколько механизмов, приводящих к нарушению, то ДНК-метилирование называет их альтерациями, хотя в большинстве случаев речь идет о мутациях: *ATRX* alteration, *C19MC*-altered (чаще подразумевается амплификация на локусе 19q13.42), *FGFR1*-altered, *FOXR2*-activated, *H3K27*-altered, subtype *EGFR*-altered, *KBTBD4*-altered, *MYB/MYBL1*-altered, *RBI*-altered, *SMARCE1*-altered, *SMARCB1*-altered, *TSC1/TSC2*-altered. Самостоятельно увидеть и оценить количественные изменения на хромосомах (добавки, делеции, амплификации) мы можем на CNVP (copy number variation profiling). Статус метилирования гена *MGMT* (метилирован или не метилирован) оценивается также по специальному алгоритму.

Кроме того, именно благодаря накопленным при анализе структуры метилирования ДНК данным стало возможным описать новые, пока не вошедшие в классификацию ВОЗ опухоли:

- 1) нейроэпителиальная опухоль со слиянием *PATZ1* [12];
- 2) супратенториальная нейроэпителиальная опухоль педиатрического типа со слиянием *PLAGL1* [13];
- 3) *IDH*-мутантная астроцитома при синдроме дефицита системы репарации неспаренных оснований (PMMRDIA) [14];
- 4) эмбриональная опухоль ЦНС с амплификацией *PLAGL1* [15];
- 5) глионейрональная опухоль без дополнительного уточнения (БДУ), подтип А [16];
- 6) *IDH*-мутантная олигосаркома [17];

7) глионейрональная опухоль педиатрического типа со слиянием киназ [18];

8) эмбриональная опухоль ЦНС со слиянием *BRD4-LEUTX* [19];

9) высокодифференцированная нейроэпителиальная опухоль у детей со слиянием генов *CIC* (pediatric-type high-grade neuroepithelial tumor with *CIC* gene fusion) [20];

10) глионейрональная опухоль с альтерацией *ATRX*, слиянием киназ и анапластическими особенностями (glioneuronal tumor with *ATRX* alteration, kinase fusion and anaplastic features, GTAKA) [21].

И, безусловно, следует помнить, что у каждого из перечисленных методов есть свои преимущества и ограничения. Так, одним из важных ограничений является качество исследуемого материала, обусловленного проводкой по спиртам и ксилолам, заливкой в парафин и наличием «живых» опухолевых клеток без воздействия на них коагуляции, некроза, фиброобразования и кровоизлияний. К сожалению, часть парафиновых блоков оказываются непригодными для молекулярных исследований, на ДНК-метилировании это становится заметным уже на этапе сканирования образца: образец плохого качества окрашивается в красный цвет в отличие от нормально сканирующихся опухолей, приобретающих зеленый цвет.

#### Классификация Всемирной организации здравоохранения глиальных и глионейрональных опухолей у детей

Текущая версия (5-е издание) классификации опухолей ЦНС ВОЗ, действующая с ноября 2021 г., выделяет диффузные и отграниченные глиомы, диффузные глиомы, в свою очередь, подразделяются на глиомы низкой и высокой степени злокачественности, также выделяют глионейрональные опухоли, и особняком стоят эпендимомы, которые также относятся к глиомам, почти не имеют мутаций, за исключением мутации гена *NF2* в спинальных эпендимомах (табл. 1) [3–5].

Текущее издание классификации опухолей ЦНС ВОЗ впервые разделило глиальные опухоли на детские и взрослые, но, как показывает наша рутинная практика, данное деление очень и очень условно: в редких случаях мы наблюдаем *IDH*-мутантные астроцитомы и *IDH*-мутантные с коделецией 1p19q олигодендроглиомы у детей и *MYB*-астроцитомы у взрослых. Исходя из нашего опыта, мы рекомендуем изучать мутационный статус генов *IDH1* и *IDH2* и коделецию 1p19q в детских диффузных глиомах.

Следует помнить, что при тотальном или близком к тотальному удалению некоторых опухолей (диффузная астроцитома с нарушениями *MYB* или *MYBL1*, ангиоцентрическая глиома, полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых и диффузная глиома низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK) могут быть предложены отказ от адьювантной терапии и наблюдение, а в случае их субтотальной

**Таблица 1.** Перечень глиом различной степени злокачественности согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. (начало)

**Table 1.** List of gliomas of varying degrees of malignancy according to the 2021 WHO classification of central nervous system (CNS) tumors (beginning)

| Нозология<br><i>Nosology</i>                                                                                                                                                                            | Степень<br>злокачественности<br><i>WHO grade</i> | Код по Международной классификации<br>онкологических заболеваний<br><i>International classification of diseases for oncology</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли</b><br><i>Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors</i>                                                                              |                                                  |                                                                                                                                  |
| Диффузная астроцитома с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                                    | 1                                                | 9421/1                                                                                                                           |
| Ангиоцентрическая глиома<br><i>Angiocentric glioma</i>                                                                                                                                                  | 1                                                | 9431/1                                                                                                                           |
| PLNTY                                                                                                                                                                                                   | 1                                                | 9413/0                                                                                                                           |
| Диффузная LGG MAPK<br><i>Diffuse LGG MAPK</i>                                                                                                                                                           | Не указано в CNS5<br><i>Not listed in CNS5</i>   | 9421/1                                                                                                                           |
| <b>Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа</b><br><i>Pediatric-type diffuse high-grade gliomas</i>                                                                             |                                                  |                                                                                                                                  |
| Диффузная срединная глиома с мутацией <i>H3K27</i><br><i>Diffuse midline glioma, H3K27-altered</i>                                                                                                      | 4                                                | 9385/3                                                                                                                           |
| Диффузная полушарная глиома с мутацией <i>H3G34</i><br><i>Diffuse hemispheric glioma, H3G34-mutant</i>                                                                                                  | 4                                                | 9385/3                                                                                                                           |
| HGG H3 wt IDH wt                                                                                                                                                                                        | 4                                                | 9385/3                                                                                                                           |
| Глиома полушарий младенческого типа<br><i>Infant-type hemispheric glioma</i>                                                                                                                            | Не указано в CNS5<br><i>Not listed in CNS5</i>   | 9385/3                                                                                                                           |
| <b>Ограниченные астроцитарные глиомы</b><br><i>Circumscribed astrocytic gliomas</i>                                                                                                                     |                                                  |                                                                                                                                  |
| Пилоцитарная астроцитома<br><i>Pilocytic astrocytoma</i>                                                                                                                                                | 1                                                | 9421/1                                                                                                                           |
| HGAP                                                                                                                                                                                                    | 3                                                | 9421/3                                                                                                                           |
| PXA                                                                                                                                                                                                     | 2 или/or 3                                       | 9424/3                                                                                                                           |
| SEGA                                                                                                                                                                                                    | 1                                                | 9384/1                                                                                                                           |
| Хордоидная глиома<br><i>Chordoid glioma</i>                                                                                                                                                             | 2                                                | 9444/1                                                                                                                           |
| Астробластома с нарушением <i>MNI</i><br><i>Astroblastoma, MNI-altered</i>                                                                                                                              | Не указано в CNS5<br><i>Not listed in CNS5</i>   | 9430/3                                                                                                                           |
| <b>Глионейрональные и нейрональные опухоли</b><br><i>Glioneuronal and neuronal tumors</i>                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                  |
| Ганглиоглиома<br><i>Ganglioglioma</i>                                                                                                                                                                   | 1                                                | 9505/1                                                                                                                           |
| Ганглиоцитома<br><i>Gangliocytoma</i>                                                                                                                                                                   | 1                                                | 9492/0                                                                                                                           |
| DIG                                                                                                                                                                                                     | 1                                                | 9412/1                                                                                                                           |
| DIA                                                                                                                                                                                                     | 1                                                | 9412/1                                                                                                                           |
| DNET (или/or DNT)                                                                                                                                                                                       | 1                                                | 9413/0                                                                                                                           |
| Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендро-<br>глиомоподобными особенностями и ядерными кластерами<br><i>Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters</i> | Не указано в CNS5<br><i>Not listed in CNS5</i>   | Не определен<br><i>Not defined</i>                                                                                               |
| Папиллярная глионейрональная опухоль<br><i>Papillary glioneuronal tumor</i>                                                                                                                             | I                                                | 9509/1                                                                                                                           |
| PFGNT                                                                                                                                                                                                   | I                                                | 9509/1                                                                                                                           |
| Миксоидная глионейрональная опухоль<br><i>Myxoid glioneuronal tumor</i>                                                                                                                                 | I                                                | 9509/1                                                                                                                           |
| DLGNT                                                                                                                                                                                                   | Не указано в CNS5<br><i>Not listed in CNS5</i>   | 9509/3                                                                                                                           |
| MNVNT                                                                                                                                                                                                   | 1                                                | 9509/0                                                                                                                           |
| Диспластическая ганглиоцитома мозжечка<br>(болезнь Лермитта–Дюкло)<br><i>Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)</i>                                                             | 1                                                | 9493/0                                                                                                                           |
| Центральная нейроцитома<br><i>Central neurocytoma</i>                                                                                                                                                   | 2                                                | 9506/1                                                                                                                           |
| Экстравентрикулярная нейроцитома<br><i>Extraventricular neurocytoma</i>                                                                                                                                 | 2                                                | 9506/1                                                                                                                           |
| Липонейроцитома мозжечка<br><i>Cerebellar liponeurocytoma</i>                                                                                                                                           | 2                                                | 9506/1                                                                                                                           |

**Таблица 1.** Перечень глиом различной степени злокачественности согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. (окончание)  
**Table 1.** List of gliomas of varying degrees of malignancy according to the 2021 WHO classification of central nervous system (CNS) tumors (end)

| Нозология<br><i>Nosology</i>                                                                                    | Степень<br>злокачественности<br><i>WHO grade</i> | Код по Международной классификации<br>онкологических заболеваний<br><i>International classification of diseases for oncology</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Эпендимальные опухоли</b><br><i>Ependymal tumors</i>                                                         |                                                  |                                                                                                                                  |
| Супратенториальная эпендимома БДУ<br><i>Supratentorial ependymoma, NOS</i>                                      | 2 или/or 3                                       | 9391/3                                                                                                                           |
| Супратенториальная эпендимома со слиянием <i>ZFTA</i><br><i>Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive</i> | 2 или/or 3                                       | 9396/3                                                                                                                           |
| Супратенториальная эпендимома со слиянием <i>YAP1</i><br><i>Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive</i> | 2 или/or 3                                       | 9396/3                                                                                                                           |
| Эпендимома задней черепной ямки БДУ<br><i>Posterior fossa ependymoma, NOS</i>                                   | 2 или/or 3                                       | 9391/3                                                                                                                           |
| Эпендимома задней черепной ямки, группа А<br><i>Posterior fossa ependymoma, group PFA</i>                       | 2 или/or 3                                       | 9396/3                                                                                                                           |
| Эпендимома задней черепной ямки, группа В<br><i>Posterior fossa ependymoma, group PFB</i>                       | 2 или/or 3                                       | 9396/3                                                                                                                           |
| Эпендимома спинного мозга БДУ<br><i>Spinal ependymoma, NOS</i>                                                  | 2 или/or 3                                       | 9391/3                                                                                                                           |
| Эпендимома спинного мозга с амплификацией <i>MYCN</i><br><i>Spinal ependymoma, MYCN-amplified</i>               | Не определен<br><i>Not defined</i>               | 9396/3                                                                                                                           |
| Миксопапиллярная эпендимома<br><i>Мухор</i><br><i>Myxopapillary ependymoma</i>                                  | 2                                                | 9394/1                                                                                                                           |
| Субэпендимома<br><i>Subependymoma</i>                                                                           | 1                                                | 9383/1                                                                                                                           |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4: CNS5 – 5-е издание классификации опухолей ЦНС ВОЗ; PLNTY – полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых; LGG MAPK – глиома низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK; HGG H3 wt IDH wt – диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа, H3-дикого типа и IDH-дикого типа; HGAP – астроцитомы высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями; PXA – плеоморфная ксантоастроцитомы; SEGA – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы; DIG – десмопластическая инфантильная ганглиоглиомы; DIA – десмопластическая инфантильная астроцитомы; DNET (или DNT) – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль; PFGNT – розеткоформирующая глионейрональная опухоль; DLGNT – диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль; MNVNT – мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль.

**Note.** Here and in tables 2–4: CNS5 – 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization classification of tumours of the central nervous system; PLNTY – polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young; LGG MAPK – low-grade glioma, MAPK pathway-altered; HGG H3 wt IDH wt – diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype; HGAP – high-grade astrocytoma with piloid features; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma; SEGA – subependymal giant cell astrocytoma; DIG – desmoplastic infantile ganglioglioma; DIA – desmoplastic infantile astrocytoma; DNET (or DNT) – dysembryoplastic neuroepithelial tumor; PFGNT – rosette-forming glioneuronal tumor; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; MNVNT – multinodular and vacuolating neuronal tumor; NOS – not otherwise specified.

резекции для *MYB*-астроцитомы и ангиоцентрической глиомы следует использовать карбоплатин и винкристин или винбластин, рассмотреть возможность локальной лучевой терапии, для полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у молодых использовать комбинацию BRAF- и MEK- либо FGFR-ингибиторов, а также рассмотреть возможность локальной лучевой терапии, для глиомы MAPK следует использовать карбоплатин и винкристин или винбластин, рассмотреть возможность молекулярной таргетной терапии и локальной лучевой терапии [4].

#### Молекулярные особенности глиом и глионейрональных опухолей

В диффузной астроцитоме с нарушениями *MYB* или *MYBL1* слияния могут возникать между генами *MYB* и *PCDHGA1*, *MMP16*, *MAML2* либо между *MYBL1* *PCDHGA1*, *MMP16*, *MAML2*. Также описаны слияния *PRKCA::FAT1* и *PRKCA::FAM91A*. Мутации генов не характерны.

Ангиоцентрическая глиома характеризуется слияниями *MYB::QKI* (наиболее часто) и реже *MYB::ESR1*, *MYB::PCDHGA1*. Однако в нашей практической деятельности мы наблюдали случай слияния *MYB::QKI* в глиобластоме *IDH*-дикого типа *RTK1*-подтипа

у 40-летнего мужчины с опухолью области отверстия Монро.

Для полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у молодых характерны позитивная экспрессия CD34 в опухолевых клетках при иммуногистохимическом исследовании, а также мутация *BRAF* V600E и слияния генов *FGFR2* или *FGFR3*, такие как *FGFR2::CTNNA3*, *FGFR2::SHTN1* (*KIAA1598*), *FGFR2::INA* и *FGFR3::TACC3*.

В диффузной глиоме низкой степени злокачественности с нарушениями сигнального пути MAPK могут встречаться следующие нарушения: внутренняя tandemная дупликация *FGFR1* или мутация *BRAF* V600E и *MAP2K1*, а также слияния следующих генов: *FGFR1*, *FGFR2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* и *MET*.

Диффузная срединная глиома с нарушением *H3K27M* имеет мутацию в гистоне H3 (чаще всего мутация возникает в гене *H3F3A*, вариант K27/27M), также возможны мутации следующих генов: *ACVR1*, *BRAF*, *EGFR*, *FGFR1*, *PIK3CA* и *TP53*.

Диффузная полушарная глиома с *H3G34*-мутацией, или G34-глиобластома, характеризуется мутацией в гене *H3F3A*, вариант G34/35R/V, могут возникать мутации генов *ATRX* и *TP53*.



В диффузной глиоме высокой степени злокачественности детского типа, НЗ-дикого типа и IDH-дикого типа могут возникать мутации и амплификации *PDGFRA* и *EGFR*, а также мутации *TP53*, *NF1*, амплификации *MYCN*.

Глиома полушарий младенческого типа характеризуется отсутствием мутаций и слияниями RTK (receptor tyrosine kinase): *NTRK*, *ROS1*, *ALK* или *MET*.

Типичная абберрация для пилоидной астроцитомы — слияние *KIAA1549::BRAF*. Также описывают слияния *BRAF* с другими партнерами, инсерции (вставки) *BRAF*, *KRAS*-мутации, мутации или слияние *FGFR1* (р.N546K и р.K656E, *FGFR1::TACC1*), редкие перестройки *NTRK*, слияние *RAF1::SRGAP3*. Нарушения часто связаны с локализацией опухоли: слияние *KIAA1549::BRAF* чаще находят в опухолях мозжечка, в то время как мутация *BRAF* р.V600E чаще встречается в супратенториальных опухолях.

Диагностировать астроцитому высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями можно методом метилирования ДНК, молекулярные нарушения повторяют те, что возникают в типичных пилоидных астроцитомах и других глиальных и глионейрональных опухолях: мутации и делеции *NF1*, слияние *KIAA1549::BRAF*, мутация *BRAF* р.V600E, мутации *FGFR1* р.K656E/N или р.N546D/K, слияние *FGFR1::TACC1* и мутация *KRAS*.

Плеоморфная ксантоастроцитома — приблизительно 60–80 % опухолей имеют мутацию *BRAF* р.V600E, а 94 % — гомозиготную делецию *CDKN2A/CDKN2B*. Возможны и другие нарушения в гене *BRAF* (замены и слияния, но не *KIAA1549::BRAF*). Возможны перестройки *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *RAF1*, мутации *NF1*, *TERT*.

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома связана с туберозным склерозом, мутациями (соматическими или герминальными) генов *TSC1* и *TSC2* и активацией пути mTOR.

Для хордоидной глиомы патогномонична мутация *PRKCA* р.D463H.

Астробластома с нарушением *MN1* — характерное слияние *MN1::BEND2* очень сложно поймать методом FISH или полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, при возможности целесообразнее проводить ДНК-метилирование. Опухоли со слияниями *MN1::CXXC5* и *EWSR1::BEND2*, скорее всего, не являются астробластомами.

В ганглиоглиомах находят мутацию *BRAF* V600E и в редких случаях могут быть слияния *BRAF*, *RAF1*, *FGFR1*, *FGFR2*.

Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитома — слияния или мутации генов *BRAF* (с другим партнером, нежели *KIAA1549*) и *RAF1*. Описаны редкие слияния *ALK* или *NTRK*.

Наиболее типичное нарушение для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли — мутация гена *FGFR1*, а также нарушения внутренней tandemной дупликации или тирозинкиназного домена гена

*FGFR1*, могут развиваться слияние *FGFR1::TACC1* или мутация *BRAF* V600E.

Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами характеризуется отсутствием иммуногистохимической экспрессии GFAP и моносомией хромосомы 14, какие-либо мутации и слияния не описаны. Диагностируется с помощью ДНК-метилирования.

Папиллярная глионейрональная опухоль диагностируется на основе патогномоничного слияния гена *PRKCA* (в основном *SLC44A1::PRKCA*).

В розеткоформирующей глионейрональной опухоли наблюдается сосуществование мутаций генов *FGFR1* и *PIK3CA* (или *PIK3R1*) или *NF1*.

Миксоидная глионейрональная опухоль характеризуется мутацией гена *PDGFRA* р.K385I/L.

Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль — потеря 1p, слияния *KIAA1549::BRAF*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* и *RAF1*.

Мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль — редчайшая опухоль с нарушениями в MAPK-пути, но не мутацией *BRAF* V600E, характерны, скорее, мутация *MAP2K* и слияния *FGFR2*.

Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта—Дюкло) имеет мутацию (герминальную или соматическую) *PTEN*, в случае герминальной мутации речь идет о синдроме Коудена (синдром *PTEN*-гамартомы).

Экстравентрикулярная нейроцитома имеет слияние *FGFR1::TACC1*.

На сегодняшний день в ганглиоцитомах, центральных нейроцитомах и липонейроцитомах мозжечка характерные мутации и слияния не описаны, вероятно, из-за низкой частоты встречаемости.

Супратенториальная эпендимома диагностируется по наличию вариантов слияний *ZFTA* и *YAP1*. Инфратенториальные эпендимомы делятся на 2 группы: А (дети, сбалансированный геном, прогностически хуже, чем группа В) и В (взрослые, множественные добавки и делеции в геноме). Потеря хромосомы 13q считается неблагоприятным признаком в группе В. В спинальных эпендиомемах следует изучать мутацию гена *NF2* и амплификацию *MYCN*. Миксопапиллярная эпендимома и субэпендимома лишены каких-либо значимых диагностических и прогностических нарушений.

**Возможная панель генов для изучения мутаций и слияний в опухолях центральной нервной системы методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения**

На основе вышеизложенных данных о мутациях и слияниях в детских глиальных и глионейрональных опухолях целесообразными для изучения нам представляются следующие панели генов.

Панель для выявления мутаций генов:

*ACVR1*, *ALK*, *APC*, *ATRX*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN2A*, *CDKN2B*,



*CIC, CTNNB1, DDX3X, DICER1, ELP1, EGFR, FGFR1, FGFR TDK, FGFR2, FGFR3, FOXR2, FUBP1, GNAQ, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, IDH1, IDH2, KBTBD4, KDM6A, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MYB, MYBL1, MYC, MYCN, NF1, NF2, NOTCH1, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PABL2, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PTCH1, PTCH2, PTEN, POLE, RAF1, RB1, ROS1, SETD2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE, SMO, SUFU, TSC1, TSC2, TERT, TP53, VHL; EGFRv3 (делеции со 2-го по 7-й экзоны) и вставка BCOR (internal tandem duplication).*

Панель для определения слияний генов:

*ALK, BRAF, FAM 131B::BRAF, BRD4::CREBBP, CIC::DUX4, CIC::FOXO4, CIC::LEUTX, CIC::NUTM1, CIC::NUTM2A, EGFR::SEPTIN14, EWSR1::BEND2, EWSR1::CREB1, EWSR1::ATF1, EWSR1::CREM, EWSR1::FLI1, EWSR1::ERG, EWSR1::ETV1, EWSR1::ETV4, EWSR1::E1AF, EWSR1::FEV, EWSR1::PATZ, EWSR1::PLAGL1, FGFR1::TACC1, FGFR1, FGFR2::CTNNA3, FGFR2::SHTN1, FGFR2::KIAA1598, FGFR2::INA, FGFR2, FGFR3::TACC3, FOXR2, JPX::FOXR, LOC550643::FOXR2, FUS::CREB1, FUS::ATF1, FUS::CREM, FUS::FLI1, FUS::ERG, FUS::ETV1, FUS::ETV4, FUS::E1AF, FUS::FEV, HEY1::NCOA2, KIAA1549::BRAF, CLIP2::MET, MET::PTPRZ1, TFG::MET, MET, MIRLET7BHG, MN1::BEND2, MN1::CXXC5, MYB::PCDHGA1, MYB::MMP16, MYB::MAML2, C8orf34::MYBL1, MYBL1::PCDHGA1, MYBL1::MMP16, MYBL1::MAML2, MYB::QKI, MYB::ESR1, MYB::PCDHGA1, MYO5A::NTRK3, MYO9B, NAB2::STAT6, NCOA2, NTRK1, BCAN::NTRK1, NFASC::NTRK1, TPM3::NTRK1, NTRK2, AFAP1::NTRK2, ABL4::NTRK2, NACC2::NTRK2, NAV1::NTRK2, QKI::NTRK2, VCL::NTRK2, NTRK3, BTBD1::NTRK3, ETV6::NTRK3, PAX3::FOXO1, PAX7::FOXO1, PRKCA::FAT1, PRKCA::FAM91A, RAF1, ATG7::RAF1, FYCO1::RAF1, QKI::RAF1, SRGAP3::RAF1, ROS1, SH3PXD2A::HTRA1, SLC44A1::PRKCA, TERT, TTYH1, VGLL2, YAP1::MAMLD1, YAP1-FAM118B, YAP1, ZFTA::RELA, c11orf95::RELA, ZFTA-MAML2 5-2, 5-1, ZFTA-MAML3, ZFTA-NCOA2.*

### Обзор панели Foundation One

В настоящий момент мы лишь на пути к внедрению этих панелей в нашу рутинную практику и сейчас пользуемся прекрасной, но несколько избыточной (содержит более 300 генов) для опухолей ЦНС панелью Foundation One, разработанной для таргетной терапии соматических карцином. Удобство данной панели заключается в том, что для многих выявленных нарушений предлагается таргетный препарат.

Либо мы можем поочередно исследовать вышеописанные нарушения методами секвенирования по Сэнгеру, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и FISH.

Исследование Foundation One включает в себя поиск мутаций, перестроек (через ДНК-секвенирование), оценку статуса гомологичной рекомбинации (не используется для опухолей ЦНС), LOH (редко

используется для опухолей ЦНС), микросателлитной нестабильности (для большинства опухолей ЦНС неактуальна) и мутационной нагрузки опухоли (подавляющее большинство опухолей ЦНС имеют низкую мутационную нагрузку).

Панели NGS имеют удивительное свойство: программа способна достроить партнера слияния, даже если его нет в списке генов. Впервые мы столкнулись с этим при использовании собственной панели и обнаружили слияние *BRAF::EPB41L2*, а совсем недавно получили заключение Foundation One с выявленным слиянием *CIC::DUX4*, хотя ген *DUX4* отсутствует в перечне генов Foundation One.

### Заключение молекулярного патолога

В настоящее время мы отмечаем, что диагностика опухолей любой локализации становится все более не гистологической, но молекулярной, и патологам следует работать в тесной связке с молекулярными биологами и постепенно приобретать новые знания и навыки, шаг за шагом превращаясь в молекулярных патологов. Кроме того, именно заключение патолога имеет юридическую силу, в то время как большинство заключений биологических и генетических лабораторий сопровождается припиской мелким шрифтом о том, что заключение не является диагнозом и должно быть интерпретировано лечащим врачом, т. е. онкологом.

В идеале заключение нейропатолога должно содержать информацию не только о гистологических и иммуногистохимических особенностях опухоли, но и обо всех выявленных молекулярных особенностях, однако в реальной ситуации объективно это трудновыполнимо. Классификация опухолей ЦНС ВОЗ рекомендует нам алгоритм построения послойного/многоуровневого или интегрированного диагноза, включающего следующие уровни/поля: локализацию опухолевого процесса, гистологический тип опухоли, степень злокачественности (CNS WHO grade от I до IV), молекулярную информацию с подробным описанием полученных результатов, методов исследования и анализа результатов либо с указанием, что в парафиновом блоке недостаточно материала для проведения молекулярных исследований. Это особенно важно в связи с тем, что опухолевая ткань может последовательно, но не одновременно (без запрещенного разделения единого материала на несколько парафиновых блоков) изучаться в разных лабораториях с разными возможностями и ограничениями. Если проведение дополнительных молекулярных исследований было невозможно, следует добавить к диагнозу аббревиатуру БДУ (NOS), либо в случае, если полученные молекулярные результаты не укладываются в текущие представления об опухолях (например, гистологически — олигодендроглиома, молекулярно — дикий тип генов *IDH1/2* и наличие коделеции *1p19q*), следует склониться к неклассифицируемой опухоли.

Дискутабельным остается вопрос — должны ли патологи вносить информацию в заключение о существовании препаратов-ингибиторов выявленного нарушения

(мутации, слияния, амплификации), разумеется, ссылаясь на рекомендации обществ/ассоциаций онкологов, необходимость проведения онкологического консилиума и доступность препарата в Российской Федерации. Практика показывает, что подобную информацию (при ее наличии) лучше добавлять в заключение.

Важным аспектом остаются простота и ясность заключения патолога, заключение должно быть понятно не только коллегам, но и пациентам.

### Таргетная терапия

Несмотря на токсичность, таргетная терапия находит все более широкое применение. Уже ставшие рутинными BRAF- и MEK-ингибиторы успешно дополняются mTOR-ингибитором эверолимусом для лечения астроblastом, папиллярной опухоли пинеальной области и менингиом, а ингибиторы FGFR1 находят свое место в лечении K27-мутантных глиом. Многообещающей кажется и иммунотерапия злокачественных глиом ниволумабом при так редко выявляемой выраженной экспрессии PD-L1. Для удобства мы суммировали данные о таргетной терапии и мутациях в глиальных и глионейрональных опухолях ЦНС в табл. 2. Отдельно мутации в глиомах и глионейрональных опухолях представлены в табл. 3, слияния в опухолях ЦНС — в табл. 4.

### Заключение

Диагностика и лечение опухолей ЦНС, особенно у пациентов детского возраста, по сей день являются сложной проблемой, несмотря на достигнутый в онкологии и молекулярной биологии прогресс. Мы понимаем, что каждая опухоль достойна быть исследуемой с помощью дорогих долгосрочных высокомолекулярных методик, но также очень важно вовремя начать адъювантное или таргетное лечение и еще более важно — избежать назначения ненужной терапии с ее будущими осложнениями, ограничившись лишь наблюдением.

Диагностика и лечение опухолей ЦНС, особенно у пациентов детского возраста, — это командная работа, основанная на уважительном взаимодействии специалистов, обсуждении опухолей и немедленном разрешении сомнений в правильности поставленного патологом диагноза во избежание получения пациентом неверной, ненужной терапии.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность Благотворительному фонду Константина Хабенского за поддержку в проведении молекулярных исследований опухолей ЦНС у детей.

**Таблица 2.** Таргетная терапия и мутации в глиальных и глионейрональных опухолях ЦНС (начало)

**Table 2.** Targeted therapy and mutations in glial and glioneuronal tumors of the CNS (beginning)

| Нарушение<br>Disturbance                                                                                                                                  | Таргетный препарат<br>Targeted therapy                                            | Ссылка на источник<br>Source link | Нозология<br>Nosology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мутация <i>BRAF</i> p.V600E<br><i>BRAF</i> p.V600E mutation                                                                                               | Дабрафениб, траметиниб, вемурафениб<br><i>Dabrafenib, trametinib, vemurafenib</i> | [2, 22–29]                        | Ганглиоглиома/ <i>ganglioglioma</i> , глиобластома/ <i>glioblastoma</i> , пилоидная астроцитоза/ <i>piloid astrocytoma</i> , DIG/DIA ( <i>BRAF</i> V600D), DNET, HGAP, K27-мутантная глиома/ <i>glioma K27-mutant</i> , LGG MAPK, MNVNT, PLNTY, PXA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>KIAA1549::BRAF</i> слияние<br><i>KIAA1549::BRAF</i> gene fusion                                                                                        | Селуметиниб, товографениб<br><i>Selumetinib, tovorafenib</i>                      | [2, 30–32]                        | DLGNT, пилоидная астроцитоза/ <i>piloid astrocytoma</i> , HGAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Соматические негерминальные нарушения <i>NF1</i> — чаще мутация и делеция<br><i>NF1</i> somatic non-germline disorders — most often mutation and deletion | МЕК-ингибиторы<br><i>MEK inhibitors</i>                                           | [2, 33]                           | Ганглиоглиома/ <i>ganglioglioma</i> , пилоидная астроцитоза/ <i>piloid astrocytoma</i> , HGAP, HGG H3 wt IDH wt, PXA, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i> /with the mutation <i>FGFR1</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Слияния и мутации <i>ALK</i><br><i>ALK</i> gene fusion and mutation                                                                                       | Кризотиниб, алектиниб, церитиниб<br><i>Crizotinib, alectinib, ceritinib</i>       | [2, 34]                           | Глиома полушарий младенческого типа, DIG/DIA<br><i>Infant-type hemispheric glioma, DIG/DIA</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Слияния <i>FGFR1</i> и <i>FGFR3</i> , мутации <i>FGFR1</i> N546K, K656E<br><i>FGFR1</i> and <i>FGFR3</i> fusions, <i>FGFR1</i> mutations N546K, K656E     | Эрдафитиниб<br><i>Erdafitinib</i>                                                 | [2, 35]                           | Слияние <i>FGFR1::TACC1</i> : экстравентрикулярная нейроцитоза, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, HGAP.<br>Слияние <i>FGFR1</i> : LGG MAPK, ганглиоглиома.<br>Слияние <i>FGFR3::TACC3</i> : глиобластома IDH-дикого типа, PLNTY.<br>Мутация <i>FGFR1</i> : пилоидная астроцитоза, DNET (ITD TDK <i>FGFR1</i> ), HGAP, K27-мутантная глиома, LGG MAPK (ITD TDK <i>FGFR1</i> ); RFGNT (мутациями <i>PIK3CA</i> (реже <i>PIK3R1</i> ) или <i>NF1</i> )<br><i>FGFR1::TACC1</i> fusion: extraventricular neurocytoma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, HGAP.<br><i>FGFR1</i> fusion: LGG MAPK, ganglioglioma.<br><i>FGFR3::TACC3</i> fusion — IDH-wild-type glioblastoma, PLNTY. <i>FGFR1</i> mutation: pilocytic astrocytoma; DNET (ITD TDK <i>FGFR1</i> ); HGAP; K27-mutant glioma; LGG MAPK (ITD TDK <i>FGFR1</i> ); RFGNT (together with <i>PIK3CA</i> (less commonly <i>PIK3R1</i> ) or <i>NF1</i> mutations) |

Таблица 2. Таргетная терапия и мутации в глиальных и глионейрональных опухолях ЦНС (окончание)

Table 2. Targeted therapy and mutations in glial and glioneuronal tumors of the CNS (end)

| Нарушение<br><i>Disturbance</i>                                                                                           | Таргетный препарат<br><i>Targeted therapy</i>                                                                          | Ссылка на источник<br><i>Source link</i> | Нозология<br><i>Nosology</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MET</i> : экзон 14 пропуск/потеря, слияния, амплификации<br><i>MET: exon 14 skipping/loss, fusions, amplifications</i> | <i>MET</i> -ингибиторы<br><i>MET inhibitors</i>                                                                        | [1, 2]                                   | Глиобластома IDH-дикого типа ( <i>MET::PTPRZ1</i> ), глиома полушарий младенческого типа, LGG MAPK IDH-wild-type glioblastoma ( <i>MET::PTPRZ1</i> ), infant-type hemispheric glioma, LGG MAPK                                                                                                    |
| Слияния и мутации <i>NTRK1–3</i><br><i>NTRK1–3 fusions and mutations</i>                                                  | Ларотректиниб, энтретектиниб<br><i>Larotrectinib, entrectinib</i>                                                      | [2, 36, 37]                              | Глиобластома IDH-дикого типа, глиома полушарий младенческого типа, LGG MAPK, ганглионейробластома, DLGNT, DIG/DIA, пилоидная астроцитомы, PXA<br><i>Glioblastoma IDH-wild type; hemispheric glioma infantile type, LGG MAPK, ganglioneuroblastoma, DLGNT, DIG/DIA, pilocytic astrocytoma, PXA</i> |
| Амплификации, мутации, слияния<br><i>PDGFRA</i><br><i>PDGFRA amplifications, mutations, fusions</i>                       | <i>PDGFRA</i> -ингибиторы<br><i>PDGFRA inhibitors</i>                                                                  | [1, 2]                                   | HGG H3 wt IDH wt<br>MGNT ( <i>PDGFRA</i> p.K385I или/or p.K385IL)                                                                                                                                                                                                                                 |
| Слияния <i>ROS1</i><br><i>ROS1 fusions</i>                                                                                | Кризотиниб, энтретектиниб<br><i>Crizotinib, entrectinib</i>                                                            | [2]                                      | Глиома полушарий младенческого типа<br><i>Infant-type hemispheric glioma</i>                                                                                                                                                                                                                      |
| Амплификации <i>CDK4/6</i><br><i>CDK4/6 amplifications</i>                                                                | <i>CDK4/6</i> -ингибиторы<br><i>CDK4/6 inhibitors</i>                                                                  | [2]                                      | Злокачественные глиомы<br><i>Malignant gliomas</i>                                                                                                                                                                                                                                                |
| Мутации <i>TSC1/2</i> в составе синдрома tuberозного склероза<br><i>TSC1/2 mutations in TSC syndrome</i>                  | Эверолимус, сиролимус<br><i>Everolimus, sirolimus</i>                                                                  | [2]                                      | Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы<br><i>ubependymal giant cell astrocytoma</i>                                                                                                                                                                                                        |
| Мутации <i>TSC1/2</i> в составе синдрома tuberозного склероза<br><i>TSC1/2 mutations in TSC syndrome</i>                  | <i>mTOR</i> -ингибиторы<br><i>mTOR inhibitors</i>                                                                      | [2]                                      | Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы<br><i>Subependymal giant cell astrocytoma</i>                                                                                                                                                                                                       |
| <i>MMR</i> deficiency, <i>POLE</i> alterations, <i>TMB</i> -high germline or <i>TMB</i> -high treatment induce            | Ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб<br><i>Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab</i>                                    | [2]                                      | Злокачественные глиомы<br><i>Malignant gliomas</i>                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>IDH</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>RAD51</i>                                                                   | <i>PARP</i> -ингибиторы<br><i>PARP inhibitors</i>                                                                      | [2, 38]                                  | Злокачественные глиомы и медуллобластомы<br><i>Malignant gliomas and medulloblastomas</i>                                                                                                                                                                                                         |
| Мутация K27 в H3.3<br><i>Mutation K27 to H3.3</i>                                                                         | CAR-T-клетки, панобиностат (HDAC-ингибитор)<br><i>ONC201</i><br><i>CAR T-cell Panobinostat (HDAC inhibitor) ONC201</i> | [39, 40]                                 | K27-мутантная глиома<br><i>Glioma, K27-mutant</i>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>IDH1</i>                                                                                                               | Ворасидениб<br><i>Vorasidenib</i>                                                                                      | [41]                                     | Астроцитомы, олигодендроглиомы<br><i>Astrocytoma, oligodendroglioma</i>                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>IDH2</i>                                                                                                               | Ворасидениб<br><i>Vorasidenib</i>                                                                                      | [41]                                     | Астроцитомы (реже), олигодендроглиомы (чаще)<br><i>Astrocytoma is less common, oligodendroglioma is more common</i>                                                                                                                                                                               |
| <i>PIK3CA</i>                                                                                                             | <i>PIK3CA</i> - и <i>mTOR</i> -ингибиторы<br><i>PIK3CA and mTOR inhibitors</i>                                         | [42]                                     | Глиобластома, олигодендроглиомы, K27-мутантная глиома, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i> )<br><i>Glioblastoma, oligodendroglioma, K27-mutant glioma, RFGNT (with FGFR1 mutation)</i>                                                                                                                 |
| Выраженная экспрессия PD-L1<br><i>Strong PD-L1 expression</i>                                                             | Ингибитор иммунных контрольных точек ниволумаб<br><i>Immune-checkpoint inhibitors nivolumab</i>                        | [43]                                     | Злокачественные глиомы<br><i>Malignant gliomas</i>                                                                                                                                                                                                                                                |



Таблица 3. Мутации в глиомах и глионейрональных опухолях

Table 3. Mutations in gliomas and glioneuronal tumors

| Мутация<br><i>Mutations</i> | Нозология, в которой встречается данная мутация<br><i>Nosology in which this mutation occurs</i>                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ACVR1</i>                | K27-мутантная глиома<br><i>Glioma, K27-mutant</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>ATRX</i>                 | Астроцитомы, G34-глиобластома<br><i>Astrocytoma, G34 glioblastoma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>BRAF</i>                 | Ганглиоглиома, глиобластома, пилоидная астроцитомы, DIG/DIA ( <i>BRAF V600D</i> ), DNET, HGAP, K27-мутантная глиома, LGG MAPK, MNVNT, PLNTY, PXA<br><i>Ganglioglioma, glioblastoma, pilocytic astrocytoma, DIG/DIA (BRAF V600D), DNET, HGAP, K27-mutant glioma, LGG MAPK, MNVNT, PLNTY, PXA</i>                                                           |
| <i>CIC</i>                  | Олигодендроглиома<br><i>Oligodendroglioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>EGFR</i>                 | HGG H3 wt IDH wt, K27-мутантная глиома<br><i>HGG H3 wt IDH wt, K27 mutant glioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>FGFR1</i>                | Пилоидная астроцитомы, DNET (ITD TDK FGFR1), HGAP, K27-мутантная глиома, LGG MAPK (ITD TDK FGFR1), RFGNT (с мутациями <i>PIK3CA</i> (реже <i>PIK3R1</i> ) или <i>NF1</i> )<br><i>Pilocytic astrocytoma, DNET (ITD TDK FGFR1), HGAP, K27-mutant glioma, LGG MAPK (ITD TDK FGFR1), RFGNT (together with PIK3CA (less commonly PIK3R1) or NF1 mutations)</i> |
| <i>H3F3A (H3.3)</i>         | K27-мутантная глиома<br><i>K27-mutant glioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>HISH1H3B</i>             | K27-мутантная глиома<br><i>K27-mutant glioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>HISH1H3C</i>             | K27-мутантная глиома<br><i>K27-mutant glioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>H3F3A H3 G34</i>         | G34-глиобластома<br><i>G34 glioblastoma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>IDH1</i>                 | Астроцитомы, олигодендроглиома<br><i>Astrocytoma, oligodendroglioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>IDH2</i>                 | Астроцитомы (реже), олигодендроглиома (чаще)<br><i>Astrocytoma is less common, oligodendroglioma is more common</i>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>KRAS</i>                 | Ганглиоглиома, пилоидная астроцитомы, HGAP<br><i>Ganglioglioma, piloid astrocytoma, HGAP</i>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>MAP2K1</i>               | MNVNT, PLNTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>mTOR</i>                 | SEGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>NF1</i>                  | Ганглиоглиома, пилоидная астроцитомы, HGAP, HGG H3 wt IDH wt, PXA, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i> )<br><i>Ganglioglioma, pilocytic astrocytoma, HGAP, HGG H3 wt IDH wt, PXA, RFGNT (with FGFR1 mutation)</i>                                                                                                                                              |
| <i>NF2</i>                  | Герминальные и спорадические мутации <i>NF2</i> возникают в спинальных эпендимомы<br><i>Germline and sporadic NF2 mutations occur in spinal ependymomas</i>                                                                                                                                                                                               |
| <i>PDGFRA</i>               | HGG H3 wt IDH wt, MGNT ( <i>PDGFRA</i> p.K385I или p.K385IL                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>PIK3CA</i>               | Глиобластома, олигодендроглиома, K27-мутантная глиома, RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i> )<br><i>Glioblastoma, oligodendroglioma, K27-mutant glioma, RFGNT (associated with FGFR1 mutation)</i>                                                                                                                                                              |
| <i>PIK3R1</i>               | RFGNT (с мутацией <i>FGFR1</i> )<br><i>RFGNT (associated with FGFR1 mutation)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>PRKCA p.D463H</i>        | Хордоидная глиома<br><i>Chordoid glioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>PTEN</i>                 | Глиобластома, диспластическая ганглиоцитомы мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло)<br><i>Glioblastoma, dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)</i>                                                                                                                                                                                      |
| <i>RAF1</i>                 | DIG/DIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>TSC1</i>                 | SEGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>TSC2</i>                 | SEGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>TERT</i>                 | Глиобластома, олигодендроглиома<br><i>Glioblastoma, oligodendroglioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>TP53</i>                 | HGG H3 wt IDH wt, PXA<br>Астроцитомы, глиобластома, G34-глиобластома, HGG H3 wt IDH wt, K27-мутантная глиома<br><i>Astrocytoma, glioblastoma, G34 glioblastoma, HGG H3 wt IDH wt, K27-mutant glioma</i>                                                                                                                                                   |

Таблица 4. Слияния в опухолях ЦНС (начало)

Table 4. Fusions in CNS tumors (beginning)

| Слияние<br><i>Fusion</i>                                                                             | Нозология, в которой встречается данная мутация<br><i>Nosology in which this mutation occurs</i>                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ALK</i>                                                                                           | Глиома полушарий младенческого типа/<br><i>infant-type hemispheric glioma, DIG/DIA</i>                                                                                        |
| Слияния гена <i>BRAF</i> , но не с <i>KIAA1549</i><br><i>BRAF gene fusions but not with KIAA1549</i> | DIG/DIA                                                                                                                                                                       |
| <i>BRD4::CREBBP</i>                                                                                  | Эмбриональные опухоли ЦНС БДУ<br><i>Embryonal tumors of the CNS NOS</i>                                                                                                       |
| <i>CIC::DUX4</i>                                                                                     | Саркома с перестройкой <i>CIC</i><br><i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>                                                                                                    |
| <i>CIC::FOXO4</i>                                                                                    | Саркома с перестройкой <i>CIC</i><br><i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>                                                                                                    |
| <i>CIC::LEUTX</i>                                                                                    | Саркома с перестройкой <i>CIC</i><br><i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>                                                                                                    |
| <i>CIC::NUTM1</i>                                                                                    | Саркома с перестройкой <i>CIC</i><br><i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>                                                                                                    |
| <i>CIC::NUTM2A</i>                                                                                   | Саркома с перестройкой <i>CIC</i><br><i>Sarcoma with CIC rearrangement</i>                                                                                                    |
| <i>EGFR::SEPTIN14</i>                                                                                | Глиобластома IDH-дикого типа<br><i>IDH-wild-type glioblastoma</i>                                                                                                             |
| <i>EWSR1::BEND2</i>                                                                                  | Нозология не определена<br><i>Nosology not defined</i>                                                                                                                        |
| <i>EWSR1::CREB1</i>                                                                                  | Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i><br><i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>                                           |
| <i>EWSR1::ATF1</i>                                                                                   | Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i><br><i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>                                           |
| <i>EWSR1::CREM</i>                                                                                   | Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i><br><i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>                                           |
| <i>EWSR1::FLI1</i>                                                                                   | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                       |
| <i>EWSR1::ERG</i>                                                                                    | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                       |
| <i>EWSR1::ETV1</i>                                                                                   | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                       |
| <i>EWSR1::ETV4 (E1AF)</i>                                                                            | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                       |
| <i>EWSR1::FEV</i>                                                                                    | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                       |
| <i>FGFR1::TACC1</i>                                                                                  | Экстравентрикулярная нейроцитома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, HGAP<br><i>Extraventricular neurocytoma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, HGAP</i> |
| <i>FGFR1</i>                                                                                         | LGG MAPK, ганглиоглиома/ganglioglioma                                                                                                                                         |
| <i>FGFR2::CTNNA3</i>                                                                                 | PLNTY                                                                                                                                                                         |
| <i>FGFR2::SHTN1 (KIAA1598)</i>                                                                       | PLNTY                                                                                                                                                                         |
| <i>FGFR2::INA</i>                                                                                    | PLNTY                                                                                                                                                                         |
| <i>FGFR2</i>                                                                                         | LGG MAPK, MNVNT, ганглиоглиома/ganglioglioma                                                                                                                                  |
| <i>FGFR3::TACC3</i>                                                                                  | Глиобластома IDH-дикого типа, PLNTY<br><i>Glioblastoma IDH-wild-type, PLNTY</i>                                                                                               |
| FOXR2-перестройки<br><i>FOXR2 rearrangement</i>                                                      | Нейробластома ЦНС с активацией <i>FOXR2</i><br><i>CNS neuroblastoma with FOXR2 activation</i>                                                                                 |
| <i>FUS::CREB1</i>                                                                                    | Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i><br><i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>                                           |

Таблица 4. Слияния в опухолях ЦНС (продолжение)

Table 4. Fusions in CNS tumors (continued)

| Слияние<br><i>Fusion</i> | Нозология, в которой встречается данная мутация<br><i>Nosology in which this mutation occurs</i>                                                                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>FUS::ATF1</i>         | Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i><br><i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>                                                  |
| <i>FUS::CREM</i>         | Интракраниальная мезенхимальная опухоль со слиянием <i>FET::CREB</i><br><i>Intracranial mesenchymal tumor with FET::CREB fusion</i>                                                  |
| <i>FUS::FLI1</i>         | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                              |
| <i>FUS::ERG</i>          | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                              |
| <i>FUS::ETV1</i>         | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                              |
| <i>FUS::ETV4 (E1AF)</i>  | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                              |
| <i>FUS::FEV</i>          | Саркома Юинга<br><i>Ewing's sarcoma</i>                                                                                                                                              |
| <i>HEY1::NCOA2</i>       | Мезенхимальная хондросаркома<br><i>Mesenchymal chondrosarcoma</i>                                                                                                                    |
| <i>KIAA1549::BRAF</i>    | DLGNT, пилоидная астроцитомы/pilocytic astrocytoma, HGAP                                                                                                                             |
| <i>MET::PTPRZ1</i>       | Глиобластома IDH-дикого типа<br><i>IDH-wild-type glioblastoma</i>                                                                                                                    |
| <i>MET</i>               | Глиома полушарий младенческого типа/<br><i>infant-type hemispheric glioma, LGG MAPK</i>                                                                                              |
| <i>MIRLET7BHG</i>        | Эмбриональная опухоль с многослойными розетками<br><i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>                                                                                 |
| <i>MN1::BEND2</i>        | Астробластома с нарушением <i>MN1</i><br><i>Astroblastoma, MN1-altered</i>                                                                                                           |
| <i>MN1::CXXC5</i>        | Нозология не определена, возможно, нейроэпителиальная опухоль, <i>MN1::CXXC5</i> (novel)<br><i>Nosology is not defined, possibly neuroepithelial tumor, MN1::CXXC5-fused (novel)</i> |
| <i>MYB::PCDHGA1</i>      | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                 |
| <i>MYB::MMP16</i>        | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                 |
| <i>MYB::MAML2</i>        | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                 |
| <i>MYBL1::PCDHGA1</i>    | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> , ангиоцентрическая глиома<br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered, angiocentric glioma</i>                 |
| <i>MYBL1::MMP16</i>      | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                 |
| <i>MYBL1::MAML2</i>      | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                 |
| <i>MYB::QKI</i>          | Ангиоцентрическая глиома, глиобластома IDH-дикого типа<br><i>Angiocentric glioma, IDH-wild-type glioblastoma</i>                                                                     |
| <i>MYB::ESR1</i>         | Ангиоцентрическая глиома<br><i>Angiocentric glioma</i>                                                                                                                               |
| <i>MYB::PCDHGA1</i>      | Ангиоцентрическая глиома<br><i>Angiocentric glioma</i>                                                                                                                               |
| <i>MYO5A::NTRK3</i>      | Ганглионейробластома<br><i>Ganglioneuroblastoma</i>                                                                                                                                  |

Таблица 4. Слияния в опухолях ЦНС (окончание)

Table 4. Fusions in CNS tumors (end)

| Слияние<br><i>Fusion</i>   | Нозология, в которой встречается данная мутация<br><i>Nosology in which this mutation occurs</i>                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MYO9B</i>               | Эмбриональная опухоль с многослойными розетками<br><i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>                                                                                                                                                                                              |
| <i>NAB2::STAT6</i>         | Солитарная фиброзная опухоль<br><i>Solitary fibrous tumor</i>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>NCOA2</i>               | Веретеноклеточная или склерозирующая рабдомиосаркома<br><i>Spindle cell or sclerosing rhabdomyosarcoma</i>                                                                                                                                                                                        |
| <i>NTRK1–3</i>             | Глиобластома IDH-дикого типа, глиома полушарий младенческого типа, LGG MAPK, ганглионейробластома, DLGNT, DIG/DIA, пилоидная астроцитомы, PXA<br><i>IDH-wild-type glioblastoma; infantile-type hemispheric glioma, LGG MAPK, ganglioneuroblastoma, DLGNT, DIG/DIA, pilocytic astrocytoma, PXA</i> |
| <i>PAX3::FOXO1</i>         | Альвеолярная рабдомиосаркома<br><i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>PAX7::FOXO1</i>         | Альвеолярная рабдомиосаркома<br><i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>PRKCA::FAT1</i>         | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                                                                                                                              |
| <i>PRKCA::FAM91A</i>       | Диффузная астроцитомы с нарушениями <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i><br><i>Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered</i>                                                                                                                                                                              |
| <i>RAF1</i>                | Ганглиоглиомы/ganglioglioma, DLGNT, DIG/DIA, PXA                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>RAF1::SRGAP3</i>        | Пилоидная астроцитомы<br><i>Piloid astrocytoma</i>                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>ROS1</i>                | Глиома полушарий младенческого типа<br><i>Infant-type hemispheric glioma</i>                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>SH3PXD2A::HTRA1</i>     | Шваннома<br><i>Schwannoma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>SLC44A1::PRKCA</i>      | Папиллярная глионейрональная опухоль<br><i>Papillary glioneuronal tumor</i>                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>TERT</i>                | Менингиома<br><i>Meningioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>TTYH1</i>               | Эмбриональная опухоль с многослойными розетками<br><i>Embryonal tumor with multilayered rosettes</i>                                                                                                                                                                                              |
| <i>VGLL2</i>               | Веретеноклеточная или склерозирующая рабдомиосаркома<br><i>Spindle cell or sclerosing rhabdomyosarcoma</i>                                                                                                                                                                                        |
| <i>YAP1::MAMLD1</i>        | Супратенториальная эпендимомы<br><i>Supratentorial ependymoma</i>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>YAP1</i>                | Менингиома<br><i>Meningioma</i>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>ZFTA::RELA</i>          | Супратенториальная эпендимомы<br><i>Supratentorial ependymoma</i>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ZFTA–MAML2 5–2, 5–1</i> | Супратенториальная эпендимомы<br><i>Supratentorial ependymoma</i>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ZFTA–MAML3</i>          | Супратенториальная эпендимомы<br><i>Supratentorial ependymoma</i>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>ZFTA–NCOA2</i>          | Супратенториальная эпендимомы<br><i>Supratentorial ependymoma</i>                                                                                                                                                                                                                                 |



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel B.I., Duke E.S., Kilburn L.B., Packer R.J. Molecular-targeted therapy for childhood low-grade glial and glioneuronal tumors. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(10):3251–62. doi: 10.1007/s00381-024-06486-6. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38877124.
2. Capper D., Reifenger G., French P.J., Schweizer L., Weller M., Touat M., Niclou S.P., Euskirchen P., Haberler C., Hegi M.E., Brandner S., Le Rhun E., Rudà R., Sanson M., Tabatabai G., Sahm F., Wen P.Y., Wesseling P., Preusser M., van den Bent M.J. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):813–26. doi: 10.1093/neuonc/noad008. PMID: 36632791; PMCID: PMC10158123.
3. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
4. Horbinski C., Berger T., Packer R.J., Wen P.Y. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumors. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(9):515–29. doi: 10.1038/s41582-022-00679-w. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35729337.
5. d'Amati A., Bargiacchi L., Rossi S., Carai A., Bertero L., Barresi V., Errico M.E., Buccoliero A.M., Asioli S., Marucci G., Del Baldo G., Mastronuzzi A., Miele E., D'Antonio F., Schiavello E., Biassoni V., Massimino M., Gessi M., Antonelli M., Gianni F. Pediatric CNS tumors and 2021 WHO classification: what do oncologists need from pathologists? *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1268038. doi: 10.3389/fnmol.2024.1268038. Erratum in: *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1411360. doi: 10.3389/fnmol.2024.1411360. PMID: 38544524; PMCID: PMC10966132.
6. Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnaty R., Guerreiro Stucklin A., Zhukova N., Arnoldo A., Ryall S., Ling C., McKeown T., Loukides J., Cruz O., de Torres C., Ho C.Y., Packer R.J., Tatevossian R., Qaddoumi I., Harrel J.H., Dalton J.D., Mulcahy-Levy J., Foreman N., Karajannis M.A., Wang S., Snuderl M., Nageswara Rao A., Giannini C., Kieran M., Ligon K.L., Garre M.L., Nozza P., Mascelli S., Raso A., Mueller S., Nicolaides T., Silva K., Perbet R., Vasiljevic A., Faure Conter C., Frappaz D., Leary S., Crane C., Chan A., Ng H.K., Shi Z.F., Mao Y., Finch E., Eisenstat D., Wilson B., Carret A.S., Hauser P., Sumerauer D., Krskova L., Larouche V., Fleming A., Zelcer S., Jabado N., Rutka J.T., Dirks P., Taylor M.D., Chen S., Bartels U., Huang A., Ellison D.W., Bouffett E., Hawkins C., Tabori U. Therapeutic and prognostic implications of *BRAF* V600E in Pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2934–41. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8726. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28727518; PMCID: PMC5791837.
7. Рыжова М.В., Шайхаев Е.Г., Снигирева Г.П., Горелышев С.К., Желудкова О.Г., Голанов А.В. Новый тип слияния генов *BRAF::EPB41L2* в пилоидной астроцитоме задней черепной ямки. Краткое сообщение. *Архив патологии.* 2022;84(5):40–2. doi: 10.17116/20228405140. [Ryzhova M.V., Shaikhaev E.G., Snigireva G.P., Gorelyshev S.K., Zheludkova O.G., Golanov A.V. Novel *BRAF::EPB41L2* gene fusion in posterior fossa pilocytic astrocytoma. Brief communication. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(5):40–2. (In Russ.)].
8. Cloutier J.M., Al-Rohil R.N., Patel R.M., Ko J.S., Linos K. Ancillary tools for the diagnosis of *CIC*-rearranged sarcoma: a comprehensive review. *J Cutan Pathol.* 2025;52(4):324–31. doi: 10.1111/cup.14792. Epub 2025 Feb 8. PMID: 39921488.
9. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Danilenko M., Hill R.M., Crosier S., Ryan S.L., Williamson D., Castle J., Hicks D., Kool M., Milde T., Korshunov A., Pfister S.M., Bailey S., Clifford S.C. Molecular and clinical heterogeneity within *MYC*-family amplified medulloblastoma is associated with survival outcomes: a multicenter cohort study. *Neuro Oncol.* 2025;27(1):222–36. doi: 10.1093/neuonc/noae178. PMID: 39377358; PMCID: PMC11726341.
10. Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии.* 2022;84(3):65–75. doi: 10.17116/20228403165. [Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(3):65–75. (In Russ.)].
11. Capper D., Stichel D., Sahm F., Jones D.T.W., Schrimpf D., Sill M., Schmid S., Hovestadt V., Reuss D.E., Koelsche C., Reinhardt A., Wefers A.K., Huang K., Sievers P., Ebrahimi A., Schöler A., Teichmann D., Koch A., Hänggi D., Unterberg A., Platten M., Wick W., Witt O., Milde T., Korshunov A., Pfister S.M., von Deimling A. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):181–210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967940; PMCID: PMC6060790.
12. Alhalabi K.T., Stichel D., Sievers P., Peterziel H., Sommerkamp A.C., Sturm D., Wittmann A., Sill M., Jäger N., Beck P., Pajtl K.W., Snuderl M., Jour G., Delorenzo M., Martin A.M., Levy A., Dalvi N., Hansford J.R., Gottardo N.G., Uro-Coste E., Maura C.A., Godfrand C., Vandenbos F., Pietsch T., Kramm C., Filippidou M., Kattamis A., Jones C., Øra I., Mikkelsen T.S., Zapotocky M., Sumerauer D., Scheie D., McCabe M., Wesseling P., Tops B.B.J., Kranendonk M.E.G., Karajannis M.A., Bouvier N., Papaemmanuil E., Dohmen H., Acker T., von Hoff K., Schmid S., Miele E., Filipitski K., Kitanovski L., Krskova L., Gojo J., Haberler C., Alvaro F., Ecker J., Selt F., Milde T., Witt O., Oehme I., Kool M., von Deimling A., Korshunov A., Pfister S.M., Sahm F., Jones D.T.W. *PATZ1* fusions define a novel molecularly distinct neuroepithelial tumor entity with a broad histological spectrum. *Acta Neuropathol.* 2021;142(5):841–57. doi: 10.1007/s00401-021-02354-8. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34417833; PMCID: PMC8500868.
13. Sievers P., Henneken S.C., Blume C., Sill M., Schrimpf D., Stichel D., Okonechnikov K., Reuss D.E., Benz C., Maaß K.K., Kool M., Sturm D., Zheng T., Ghasemi D.R., Kohlhof-Meinecke P., Cruz O., Suñol M., Lavarino C., Ruf V., Boldt H.B., Pagès M., Pouget C., Schweizer L., Kranendonk M.E.G., Akhtar N., Bunkowski S., Stadelmann C., Schüller U., Mueller W.C., Dohmen H., Acker T., Harter P.N., Mawrin C., Beschoner R., Brandner S., Snuderl M., Abdullaev Z., Aldape K., Gilbert M.R., Armstrong T.S., Ellison D.W., Capper D., Ichimura K., Reifenberger G., Grundy R.G., Jabado N., Krskova L., Zapotocky M., Vicha A., Varlet P., Wesseling P., Rutkowski S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pajtl K.W., Sahm F. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2021;142(5):827–39. doi: 10.1007/s00401-021-02356-6. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34355256; PMCID: PMC8500895.
14. Suwala A.K., Stichel D., Schrimpf D., Kloor M., Wefers A.K., Reinhardt A., Maas S.L.N., Kratz C.P., Schweizer L., Hasselblatt M., Snuderl M., Abedalthagafi M.S.J., Abdullaev Z., Monoranu C.M., Bergmann M., Pekrun A., Freyschlag C., Aronica E., Kramm C.M., Hinz F., Sievers P., Korshunov A., Kool M., Pfister S.M., Sturm D., Jones D.T.W., Wick W., Unterberg A., Hartmann C., Dodgshun A., Tabori U., Wesseling P., Sahm F., von Deimling A., Reuss D.E. Primary mismatch repair deficient *IDH*-mutant astrocytoma (PMMDIA) is a distinct type with a poor prognosis. *Acta Neuropathol.* 2021;141(1):85–100. doi: 10.1007/s00401-020-02243-6. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216206; PMCID: PMC7785563.
15. Keck M.K., Sill M., Wittmann A., Joshi P., Stichel D., Beck P., Okonechnikow K., Sievers P., Wefers A.K., Roncaroli F., Avula S., McCabe M.G., Hayden J.T., Wesseling P., Øra I., Nistér M., Kranendonk M.E.G., Tops B.B.J., Zapotocky M., Zamecnik J., Vasiljevic A., Fenouil T., Meyronet D., von Hoff K., Schüller U., Loiseau H., Figarella-Branger D., Kramm C.M., Sturm D., Scheie D., Rauramaa T., Pesola J., Gojo J., Haberler C., Brandner S., Jacques T., Sexton Oates A., Saffery R., Koscielnik E., Baker S.J., Yip S., Snuderl M., Ud Din N., Samuel D., Schramm K., Blattner-Johnson M., Selt F., Ecker J., Milde T., von Deimling A., Korshunov A., Perry A., Pfister S.M., Sahm F., Solomon D.A., Jones D.T.W. Amplification of the *PLAG*-family genes-*PLAGL1* and *PLAGL2* – is a key feature of the novel tumor type CNS embryonal tumor with *PLAGL* amplification. *Acta Neuropathol.* 2023;145(1):49–69. doi: 10.1007/s00401-022-02516-2. Epub 2022 Nov 27. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2023;145(4):511–4. doi: 10.1007/s00401-023-02538-4. PMID: 36437415; PMCID: PMC9807491.

16. Tauziède-Espariat A., Volodia-Dangouloff-Ros, Figarella-Branger D., Uro-Coste E., Nicaise Y., André N., Scavarda D., Testud B., Girard N., Rousseau A., Basset L., Chotard G., Jecko V., le Loarer F., Hostein I., Machet M.C., Tallegas M., Listrat A., Hastly L., Métais A., Chrétien F., Boddaert N., Varlet P.; RENOCLIP-LOC. Clinicopathological and molecular characterization of three cases classified by DNA-methylation profiling as "Glioneuronal Tumors, NOS, Subtype A". *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1179–83. doi: 10.1007/s00401-022-02490-9. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121478.
17. Suwala A.K., Felix M., Friedel D., Stichel D., Schrimpf D., Hinz F., Hewer E., Schweizer L., Dohmen H., Pohl U., Staszewski O., Korshunov A., Stein M., Wongsurawat T., Cheunsuachon P., Sathornsumetee S., Koelsche C., Turner C., Le Rhun E., Mühlebner A., Schuch P., Özdoğan K., Ono T., Shimizu H., Prinz M., Acker T., Herold-Mende C., Kessler T., Wick W., Capper D., Wesseling P., Sahm F., von Deimling A., Hartmann C., Reuss D.E. Oligosarcomas, *IDH*-mutant are distinct and aggressive. *Acta Neuropathol.* 2022;143(2):263–81. doi: 10.1007/s00401-021-02395-z. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34967922; PMCID: PMC8742817.
18. Sievers P., Sill M., Schrimpf D., Friedel D., Sturm D., Gardberg M., Kurian K.M., Krskova L., Vicha A., Schaller T., Hagel C., Abdullaev Z., Aldape K., Jacques T.S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., von Deimling A., Jones D.T.W., Sahm F. Epigenetic profiling reveals a subset of pediatric-type glioneuronal tumors characterized by oncogenic gene fusions involving several targetable kinases. *Acta Neuropathol.* 2022;144(5):1049–52. doi: 10.1007/s00401-022-02492-7. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36070143; PMCID: PMC9547789.
19. Lebrun L., Allard-Demoustiez S., Gilis N., van Campenhout C., Rodesch M., Roman C., Calò P., Lolli V., David P., Fricx C., De Witte O., Escande F., Muraige C.A., Salmon I. Clinicopathological and molecular characterization of a case classified by DNA methylation profiling as "CNS embryonal tumor with *BRD4-LEUTX* fusion". *Acta Neuropathol Commun.* 2023;11(1):46. doi: 10.1186/s40478-023-01549-2. PMID: 36934287; PMCID: PMC10024856.
20. Sievers P., Sill M., Schrimpf D., Abdullaev Z., Donson A.M., Lake J.A., Friedel D., Scheie D., Tynnenen O., Rauramaa T., Vepsäläinen K.L., Samuel D., Chapman R., Grundy R.G., Pajtl K.W., Tauziède-Espariat A., Métais A., Varlet P., Snuderl M., Jacques T.S., Aldape K., Reuss D.E., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., von Deimling A., Sahm F., Jones D.T.W. Pediatric-type high-grade neuroepithelial tumors with *CIC* gene fusion share a common DNA methylation signature. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7(1):30. doi: 10.1038/s41698-023-00372-1. PMID: 36964296; PMCID: PMC10039012.
21. Bogumil H., Sill M., Schrimpf D., Ismer B., Blume C., Rahmanzade R., Hinz F., Cherkezov A., Banan R., Friedel D., Reuss D.E., Selt F., Ecker J., Milde T., Pajtl K.W., Schittenhelm J., Hench J., Frank S., Boldt H.B., Kristensen B.W., Scheie D., Melchior L.C., Olesen V., Sehested A., Boué D.R., Abdullaev Z., Satgunaseelan L., Kurth I., Seidlitz A., White C.L., Ng H.K., Shi Z.F., Haberler C., Deckert M., Timmer M., Goldbrunner R., Tauziède-Espariat A., Varlet P., Brandner S., Alexandrescu S., Snuderl M., Aldape K., Korshunov A., Witt O., Herold-Mende C., Unterberg A., Wick W., Pfister S.M., von Deimling A., Jones D.T.W., Sahm F., Sievers P. Glioneuronal tumor with *ATRX* alteration, kinase fusion and anaplastic features (*GTAKA*): a molecularly distinct brain tumor type with recurrent *NTRK* gene fusions. *Acta Neuropathol.* 2023;145(5):667–80. doi: 10.1007/s00401-023-02558-0. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36933012; PMCID: PMC10119244.
22. Bouffet E., Hansford J.R., Garrè M.L., Hara J., Plant-Fox A., Aerts I., Locatelli F., van der Lugt J., Papusha L., Sahm F., Tabori U., Cohen K.J., Packer R.J., Witt O., Sandalic L., Bento Pereira da Silva A., Russo M., Hargrave D.R. Dabrafenib plus Trametinib in pediatric glioma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1108–20. doi: 10.1056/NEJMoa2303815. PMID: 37733309.
23. Hargrave D.R., Bouffet E., Tabori U., Broniscer A., Cohen K.J., Hansford J.R., Geoerger B., Hingorani P., Dunkel I.J., Russo M.W., Tseng L., Dasgupta K., Casal E., Whitlock J.A., Kieran M.W. Efficacy and safety of dabrafenib in pediatric patients with *BRAF* V600 mutation-positive relapsed or refractory low-grade glioma: results from a phase I/IIa study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(24):7303–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177. PMID: 31811016.
24. Bouffet E., Geoerger B., Moertel C., Whitlock J.A., Aerts I., Hargrave D., Osterloh L., Tan E., Choi J., Russo M., Fox E. Efficacy and safety of trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib in pediatric *BRAF* V600-mutant low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):664–74. doi: 10.1200/JCO.22.01000. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36375115; PMCID: PMC9870224.
25. Selt F., van Tilburg C.M., Bison B., Sievers P., Harting I., Ecker J., Pajtl K.W., Sahm F., Bahr A., Simon M., Jones D.T.W., Well L., Mautner V.F., Capper D., Hernáiz Driever P., Gnekow A., Pfister S.M., Witt O., Milde T. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol.* 2020;149(3):499–510. doi: 10.1007/s11060-020-03640-3. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026636; PMCID: PMC7609413.
26. Manoharan N., Choi J., Chordas C., Zimmerman M.A., Scully J., Clymer J., Filbin M., Ullrich N.J., Bandopadhyay P., Chi S.N., Yeo K.K. Trametinib for the treatment of recurrent/progressive pediatric low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2020;149(2):253–62. doi: 10.1007/s11060-020-03592-8. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780261.
27. Paul M.R., Pehlivan K.C., Milburn M., Yeh-Nayre L., Elster J., Crawford J.R. Trametinib-based treatment of pediatric CNS tumors: a single institutional experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(8):e730–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000001819. PMID: 32398601.
28. Kondyli M., Larouche V., Saint-Martin C., Ellezam B., Pouliot L., Sinnett D., Legault G., Crevier L., Weil A., Farmer J.P., Jabado N., Perreault S. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2018;140(2):435–44. doi: 10.1007/s11060-018-2971-9. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30097824.
29. Di Nunno V., Gatto L., Tosoni A., Bartolini S., Franceschi E. Implications of *BRAF* V600E mutation in gliomas: molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol.* 2023;12:1067252. doi: 10.3389/fonc.2022.1067252. PMID: 36686797; PMCID: PMC9846085.
30. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Banerjee A., Packer R.J., Kilburn L.B., Goldman S., Pollack I.F., Qaddoumi I., Jakacki R.I., Fisher P.G., Dhall G., Baxter P., Kreissman S.G., Stewart C.F., Jones D.T.W., Pfister S.M., Vezina G., Stern J.S., Panigrahy A., Patay Z., Tamrazi B., Jones J.Y., Haque S.S., Enterline D.S., Cha S., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel I.J., Fouladi M. Selumetinib in paediatric patients with *BRAF*-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1011–22. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3. Epub 2019 May 28. PMID: 31151904; PMCID: PMC6628202.
31. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., Campagne O., Banerjee A., Gururangan S., Kilburn L.B., Goldman S., Qaddoumi I., Baxter P., Vezina G., Bregman C., Patay Z., Jones J.Y., Stewart C.F., Fisher M.J., Doyle L.A., Smith M., Dunkel I.J., Fouladi M. A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* 2021;23(10):1777–88. doi: 10.1093/neuonc/noab047. PMID: 33631016; PMCID: PMC8485450.
32. van Tilburg C.M., Kilburn L.B., Perreault S., Schmidt R., Azizi A.A., Cruz-Martínez O., Zápotocký M., Scheinemann K., Meeteren A.Y.N.S., Sehested A., Opocher E., Driever P.H., Avula S., Ziegler D.S., Capper D., Koch A., Sahm F., Qiu J., Tsao L.P., Blackman S.C., Manley P., Milde T., Witt R., Jones D.T.W., Hargrave D., Witt O. LOGGIC/FIREFLY-2: a phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating *RAF* alteration. *BMC Cancer.* 2024;24(1):147. doi: 10.1186/s12885-024-11820-x. PMID: 38291372; PMCID: PMC10826080.
33. Armstrong A.E., Belzberg A.J., Hirbe A.C., Wang Z.J. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* 2023;23(1):553. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y. PMID: 37328781; PMCID: PMC10273716.
34. Gibson E.G., Campagne O., Selvo N.S., Gajjar A., Stewart C.F. Population pharmacokinetic analysis of crizotinib in children with progressive/recurrent high-grade and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(6):1009–20. doi: 10.1007/s00280-021-04357-4. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586478; PMCID: PMC8561710.

35. Stepien N., Mayr L., Schmoock M.T., Raimann A., Dorfer C., Peyrl A., Azizi A.A., Schramm K., Haberler C., Gojo J. Feasibility and antitumour activity of the FGFR inhibitor erdafitinib in three paediatric CNS tumour patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(3):e30836. doi: 10.1002/pbc.30836. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38177074.
36. Doz F., van Tilburg C.M., Georger B., Højgaard M., Øra I., Boni V., Capra M., Chisholm J., Chung H.C., DuBois S.G., Gallego-Melcon S., Gerber N.U., Goto H., Grilley-Olson J.E., Hansford J.R., Hong D.S., Italiano A., Kang H.J., Nysom K., Thorwarth A., Stefanowicz J., Tahara M., Ziegler D.S., Gavrilovic I.T., Norenberg R., Dima L., De La Cuesta E., Laetsch T.W., Drilon A., Perreault S. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol*. 2022;24(6):997–1007. doi: 10.1093/neuonc/noab274. PMID: 34850167; PMCID: PMC9159442.
37. Simoneau J., Robertson P., Muraszko K., Maher C.O., Garton H., Calvert R., Koschmann C., Upadhyaya S.A., Mody R., Brown N., Kumar-Sinha C., Parmar H., Camelo-Piragua S., Franson A.T. Long-term tumor stability after first-line treatment with larotrectinib in an infant with *NTRK2* fusion-positive high-grade glioma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(7):e247045. doi: 10.6004/jncn.2024.7045. PMID: 39236755.
38. Cella E., Bosio A., Persico P., Caccese M., Padovan M., Losurdo A., Maccari M., Cerretti G., Ius T., Minniti G., Idhah A., Sanai N., Weller M., Preusser M., Simonelli M., Lombardi G. PARP inhibitors in gliomas: mechanisms of action, current trends and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2024;131:102850. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102850. Epub 2024 Nov 5. Erratum in: *Cancer Treat Rev*. 2025;132:102866. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102866. PMID: 39531943.
39. 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):249–61. doi: 10.1002/path.5457. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32391583.
40. Ekhtor C., Rak R., Tadipatri R., Fonkem E., Grewal J. A single-center experience of dopamine antagonist ONC201 for recurrent histone H3 lysine 27-to-methionine (H3K27M)-mutant glioblastoma in adults. *Cureus*. 2022;14(8):e28175. doi: 10.7759/cureus.28175. PMID: 36148206; PMCID: PMC9482800.
41. FDA approves first IDH-targeted glioma drug. *Nat Biotechnol*. 2024;42:1325. doi: 10.1038/s41587-024-02408-8.
42. Tzaridis T., Wechsler-Reya R.J. Just a spoonful of metformin helps the medicine go down. *J Clin Invest*. 2024;134(6):e179144. doi: 10.1172/JCI179144. PMID: 38488006; PMCID: PMC10940077.
43. Luger A.L., König S., Samp P.F., Urban H., Divé I., Burger M.C., Voss M., Franz K., Fokas E., Filipinski K., Demes M.C., Stenzinger A., Sahm F., Reuss D.E., Harter P.N., Wagner S., Hattungen E., Wichert J., Lapa C., Fröhling S., Steinbach J.P., Ronellenfitsch M.W. Molecular matched targeted therapies for primary brain tumors – a single center retrospective analysis. *J Neurooncol*. 2022;159(2):243–59. doi: 10.1007/s11060-022-04049-w. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35864412; PMCID: PMC9424147.

Статья поступила в редакцию: 16.07.2025. Принята в печать: 16.09.2025.

Article was received by the editorial staff: 16.07.2025. Accepted for publication: 16.09.2025.