

Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2

Э.В. Кумирова¹⁻³, С.С. Озеров¹, М.В. Рыжова⁴, Д.М. Коновалов⁵, А.П. Шехтман⁵, В.В. Емцова¹, Ю.В. Вязова⁵, М.М. Андрианов⁵, Е.В. Аббасова¹, А.А. Гвоздев⁵, Ш.У. Кадыров⁴, А.Л. Карманов⁶, Ю.В. Кушель⁴, А.В. Нечеснюк⁵, О.И. Пушкарев⁷, А.П. Шапочник^{8,9}, А.В. Штукерт¹⁰, М.Б. Белогурова¹¹, О.И. Щербенко², А.Г. Румянцев⁵

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

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

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

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁶ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми; Россия, 167981, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Ленина, 73;

⁷БУЗ РА «Республиканская детская больница»; Россия, 649002, Республика Алтай, Горно-Алтайск, Коммунистический просп., 124;

⁸ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;

⁹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

¹¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Введение. Развитие технологий молекулярно-генетического типирования опухолей центральной нервной системы (ЦНС) значительно повысило специфичность традиционных гистологических и иммуногистохимических методов исследования. В результате появились совершенно новые варианты опухолей, а также улучшились результаты лечения новообразований, имеющих долговременный благоприятный прогноз. Благодаря новым биомаркерам среди морфологически схожих мелкоклочных эмбриональных опухолей ЦНС были идентифицированы чрезвычайно редкие опухоли: ETMR (эмбриональная опухоль с многорядными розетками C19MC), CNS NB-FOXR2 (ЦНС нейробластома (НБ) с активацией FOXR2), CNS EFT-CIC (опухоль семейства саркомы Юинга ЦНС с CIC-альтерацией), CNS HGNET-MN1 (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией MN1), CNS HGNET-BCOR (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией BCOR).

Целью нашего исследования явилась оценка исторических предпосылок появления новой редкой нозологической формы «ЦНС НБ с активацией FOXR2», а также представление собственных результатов диагностики и лечения детей с данной опухолью.

Материалы и методы. Изучены результаты диагностики и лечения 7 пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2. Идентификация опухоли проводилась с помощью новой методики ДНК-метилирования по профилям опухолей ЦНС с помощью классификатора опухолей головного мозга Гейдельберга, Германия (www.molecularneuropathology.org), которая недавно стала доступна и в России.

Результаты и обсуждение. На основе обзора международного опыта представлены эволюция появления в классификации опухолей ЦНС, а также клинические и молекулярные особенности ЦНС НБ с активацией FOXR2. Приведены собственные результаты диагностики и лечения 7 пациентов с редкой опухолью ЦНС НБ с активацией FOXR2.

Заключение. Предложены биомаркеры для дифференциальной диагностики мелкоклочных опухолей ЦНС у детей, подобных примитивным нейроэктодермальным опухолям. Благодаря их молекулярной идентификации у детей стало понятно, что такие пациенты при условии адекватного выполнения лечебного протокола имеют вполне удовлетворительные долговременные результаты выживаемости.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, нейробластома с активацией FOXR2, ДНК-метилирование, дети

Для цитирования: Кумирова Э.В., Озеров С.С., Рыжова М.В., Коновалов Д.М., Шехтман А.П., Емцова В.В., Вязова Ю.В., Андрианов М.М., Аббасова Е.В., Гвоздев А.А., Кадыров Ш.У., Карманов А.Л., Кушель Ю.В., Нечеснюк А.В., Пушкарев О.И., Шапочник А.П., Штукерт А.В., Белогурова М.Б., Щербенко О.И., Румянцев А.Г. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):11–21.

Информация об авторах

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, главный ведущий сотрудник РНЦПР, научный консультант НИИ ДООиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
 С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург Морозовской ДГКБ, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
 М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
 Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 А.П. Шехтман: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ektozz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5461-7442>
 В.В. Емцова: врач-детский онколог Центра амбулаторной онкологической помощи Морозовской ДГКБ, e-mail: pobeda82-82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5494-3803>
 Ю.В. Вязова: младший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yulia-vyazova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7246-8436>
 М.М. Андрианов: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mikhael.andrianov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9594-3930>
 Е.В. Аббасова: к.м.н., врач-детский онколог Морозовской ДГКБ, e-mail: elena.abbasova.11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9982-6299>
 А.А. Гвоздев: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.gvozdev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>
 Ш.У. Кадыров: к.м.н., врач-нейрохирург НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>
 А.Л. Карманов: врач-детский онколог РДКБ, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Республики Коми, e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>
 Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: kuszal@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>
 А.В. Нечеснюк: к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
 О.И. Пушкарев: заведующий детским хирургическим отделением РДБ, e-mail: swimsurgeon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4206-2512>
 А.П. Шапочник: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ОрГМУ, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>
 А.В. Штукерт: врач-детский онколог НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, e-mail: shtukert@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8894-7500>
 М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152
 О.И. Щербенко: д.м.н., профессор, заведующий научно-организационным отделом РНЦПР, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>
 А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Вклад авторов

Э.В. Кумирова: концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, составление резюме
 Э.В. Кумирова, Д.М. Коновалов, А.П. Шехтман, В.В. Емцова, Ю.В. Вязова, М.М. Андрианов, Е.В. Аббасова, А.А. Гвоздев, Ш.У. Кадыров, А.Л. Карманов, Ю.В. Кушель, А.В. Нечеснюк, О.И. Пушкарев, А.П. Шапочник, А.В. Штукерт: сбор и обработка данных
 Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, М.В. Рыжова, М.Б. Белогурова, О.И. Щербенко, А.Г. Румянцев: литературное и научное редактирование статьи

Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with FOXR2-activation

E.V. Kumirova¹⁻³, S.S. Ozerov¹, M.V. Ryzhova⁴, D.M. Kononov⁵, A.P. Shekhtman⁵, V.V. Emtsova¹, Yu.V. Vyazova⁵, M.M. Andrianov⁵, E.V. Abbasova¹, A.A. Gvozdev⁵, Sh.U. Kadyrov⁴, A.L. Karmanov⁶, Yu.V. Kushel⁴, A.V. Nechesnyuk⁵, O.I. Pushkarev⁷, A.P. Shapochnik^{8,9}, A.V. Shukert¹⁰, M.B. Belogurova¹¹, O.I. Shcherbenko², A.G. Rumyantsev⁵

¹Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁶Republican Children's Clinical Hospital; 73 Lenina St., Syktyvkar, Republic of Komi, 167981, Russia; ⁷Republican Children's Clinical Hospital; 124 Kommunisticheskij Pros., Gorno-Altai, Republic of Altai, 649002, Russia; ⁸Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital; 11 Prosp. Gagarina, Orenburg, 460021, Russia; ⁹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; ¹⁰E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia; ¹¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Introduction. The development of technologies for molecular genetic typing of tumors of the central nervous system (CNS) has significantly increased the specificity of traditional histological and immunohistochemical research methods. As a result, completely new variants of tumors have appeared, as well as improved results of treatment of tumors with a long-term favorable prognosis. Thanks to new biomarkers, among morphologically similar small-cell embryonic CNS tumors, extremely rare tumors have been identified: ETMR (embryonic tumor with multiple rosettes C19MC), CNS NB-FOXR2 (CNS neuroblastoma (NB) with FOXR2-activation), CNS EFT-CIC (tumor of the CNS sarcoma family of sarcoma alteration), CNS HGNET-MN1 (neuroepithelial tumor of the CNS of high grade with MN1 alteration), CNS HGNET-BCOR (neuroepithelial tumor of the CNS of high grade with BCOR alteration).

The aim of the study was to assess the historical prerequisites for the emergence of a new rare nosological form "CNS NB with FOXR2-activation", as well as presentation of own results of diagnostics and treatment of children with this tumor.

Materials and methods. The results of diagnosis and treatment of 7 patients with CNS NB with FOXR2-activation were studied. Tumor identification was carried out using a new DNA methylation technique for CNS tumor profiles using the Heidelberg (Germany) brain tumor classifier (www.moleculareuropathology.org), which has recently become available in Russia.

Results and discussion. Based on a review of international experience, the evolution of the appearance in the classification of CNS tumors, as well as the clinical and molecular features of CNS neuroblastoma with FOXR2-activation are presented. The authors present their own results of diagnostics and treatment of 7 patients with a rare tumor CNS neuroblastoma with FOXR2-activation.

Conclusion. Biomarkers have been proposed for the differential diagnosis of small-cell PNET-like tumors of the CNS in children. Due to the molecular identification of this tumor in children, it became clear that such patients, provided that the treatment protocol is adequately followed, have quite satisfactory long-term survival results.

Key words: tumors of the central nervous system, neuroblastoma with FOXR2-activation, DNA methylation, children

For citation: Kumirova E.V., Ozerov S.S., Ryzhova M.V., Konovalov D.M., Shekhtman A.P., Emtsova V.V., Vyazova Yu.V., Andrianov M.M., Abbasova E.V., Gvozdev A.A., Kadyrov Sh.U., Karmanov A.L., Kushel Yu.V., Nechesnyuk A.V., Pushkarev O.I., Shapochnik A.P., Shtukert A.V., Belogurova M.B., Shcherbenko O.I., Rumyantsev A.G. Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with FOXR2-activation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):11–21.

Information about the authors

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Chief Lead Officer Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

A.P. Shekhtman: Pathologist Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ektozz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5461-7442>

V.V. Emtsova: Pediatric Oncologist at the Center for Outpatient Cancer Care Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: pobeda82-82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5494-3803>

Yu.V. Vyazova: Junior Researcher at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yulia-vyazova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7246-8436>

M.M. Andrianov: Roentgenologist Radiological Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mikheil.andrianov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9594-3930>

E.V. Abbasova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: elena.abbasova.11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9982-6299>

A.A. Gvozdev: Roentgenologist Radiological Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.gvozdev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0521-9277>

Sh.U. Kadyrov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

A.L. Karmanov: Pediatric Oncologist Republican Children's Clinical Hospital, Chief Freelance Pediatric Oncologist of the Ministry of Health of the Republic of Komi, e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>

A.V. Nechesnyuk: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiation Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: al.nechesnyuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

O.I. Pushkarev: Head of the Children's Surgical Department, Republican Children's Hospital, e-mail: swimsurgeon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4206-2512>

A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of the Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

A.V. Shtukert: Pediatric Oncologist E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: shtukert@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8894-7500>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

O.I. Sherbenko: Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific and Organizational Department at Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Authors' contribution

E.V. Kumirova: concept and design of the study, writing the text of the article, composing a resume

E.V. Kumirova, D.M. Konovalov, A.P. Shekhtman, V.V. Yemtsova, Yu.V. Vyazova, M.M. Andrianov, E.V. Abbasova, A.A. Gvozdev, Sh.U. Kadyrov, A.L. Karmanov, Yu.V. Kushel, A.V. Nechesnyuk, O.I. Pushkarev, A.P. Shapochnik, A.V. Stuckert: data collection and processing

E.V. Kumirova, S.S. Ozerov, M.V. Ryzhova, M.B. Belogurova, O.I. Shcherbenko, A.G. Rumyantsev: scientific and literary edition of the article

Благодарность. Коллектив авторов выражает искреннюю признательность профессору Андрею Коршунову (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany), а также Благотворительному Фонду Константина Хабенского и лично Елизавете Богомоловой.

Thanks. The team of authors expresses their sincere gratitude to Professor Andrey Korshunov (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany), as well as to the Konstantin Khabensky Charitable Foundation and personally to Elizaveta Bogomolova.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного бюджетного финансирования. / **Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

Введение

На протяжении почти столетия классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) основывалась на концепциях опухолевого гистогенеза в соответствии с их микроскопическим сходством с предполагаемыми клетками происхождения и состояниями дифференцировки в процессе развития опухоли. Однако со временем такие диагностические критерии показали свою низкую специфичность. Развитие технологий молекулярно-генетического типирования опухолей за последние десятилетия значительно изменилось, и была структурирована классификация опухолей ЦНС. Появились совершенно новые гистомолекулярные варианты и подварианты опухолей, идентифицируемые только с помощью современных молекулярно-генетических технологий, в частности ДНК-метилирования. Классификация 2016 г. нарушила эту почти вековую традицию и включила подтвержденные молекулярные параметры в классификацию, например, диффузных глиом. Такая же закономерность прослеживается практически во всех крупных гистологических группах опухолей, в том числе и в группе эмбриональных опухолей ЦНС, которые считаются 2-й по частоте нозологией у детей с опухолями ЦНС после доброкачественных глиом и составляют 15,7 % всех опухолей ЦНС [1, 2]. Среди них в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. чаще встречаются медуллобластомы (МБ), реже такие опухоли, как эмбриональная опухоль с многоядными розетками С19МС (embryonal tumor with multilayered rosetts, ETMR), медуллоэпителиома, ЦНС нейробластома (НБ), ЦНС ганглионейробластома, ЦНС эмбриональная опухоль, ЦНС эмбриональная опухоль с рабдоидными особенностями. По данным последних публикаций, редкие эмбриональные опухоли ЦНС, ранее называвшиеся примитивными нейроэктодермальными опухолями центральной нервной системы (ПНЭО-ЦНС, в англоязычной литературе CNS-PNET), составляют 0,7 % всех нейроэпителиальных новообразований ЦНС и 3,4 % всех опухолей ЦНС у детей и преимущественно встречаются у детей и подростков [3–5].

Цель настоящего исследования – оценить исторические предпосылки и закономерность появления новой редкой нозологической формы ЦНС НБ с активацией FOXR2 в детской клинической нейроонкологической практике, а также представить собственные результаты исследования.

Материалы и методы исследования

Проведен подробный анализ исторически сложившейся ситуации появления новой гистомолекулярной формы редкой эмбриональной опухоли ЦНС у детей «ЦНС НБ с активацией FOXR2». Представлены акту-

альные алгоритмы обследования таких пациентов, выполняющиеся в международной нейроонкологической практике, а также предварительные результаты лечения. Приведены собственные результаты диагностики и лечения 7 детей с ЦНС НБ с активацией FOXR2, которые свидетельствуют о подтверждении данных международных исследований о высокой потребности выполнения современных высокотехнологических исследований ДНК-метилирования для идентификации данной опухоли в целях проведения максимально адекватного лечения, которое приводит к получению вполне удовлетворительных долгосрочных результатов выживаемости пациентов. Больные были оперированы, проходили диагностику и лечение в различных медицинских центрах России, занимающихся лечением опухолей ЦНС у детей, постоянно консультировались и наблюдались всеми участниками авторского коллектива в зависимости от региона проживания. Молекулярная принадлежность опухолей к новой нозологической группе «ЦНС НБ с активацией FOXR2» была идентифицирована ретроспективно при оценке профилей метилирования ДНК в зарубежной референс-лаборатории German Cancer Research Center, Германия (руководитель отдела нейропатологии Института патологии – профессор А. von Deimling), где геномную ДНК выделяли из фиксированной формалином, залитой парафином ткани опухоли (FFPE) в соответствии со стандартными процедурами и использовали для профилирования метилирования ДНК. Были использованы профили метилирования ДНК на платформах Infinium HumanMethylation450 BeadChip или Infinium MethylationEPIC Kit (Illumina, США). Результаты метилирования были классифицированы по версии 11b4 классификатора опухолей головного мозга Гейдельберга (www.molecularneuropathology.org).

Результаты и обсуждение

Эволюция классификации редких эмбриональных опухолей претерпела значительные изменения (рис. 1). Впервые термин ПНЭО-ЦНС был предложен в 1983 г. американским патоморфологом Lucy Rorke [6, 7]. Была высказана гипотеза, что эти опухоли имеют одинаковое клеточное происхождение и биологию, но отличаются тем, что располагаются в разных структурах ЦНС. К ним отнесли как МБ, так и пинеобластома. С 1990 г. опухоли выше намета мозжечка стали относить к супратенториальным ПНЭО, что отличало их от МБ, которые располагались исключительно ниже намета мозжечка. С 2007 г. считалось, что ПНЭО-ЦНС – это группа примитивных нейроэктодермальных опухолей любой локализации в ЦНС [7]. С 2016 г. термин ПНЭО-ЦНС был вообще исключен из классификации ВОЗ и заменен на термин «эмбриональные опухоли ЦНС» [2, 8]. Это также произошло

благодаря внедрению новой технологии исследования опухолей на молекулярном уровне – метилирование ДНК, с помощью которой было показано, что в группу ПНЭО-ЦНС часто непреднамеренно включались другие самые разнообразные опухоли с разными биологией и прогнозами [9, 10]. После получения результатов анализа метилирования ДНК и использования классификатора опухолей ЦНС Гейдельберга эти опухоли были переклассифицированы в другие уже известные (глиомы высокой и низкой степени злокачественности, атипическая тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО), МБ, пинеобластомы, RELA-эпендимома и др.) и совершенно новые (такие как CNS NB-FOXR2 (ЦНС НБ с активацией FOXR2), CNS EFT-CIC (опухоль семейства саркомы Юинга ЦНС с CIC-альтерацией), CNS HGNET-MN1 (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией MN1), CNS HGNET-BCOR (нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией BCOR) [8]. Таким образом, с помощью данной технологии были выделены 4 совершенно новых отдельных молекулярных объекта со специфическими профилями метилирования ДНК и характерными генетическими изменениями.

Еще одной новинкой в пересмотре классификации опухолей ЦНС ВОЗ в 2016 г. стало введение термина ETMR (C19MC – эмбриональная опухоль с многоядными розетками) в качестве объединяющего и специфического диагноза для опухолей с такими гистологическими проявлениями, как эпендимобластома, эмбриональная опухоль с обилием

нейропилия и истинными розетками (ETANTR), а также медуллоэпителиома [2]. Амплификация кластера микроРНК на хромосоме 19 (C19MC) явилась специфическим молекулярным признаком этой опухоли, присутствующим примерно в 90 % случаев ETMR, в то время как случаи без амплификации C19MC часто содержали двухаллельные мутации DICER1.

В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. ЦНС НБ – злокачественная эмбриональная опухоль ЦНС, располагающаяся супратенториально (рис. 2), характеризующаяся малодифференцированными нейроэпителиальными клетками, группами нейроцитарных клеток и вариабельной стромой, богатой нейропилем (рис. 3) [2]. Чрезвычайно редкая, похожая на некоторые периферические НБ. Зоны нейроцитарной дифференцировки обнаруживаются среди слоев плотно упакованных примитивных эмбриональных клеток. Дифференциация нейроцитов проявляется в том, что клетки с немного более крупными ядрами и различной цитоплазмой располагаются против слабо фибриллярного матрикса с более низкой плотностью, чем эмбриональные клетки. Архитектурные особенности включают розетки Гомера Райта, палисадные паттерны клеток и участки некроза с зернистой кальцификацией. В исключительных случаях может присутствовать шванновская строма. Иммунофенотип ЦНС НБ описывается следующим образом: эмбриональные клетки могут быть иммунонегативными по отношению к нейральным маркерам, таким как синаптофизин или GFAP, но некоторые могут показывать слабую экспрессию синаптофизина. Очень редко экспрессия GFAP обнаруживается в нескольких опухолевых



Lucy Rorke
Children's Hospital of
Philadelphia
USA

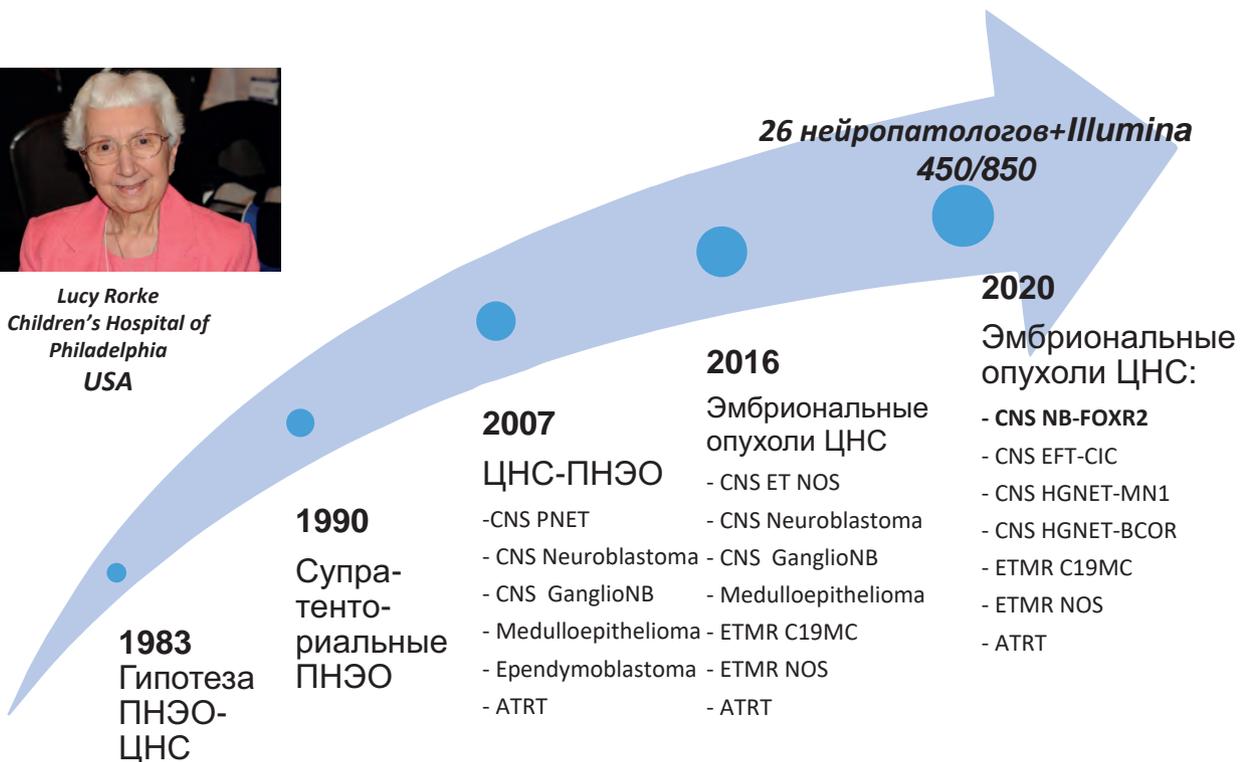


Рис. 1. Эволюция классификации редких эмбриональных опухолей ЦНС
Fig. 1. Evolution of the classification of rare embryonic tumors of the CNS

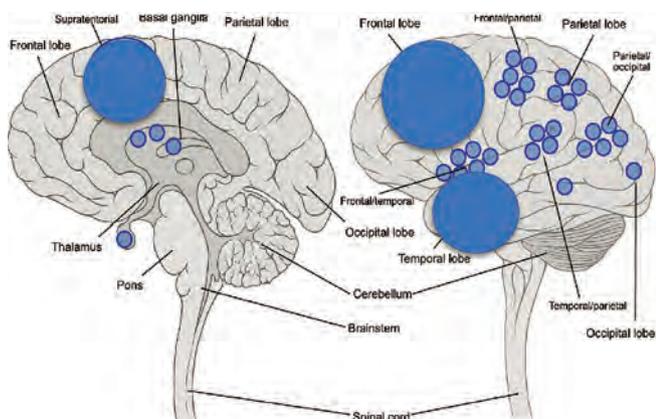


Рис. 2. Локализация ЦНС НБ строго супратенториальная

Fig. 2. Localization of the CNS of NB is strictly supratentorial

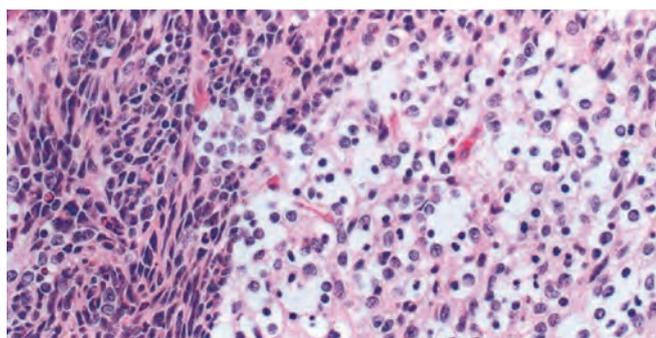


Рис. 3. ЦНС НБ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$. Резкий переход от недифференцированных эмбриональных клеток (слева) к клеткам с вариательной нейроцитарной дифференцировкой и светлой цитоплазмой

Fig. 3. CNS NB. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 300$. Abrupt transition from undifferentiated embryonal cells (on the left) to cells with variable neurocytic differentiation and cytoplasmic clearing

клетках, но GFAP-положительные клетки обычно являются реактивными астроцитами. Группы нейроцитарных клеток экспрессируют синаптофизин или NeuN. Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 в эмбриональных клетках обычно высокий.

Известно о создании cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) Консорциума по информированию молекулярных и практических подходов к таксономии опухолей ЦНС, состоящего из 26 международных экспертов-невропатологов, которыми в 2020 г. были предложены клинико-морфо-молекулярные характеристики опухолей ЦНС, в том числе и ЦНС НБ с активацией FOXR2 [11]. В соответствии с предлагаемыми данными, ЦНС НБ с активацией FOXR2 – это эмбриональная опухоль с нейробластическими и/или нейроцитарными клетками, с вариательной встречаемостью ганглиозных клеток и богатой нейропилем стромы. Часто встречаются добавка хромосомы 1q и активация фактора транскрипции FOXR2 посредством различных структурных перестроек. Обычно проявляется у детей в виде четко отграниченного образования головного мозга. В большинстве опухолей выявляется сверхэкспрессия FOXR2 и NKX2-1. Опухоли коэкспрессируют OLIG2 и синаптофизин, но не обладают иммунореактивностью в отношении GFAP или виментина в большинстве клеток. Активация

FOXR2 представляет собой наиболее частое генетическое изменение в опухолях, гистопатологически классифицированных как НБ ЦНС. Однако могут возникать НБ ЦНС с альтернативными генетическими событиями (например, НБ ЦНС с усилением MYC), и они могут быть обозначены как НБ ЦНС, NOS (not otherwise specified – не указано иное). Частота изменений FOXR2 при ганглионейробластоме ЦНС еще не определена. Для терапевтических целей важно отличать активированные с FOXR2 ЦНС НБ от злокачественных глиом, анапластической ганглиоглиомы и экстравентрикулярной нейроцитомы. На сегодняшний день Консорциум опубликовал 7 позиционных документов, при этом первое обновление было посвящено разъяснению использования терминов NOS и NEC (not elsewhere classified – не классифицировано в других рубриках) [12]. Обозначение NOS следует применять, когда диагнозы не имеют необходимой диагностической (например, молекулярной) информации для более конкретной классификации. Квалификатор NEC может применяться, когда есть несоответствие между гистологическими характеристиками и молекулярными результатами. В качестве альтернативы NEC можно использовать, когда диагностические тесты показывают результаты исключающие и соответствующие актуальной классификации ВОЗ и, следовательно, предполагающие новый/появляющийся тип опухоли. Согласно нынешнему определению, использование диагноза ЦНС-эмбриональная опухоль, не определенное иначе (CNS-ET NOS), должно быть зарезервировано для опухолей, морфология которых соответствует эмбриональным опухолям ЦНС, в то время как дополнительные иммуногистохимические (ИГХ) или молекулярные характеристики, которые определяют другие более конкретные диагнозы, отсутствуют [2].

Несмотря на то, что актуальный стандарт идентификации ЦНС НБ с активацией FOXR2 основан на молекулярном анализе, в качестве новых ИГХ-маркеров, позволяющих безопасно отличить ЦНС НБ от других морфологически схожих полушарных опухолей, имеющих PNET-подобный вид под микроскопом, были предложены маркеры SOX10 и ANKRD55 [3]. Анализ онтологии генов показал, что сигнатуры транскриптома ЦНС НБ с активацией FOXR2 были связаны с метаболизмом нейронов, синаптической передачей и нейроэндокринной секрецией, что подтверждает их нейрональную природу. Маркер SOX10 кодирует фактор транскрипции, необходимый для развития нервного гребня, периферической нервной системы и меланоцитов [13]. Экспрессия SOX10 обнаруживается в меланомах, эпителиальных новообразованиях, астроцитомах и олигодендроглиомах [14–16]. ANKRD55 кодирует белок домена 55 анкириновых повторов и экспрессируется в нейронах головного и спинного мозга, что предполагает его возможную роль в патогенезе рассеянного склероза [17]. Экспрессия SOX10 может быть положительной у пациентов с глиобластомой, а ANKRD55 – у больных с ETMR, но с меньшей интенсивностью. Однако сочетание

выраженной иммунопозитивности для обоих, SOX10 и ANKRD55, оказалось очень специфичным для ЦНС НБ с активацией FOXR2. Из-за редкости данного вида ЦНС НБ необходимо подтверждение предложенного диагностического алгоритма ИГХ-исследования в проспективных сериях пациентов [3].

Тенденции усиления роли молекулярной верификации опухолей ЦНС сохраняются и в последней классификации 2021 г., в том числе в отношении редких эмбриональных опухолей ЦНС (табл. 1) [18].

Таблица 1. Структурирование классификации эмбриональных опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021)

Table 1. Structuring of the classification of embryonic tumors of the CNS (WHO, 2021)

Годы Years		
2007	2016	2021
АТРО <i>Atypical teratoid/ rhabdoid tumour</i>	АТРО <i>Atypical teratoid/ rhabdoid tumour</i>	АТРО <i>Atypical teratoid/ rhabdoid tumour</i>
ЦНС НБ <i>CNS NB</i>	ЦНС НБ <i>CNS NB</i>	ЦНС НБ с активацией FOXR2 <i>CNS NB FOXR2 activated</i>
Эпендимобластома <i>Ependymoblastoma</i>	С19МС/ЕТМР, NOS	ЕТМР
ПНЭО-ЦНС <i>CNS Primitive neuroectodermal tumour (CNS PNET)</i>	Эмбриональная опу- холь ЦНС, NOS/с рабдоидными харак- теристиками <i>CNS embryonal tumour, NOS/ with rhabdoid characteristics</i>	Эмбриональная опухоль ЦНС <i>CNS embryonal tumour</i>
Ганглионейробластома ЦНС <i>ganglioneuroblastoma CNS</i>	Ганглионейробластома ЦНС <i>ganglioneuroblastoma CNS</i>	Нейроэпителиаль- ная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с альтерацией BCOR <i>High-grade CNS neuroepithelial tumor with BCOR alteration</i>
Медуллоэпителиома <i>Medulloepithelioma</i>	Медуллоэпителиома <i>Medulloepithelioma</i>	ЕТМР
—	—	Крибриформная нейроэпителиальная опухоль <i>Cribiform neuroepithelial tumour</i>

Исторически сложилось так, что больных с ПНЭО-ЦНС/эмбриональными опухолями ЦНС (NOS) в основном лечили по аналогии с пациентами с МБ высокого риска, и несколько проспективных клинических исследований часто также включали пациентов с пинеобластомой. У детей старшего возраста использовались комбинированные режимы интенсивной химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ). Однако после выявления молекулярной гетерогенности гистологически диагностированных ПНЭО-ЦНС, ранее опубликованные данные о лечении и исходах пациентов с ПНЭО-ЦНС следует рассматривать с осторожностью. Действительно, ретроспективная молекулярная оценка опухолей из когорты пациентов с ПНЭО-ЦНС, прошедших проспективное лечение, выявила высокий уровень глиом высокой степени злокачественности с плохим прогнозом, что привело к повышению выживаемости больных с молекуляр-

но подтвержденными эмбриональными опухолями ЦНС, хотя и в этой группе все еще присутствует высокий уровень неоднородности результатов. Так стало понятно, что, например, пациенты с идентифицированной ЦНС НБ с активацией FOXR2 имеют хорошие показатели выживаемости при условии адекватного выполнения протокольного лечения [9, 10].

Европейским обществом детских онкологов в рамках рабочей группы SIOP-E проводится ретроспективное многоцентровое исследование по молекулярному референсу опухолей, которые регионально были диагностированы как ПНЭО-ЦНС. Параллельно были собраны и проанализированы клинические данные. Всего участвовало 20 национальных групп или отдельных учреждений, которые предоставили исходный материал. Данные обрабатывались анонимно или по ссылке в соответствии с первоначальным согласием пациентов и юридическими требованиями участвующих учреждений. Исследование было оценено и одобрено местным советом по этике координирующего учреждения, а также местными или национальными советами по этике участвующих групп, где это требовалось. Частично эти результаты были опубликованы ранее [9, 10]. В настоящее время идет окончательный анализ данного глобального международного исследования. Всего в нем были оценены образцы опухолей 307 пациентов с гистологически установленным диагнозом ПНЭО-ЦНС, а также проведена молекулярная переоценка с помощью методики метилирования ДНК. В рамках этого исследования, а также при рекомендации морфологов НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева образцы тканей 17 пациентов также исследовались в зарубежной референс-лаборатории German Cancer Research Center, Германия (руководитель отдела neuropathology Института патологии – профессор А. von Deimling) с помощью методики метилирования ДНК.

Среди обследованных пациентов нашей группы у 7 была идентифицирована ЦНС НБ с активацией FOXR2. В табл. 2 представлены клинико-рентгенологические характеристики, практика лечебных подходов, а также выживаемость пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2.

В нашей когорте все пациенты были старше 5 лет. Максимальный возраст на момент первичной диагностики составил 11 лет.

У всех больных опухоль локализовалась строго супратенториально в височно-лобных долях головного мозга. При локализации процесса в лобных областях опухоль занимала довольно большую площадь, распространяясь на другие супратенториальные отделы головного мозга. Опухоли височной области выглядели локализованными в пределах одной области головного мозга.

Всем пациентам было выполнено удаление опухоли. Объем резекции был радикальным (тотальным или субтотальным).

При скрининговом дообследовании (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2

Table 2. Characteristics of patients with CNS NB with FOXR2-activation

Показатель <i>Parameter</i>	№ пациента <i>Patient number</i>						
	1	2	3	4	5	6	7
Возраст, годы <i>Age, years</i>	5	5	11	5	11	6	7
Гистология <i>Hystology</i>	ЦНС НБ <i>CNS-NB</i>	ЦНС-ПНЭО <i>CNS-PNET</i>	ЦНС НБ <i>CNS-NB</i>	ЦНС-ПНЭО <i>CNS-PNET</i>	ЦНС-ПНЭО <i>CNS-PNET</i>	АЭ <i>AE</i>	ЦНС НБ <i>CNS-NB</i>
Генетика <i>Genetics</i>	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2	FOXR2
Локализация <i>Localisation</i>	Л <i>FR</i>	Л <i>FR</i>	В <i>TR</i>	Л <i>FR</i>	В <i>TR</i>	ЛТО <i>FP</i>	Л <i>FR</i>
М-стадия <i>M-stage</i>	M3	M0	M0	M0	M0	M0	M0
Объем резекции <i>Volume of resection</i>	СТ <i>SR</i>	СТ <i>SR</i>	Т <i>TR</i>	СТ <i>SR</i>	СТ <i>SR</i>	Т <i>TR</i>	Т <i>TR</i>
Объем ЛТ/дозы, Гр <i>Volume of RT/doses, Gy</i>	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 35,2 + 54	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 23,4 + 54	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 36 + 68	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 36 + 68	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 35,2 + 55	Локально <i>Local</i> 55	КСО + буст <i>CSI + boost</i> 36 + 60
Полихимиотерапия (ПХТ) <i>Polychemotherapy</i>	СКК + 4 цикла пПХТ <i>SKK + 4</i> <i>cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>	–	8 циклов пПХТ <i>8 cycles mChT</i>
Ответ <i>Response</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>	ПО <i>CR</i>
ВБП, мес <i>PFS, months</i>	28	72	20	74	36	11	47
ОВ, мес <i>OS, months</i>	28	72	20	74	36	30	47
Статус <i>Status actual</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>	Умер, ПБ <i>DODP</i>	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>

Примечание. АЭ – анапластическая эпендимома; Л – лобная область; В – височная область; ЛТО – лобно-теменная область; СТ – субтотальная резекция; Т – тотальная резекция; КСО – крианоспинальное облучение; СКК – ПХТ (элементы винкристин/циклофосфан + винкристин/метотрексат N2 + карбоплатин/этопозид); пПХТ – поддерживающая ПХТ; ПО – полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ПБ – прогрессирующая болезнь.

Note. AE – anaplastic ependymoma; FR – frontal region; TR – temporal region; FP – fronto-parietal region; SR – subtotal resection; TR – total resection; CSI – craniospinal irradiation; SKK – ChT (elements vincristine/cyclophosphamide + vincristine/methotrexate N2 + carboplatin/etoposide); MChT – maintenance chemotherapy; CR – complete response; PFS – progression free survival; OS – overall survival; DODP – died of disease progression.

мозга без/с контрастным усилением и цитология люмбального ликвора на 10–14-й дни после операции) для оценки стадии опухолевого процесса только у 1 пациента выявлена М3-стадия (метастазирование по оболочкам спинного мозга). У остальных 6 детей была зарегистрирована М0-стадия (без признаков метастазирования по структурам ЦНС и без опухолевых клеток в ликворе).

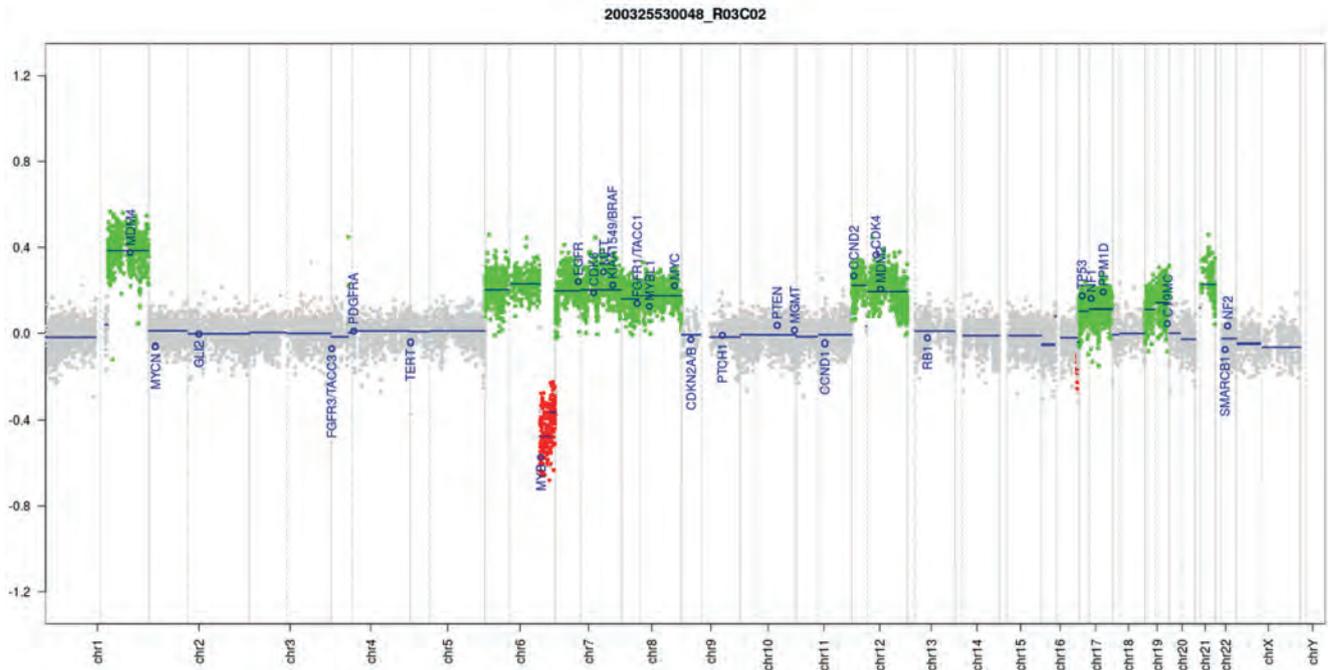
Всем пациентам был установлен гистологический диагноз в соответствии с действующими на тот момент классификациями ВОЗ 2007 г. и 2016 г. – ЦНС-ПНЭО или ЦНС НБ. Все опухоли имели эмбрионально-подобную морфологию с нейробластоподобными розетками и псевдорозетками, встречались очаги миксоидной дегенерации и микроваскулярная пролиферация, опухолевые клетки также демонстрировали выраженную иммуноэкспрессию Olig2 и SOX10. Одному пациенту (№ 6, см. табл. 2) первично был установлен диагноз АЭ, который впоследствии после дообследования был изменен на ЦНС-ПНЭО.

При оценке молекулярной принадлежности опухолей к ЦНС НБ с активацией FOXR2 у наших пациентов профили опухолей показали добавку хромосомы 1q во всех образцах. Другие хромосомные добавки

или потери – добавки 3q, 8p, 8q, 17q и потери 3p, 6q, 10q и 16q, что сообщалось ранее в международных публикациях для этих опухолей (рис. 4).

В соответствии с первично установленным гистологическим диагнозом, объемом резекции и распространенностью опухолевого процесса всем пациентам после операции на 2-м этапе лечения проводилась химиолучевая терапия. Объем лечения также зависел от использованного и адаптированного в России актуального протокола (НИТ 2000/2014).

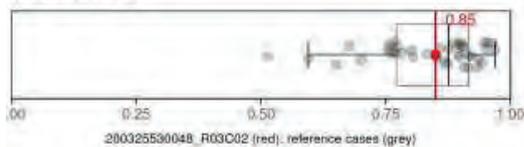
Всем пациентам проведено КСО в дозе 23–36 Гр с бустом на ложе опухоли в дозе 54–68 Гр. Один больной с первоначально верифицированным диагнозом АЭ получил только локальную ЛТ на ложе удаленной опухоли в дозе 55 Гр без ПХТ. В последующем (через 11 мес) у него был констатирован метастатический рецидив по оболочкам головного и спинного мозга и летальный исход от прогрессирования заболевания через 30 мес от момента постановки диагноза. Пациенту с М3-стадией на 1-м этапе проведена ПХТ по схеме СКК с последующей ЛТ. Остальным больным пПХТ проводилась после ЛТ. У всех пациентов был достигнут ПО на лечение. На момент анализа ремиссия у 6 больных составляет от 20 до 74 мес наблюдения.



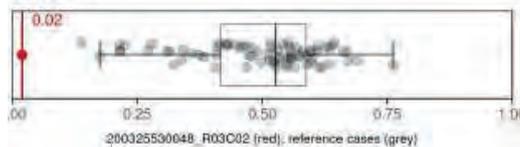
Brain Tumor methylation classifier (v11b4)

Matching methylation groups (MTGs):

CNS NB, FOXR2



DMG, K27



Score	calibrated	quality	Methylation group (MTG)
0,85	1,00	OK	methylation class CNS neuroblastoma with FOXR2 activation

Matching methylation group descriptions:

- The methylation class "CNS neuroblastoma with FOXR2 activation" typically displays embryonal histology and a small-cell phenotype. All tumors have a supratentorial location; median age is 6 years (range 2 to 16). Gain of chromosome 1q (>80%) and focal or total loss of 16q (>60%) are characteristic copy-number alterations. Molecularly, these tumors show activation of transcription factor FOXR2 by various structural rearrangements.

The classifier covers 82 intracranial/intraspinal tumors and 9 normal brain/reactive methylation groups comprising the majority of known brain tumor classes.

Report from Lab Pathomorphology of DKFZ, Germany

Рис. 4. Профиль ЦНС НБ FOXR2 (методика ДНК-метилирования)

Fig. 4. CNS profile of FOXR2 NB (DNA methylation technique)

Заключение

Супратенториальные ПНЭО-подобные опухоли ЦНС, к которым относится редкий новый гистомолекулярный вариант опухолей «ЦНС НБ с активацией FOXR2», представляют собой высококачественные новообразования, требующие немедленного адекватного противоопухолевого лечения и вызывающие значительные диагностические трудности из-за редкости таких опухолей в общей популяции относительно недавнего появления идентифицированных молекулярных подгрупп и отсутствия широкого доступа к технологиям молекулярной диагностики. Дифференциальная диагностика опухолей ЦНС у детей представляет определенные сложности как для морфолога/молекулярного генетика, так и для детского онколога, которому на основании заключения этих специалистов необходимо назначать лечение. Поэто-

му часто недостаточно единоличного мнения одного специалиста и возникает необходимость в совместных обсуждениях, референсе различных исследований (МРТ с оценкой опухоли до оперативного удаления и после, распространенности опухолевого процесса, гистологических, ИГХ и молекулярных данных) прежде, чем принять правильное решение о показанном лечении.

При возникновении подозрения на ЦНС НБ с активацией FOXR2 необходимо помнить, что это строго супратенториальные опухоли с полушарными локализациями. При МРТ они чаще всего выглядят как кистозно-солидные или гомогенно солидные образования. Возраст пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2 более старший, чем при эмбриональных опухолях с многорядными розетками. ЦНС НБ с активацией FOXR2 имеют потенциал метастазиро-

вать по другим структурам ЦНС, как и любая другая эмбриональная опухоль ЦНС. Однако в нашей когорте пациентов только 1 из 7 имел М3-стадию в дебюте заболевания, у 2-го пациента возник метастатический рецидив после завершения неадекватного характеру опухоли лечения (первично была верифицирована АЭ, в связи с чем проведена лишь локальная ЛТ на ложе удаленной опухоли и не было выполнено профилактическое КСО, как это было сделано во всех остальных случаях). Поэтому для ЦНС НБ с активацией FOXR2 принципиально важно проводить такое же лечение, как для всех эмбриональных опухолей, таких как МБ, с выполнением профилактического КСО (даже при отсутствии метастазов) с бустами на ложе опухоли и метастазы при их наличии на момент облучения. Только при выполнении всего объема протокольного лечения исходы терапии благоприятны и долговременны, о чем свидетельствуют наши результаты и предварительные результаты совместного крупного международного исследования (ВБП/ОВ – 69/80–100 %). На наш взгляд, решения о необходимости в деэскалации терапии у таких пациентов возможны только в условиях проспективных клинических исследований.

Для принятия лечебного решения при супратенториальной локализации любой полушарной опухоли ЦНС у ребенка старше 3–5 лет необходимо исключить наличие у него ЦНС НБ с активацией FOXR2. Неоспоримое значение именно в отношении этих опухолей имеет дифференциальная диагностика с использованием современных биомаркеров, встречающихся в различных супратенториальных ПНЭО-подобных

мелкоклеточных опухолях. В международной научно-клинической практике стандартом считается технология метилирования ДНК. В последней публикации для дифференциальной диагностики ЦНС НБ с активацией FOXR2 была также применена технология NanoString [21]. Технология метилирования ДНК на сегодняшний момент доступна и в России – в патологоанатомическом отделении НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко [22]. С помощью этой методики можно легко и быстро определять молекулярные группы МБ, глиобластом, эпендимом и других эмбриональных опухолей ЦНС. Она считается наиболее достоверной и эффективной для диагностики опухолей ЦНС. В результате сканирования специально подготовленных образцов ДНК появляется информация о профиле метилирования 850 тыс. CpG-динуклеотидов, которые загружаются в постоянно обновляющийся и находящийся в свободном доступе электронный классификатор на сайте German Cancer Research Center (<https://www.moleculareuropathology.org/mnp>) и сравниваются с данными метилирования 2800 различных видов референсных образцов опухолей ЦНС, имеющих характерные профили метилирования. В результате мы получаем не только гистологический, но и интегрированный гистомолекулярный диагноз, а также вычисленное характерное изменение копийности (добавки, амплификации и делеции хромосом) и статус метилирования гена *MGMT*. Но пока этот метод не стал стандартом в нашей стране и не вошел в государственные тарифы финансирования.

В связи с этим мы предлагаем возможную панель биомаркеров, которая позволит дифференцировать

Таблица 3. Биомаркеры, полезные для дифференциации мелкоклеточных ПНЭО-подобных опухолей ЦНС у детей

Table 3. Biomarkers useful for differentiating small cell PNET-like CNS tumors in children

ИГХ-маркер/молекулярный ИНС biomarker/molecular	Метод исследования Research method	Ассоциированная опухоль Associated tumor
C19MC-амплификация или LIN28A-экспрессия <i>C19MC amplification/LIN28A expression</i>	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH)/ИГХ <i>FISH/IHC</i>	ETMR C19MC
SMARCB1 (INI1)/SMARCSB4 (BRG1) Потеря* <i>Loss*</i>	Секвенирование по Сэнгеру/FISH <i>Sanger sequencing/FISH</i>	АТРО <i>Atypical teratoid/rhabdoid tumour</i>
Мутации H3 K27M и G34 <i>Mutations H3 K27M и G34</i>	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	Глиобластома «детский» тип <i>Glioblastoma "child" type</i>
Химерный транскрипт C11orf95 (ex2)-RELA (ex2) или экспрессия L1CAM <i>Chimeric transcript C11orf95 (ex2)-RELA (ex2) or L1CAM expression</i>	PCR-RT/IHC	Эпендимома супратенториальная <i>Ependymoma supratentorial</i>
Мутации IDH1 или IDH2 <i>IDH1 or IDH2 mutations</i>	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	Глиобластома «взрослый» тип <i>Glioblastoma "adult" type</i>
Мутация DICER1 <i>DICER1 mutation</i>	Секвенирование по Сэнгеру <i>Sanger sequencing</i>	Эмбриональная опухоль с многорозетками DICER1 (DICER1-синдром) <i>Embryonal tumour with multilayered roseáas DICER1</i>
Добавка 1q (94–100 %), потеря 16q (56–70 %), добавка 17q (62%), активация FOXR2 за счет его перестройки, коэкспрессия OLIG2 и синаптофизина <i>Addition of 1q (94–100 %), loss of 16q (56–70 %), addition of 17q (62 %), activation of FOXR2 due to its rearrangement, co-expression of OLIG2 and synaptophysin</i>	Метилирование ДНК/FISH/ИГХ <i>DNA methylation/FISH/IHC</i>	ЦНС НБ с активацией FOXR2 <i>CNS NB with FOXR2-activation</i>
Комбинированная экспрессия SOX10 и ANKRD55 <i>Combined expression of SOX10 and ANKRD55</i>	ИГХ <i>IHC</i>	ЦНС НБ с активацией FOXR2 <i>CNS NB with FOXR2-activation</i>

Примечание. * – только 70 % пациентов с АТРО имеют SMARCB1 (INI1); PCR-RT – полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени; IDH – изоцитратдегидрогеназа.

Note. * – only 70 % of ATRO patients have SMARCB1 (INI1); PCR-RT – real-time polymerase chain reaction; IDH – isocitrate dehydrogenase.

ПНЭО-подобные мелкоклеточные опухоли ЦНС у детей (табл. 3). Данная панель позволит идентифицировать эмбриональную опухоль ЦНС НБ с активацией FOXR2 от других мелкоклеточных опухолей, встречающихся у детей супратенториально, и выработать максимально адекватную стратегию ведения таких пациентов. К сожалению, не все возможности на сегодняшний день широко доступны в России, но тем не менее нам кажется важным представить акту-

альную ситуацию, сложившуюся в международном профессиональном нейроонкологическом сообществе.

Таким образом, с учетом благоприятных долгосрочных результатов при условии четкого выполнения протокола лечения у пациентов с ЦНС НБ с активацией FOXR2 необходимо уделять большое внимание четкой дифференциальной диагностике таких опухолей с помощью современных биомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1–iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (eds.). WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2016. 408 p.
- Korshunov A., Okonechnikov K., Schmitt-Hoffner F., Ryzhova M., Sahm F., Stichel D., Schrimpf D., Reuss D.E., Sievers P., Suwala A.K., Kumirova E., Zheludkova O., Golanov A., Jones D.T.W., Pfister S.M., Kool M., von Deimling A. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):20. doi: 10.1186/s40478-021-01118-5.
- Bhimani A.D., Ryoo J.S., Reddy A.K., Denyer S., McGuire L.S., Alonso M., Mehta A.I. Differentiation of outcomes by treatment regimen and histology in central nervous system primary embryonal tumors. *World Neurosurg.* 2020;141:e289–e306. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.103.
- Bianchi F., Tamburrini G., Gessi M., Frassanito P., Massimi L., Caldarelli M. Central nervous system (CNS) neuroblastoma. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(5):817–23. doi: 10.1007/s00381-018-3764-3.
- Rorke L.B., Trojanowski J.Q., Lee V.M., Zimmerman R.A., Sutton L.N., Biegel J.A., Goldwein J.W., Packer R.J. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Brain Pathol.* 1997;7(2):765–84. doi: 10.1111/j.1750-3639.1997.tb01063.x.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper D. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016;164(5):1060–72. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.015.
- Hoff K.V.H., Hansford J.R., Robinson G., Hwang E., Leary S., Pizer B. PNR-33. Molecular re-evaluation of institutionally diagnosed CNS-PNETs: clinical consequences of confined diagnostic groups. *Neuro Oncol.* 2016;18(suppl 3):iii13.2–iii13.3. doi: 10.1093/neuonc/now067.28.
- Hoff K.V.H., Haberler C., Robinson G., Sumerauer D., Cho J., Mynarek M. EMBR-15. Diagnostic re-evaluation and pooled clinical data analysis of patients with previous diagnosis of CNS-PNET. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_2):i72–i72. doi: 10.1093/neuonc/now059.199.
- Louis D.N., Wesseling P., Aldape K., Brat D.J., Capper D., Cree I.A. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844–56. doi: 10.1111/bpa.12832.
- Louis D.N., Wesseling P., Paulus W., Giannini C., Batchelor T.T., Cairncross J.G. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481–4. doi: 10.1007/s00401-018-1808-0.
- Miettinen M., McCue P.A., Sarlomo-Rikala M., Biernat W., Czapiewski P., Kocczynski J. Sox10 – a marker for not only schwannian and melanocytic neoplasms but also myoepithelial cell tumors of soft tissue: a systematic analysis of 5134 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(6):826–35. doi: 10.1097/PAS.0000000000000398.
- Bannykh S.I., Stolt C.C., Kim J., Perry A., Wegner M. Oligodendroglial-specific transcriptional factor SOX10 is ubiquitously expressed in human gliomas. *J Neurooncol.* 2006;76(2):115–27. doi: 10.1007/s11060-005-5533-x.
- Kleinschmidt-DeMasters B.K., Donson A.M., Richmond A.M., Pekmezci M., Tihan T., Foreman N.K. SOX10 distinguishes pilocytic and pilomyxoid astrocytomas from ependymomas but shows no differences in expression level in ependymomas from infants versus older children or among molecular subgroups. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(4):295–8. doi: 10.1093/jnen/nlw010.
- Kordes U., Hagel C. Expression of SOX9 and SOX10 in central neuroepithelial tumor. *J Neurooncol.* 2006;80(2):151–5. doi: 10.1007/s11060-006-9180-7.
- James T., Lindén M., Morikawa H., Fernandes S.J., Ruhrmann S., Huss M. Impact of genetic risk loci for multiple sclerosis on expression of proximal genes in patients. *Hum Mol Genet.* 2018;27(5):912–28. doi: 10.1093/hmg/ddy001.
- Rushing E.J. WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. *Memo*, 2021. doi: 10.1007/s12254-021-00680-x.
- Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schrimpf D., Sturm D. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469–74. doi: 10.1038/nature26000.
- Capper D., Stichel D., Sahm F., Jones D.T.W., Schrimpf D., Sill M. 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.
- Łastowska M., Trubicka J., Sobocińska A., Wojtas B., Niemira M., Szalkowska A. Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):105. doi: 10.1186/s40478-020-00984-9.
- Рыжова М.В., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Старовойтов Д.В., Котельникова А.О., Галстян С.А., Оконечников К.В. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2021;85(6):92–5. doi: 10.17116/neiro20218506192. [Ryzhova M.V., Telysheva E.N., Shaikhaev E.G., Starovoitov D.V., Kotelnikova A.O., Galstyan S.A., Okonechnikov K.V. Current diagnostic methods in molecular classification of brain tumors at the Burdenko Neurosurgical Center. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko' Journal of Neurosurgery.* 2021;85(6):98–101. (In Russ.).]