

Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии

М.В. Рыжова¹, Л.В. Ольхова², Л.В. Шишкина¹, А.В. Голанов¹, О.Г. Желудкова^{3,4}, Э.В. Кумирова⁵⁻⁷, А.Н. Кисляков⁵, Д.А. Скобеев⁵, М.Б. Белогурова^{8,9}, Ю.В. Диникина⁸, Ю.М. Забродская¹⁰, В.А. Григоренко⁷, А.Е. Друй¹¹, Л.И. Папуша¹¹

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

²ОСП РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

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

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

⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынский пер., 1/9;

⁶ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

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

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

¹⁰Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12;

¹¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Марина Владимировна Рыжова mrizhova@nsi.ru

В настоящий момент происходит постепенная рутинизация высокомолекулярных методов диагностики. Широкий коллектив авторов с позиций исследователей и клиницистов разъясняют методы, помогающие не только поставить диагноз у пациентов с опухолями мозга, но и найти возможные мишени для терапии.

Ключевые слова: детская нейроонкология, классификация Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы, ДНК-метилирование, РНК-секвенирование, машинное обучение, таргетная терапия

Для цитирования: Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Шишкина Л.В., Голанов А.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Забродская Ю.М., Григоренко В.А., Друй А.Е., Папуша Л.И. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):71–6.

Информация об авторах

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>, SPIN-код: 2388-5809

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

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

А.В. Голанов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Golantov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, врач-детский онколог НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ и ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: cleud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, главный научный сотрудник РНЦРР, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

А.Н. Кисляков: заведующий патологоанатомическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

Д.А. Скобеев: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

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; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Ю.В. Диникина: к.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; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

Ю.М. Забродская: д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: zabrodskaya_yum@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиологическим отделением НИИ ДОИГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Л.А. Папуша: к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

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, Л.В. Шишкина, А.В. Голанов, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Ю.М. Забродская, В.А. Григоренко, А.Е. Друй, Л.И. Папуша: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

The principles of therapy for modern diagnosis of brain tumors in children, which determine the prescription of the drugs

M.V. Ryzhova¹, L.V. Olkhova², L.V. Shishkina¹, A.V. Golanov¹, O.G. Zheludkova^{3, 4}, E.V. Kumirova⁵⁻⁷, A.N. Kislyakov⁵, D.A. Skobeev⁵, M.B. Belogurova^{8, 9}, Yu.V. Dinikina⁸, Yu.M. Zabrodskaya¹⁰, V.A. Grigorenko⁷, A.E. Druy¹¹, L.A. Papusha¹¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ³Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ⁴Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ⁵Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁶Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia; ⁷N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁸Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ⁹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ¹⁰Polenov Russian Neurosurgery Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskiy St., S.-Petersburg, 119014, Russia; ¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Currently, the daily routine of a molecular pathologist is DNA methylation and RNA and DNA sequencing. The authors, from the standpoint of researchers and clinicians, explain the molecular methods used not only to diagnose brain tumors, but also to search for possible targets for therapy.

Key words: pediatric neurooncology, WHO classification of CNS tumors, DNA methylation, RNA sequencing, machine learning, targeted therapy

For citation: Ryzhova M.V., Olkhova L.V., Shishkina L.V., Golanov A.V., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Kislyakov A.N., Skobeev D.A., Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Zabrodskaya Yu.M., Grigorenko V.A., Druy A.E., Papusha L.A. The principles of therapy for modern diagnosis of brain tumors in children, which determine the prescription of the drugs. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):71–6.

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: mryzhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

L.V. Olkhova: Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: ryolkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

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

A.V. Golanov: Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiosurgery and Radiotherapy Department with a Day Hospital at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Golanov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin and Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: zheludkova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

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 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, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

A.N. Kislyakov: Head of the Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

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: Cand. 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

Yu.M. Zabrodskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory for Pathomorphology of the Nervous System at Polenov Russian Neurosurgery Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Reference Center for Immunohistochemical, Pathological and Radiation Methods for Researching at Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: zabrodskaya_yum@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department of the 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, e-mail: oncogrigenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

L.A. Papusha: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Authors' contributions

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, L.V. Shishkina, A.V. Golanov, O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, A.N. Kislyakov, D.A. Skobeev, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, Yu.M. Zabrodskaia, V.A. Grigorenko, A.E. Druy, L.A. Papusha: 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 во многих областях общей онкологии достигнуты определенные успехи в лечении, особенно в области применения таргетной терапии и сохранении качества жизни и трудоспособности пациентов со злокачественными опухолями. Это стало возможным благодаря ряду причин, основной из которых является прорыв в изучении генетических особенностей опухолей, так называемая «молекулярная эра». Генетический и эпигенетический профиль опухолей, безусловно, нашел свое отражение и в серии «синих книг» классификаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей различной локализации. Вышедшие в последние годы (2021–2022 гг.) классификации из изначально гистологических и иммуногистохимических становятся все более и более молекулярными, что предъявляет новые требования к специалистам-диагностам, к оснащению лабораторий и используемым методикам [1].

В настоящий момент начинает формироваться новая профессия «молекулярного патолога» – профессионала, обладающего компетенциями патолога и биолога, необходимым специалистом становится и биоинформатик, способный анализировать массивы генетических данных, вычлняя из них прогностические, предиктивные и таргетные маркеры. Постепенно растут наши технические возможности и в рутину входят высокомолекулярные методы исследования опухолевой ткани и крови пациентов.

Метод ДНК-метилирования

Можно сказать, что нейроонкологии «повезло» чуть больше – еще в 2018 г. в результате международного мультицентрового исследования была предложена классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) на основе ДНК-метилирования и подробно разъяснено ее клиническое применение [2, 3]. Более того, исследователи из Хайдельберга любезно открыли легальный бесплатный доступ к метилиционному классификации, упростив анализ ДНК-метилирования для всех стран и континентов, что сделало возможным анализ профилей метилирования ДНК опухолей ЦНС в Российской Федерации [4]. В настоящий момент классификация ВОЗ опухолей ЦНС и классификация опухолей мозга на основе

метилиционного анализа приведены в полное соответствие [5]. Согласно диагностическим критериям текущей версии классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 г., ДНК-метилирование является обязательным исследованием для установления следующих диагнозов: диффузная астроцитома с нарушениями *MYB/MYBL*, G-34 глиобластома, диффузная глиома высокой степени злокачественности педиатрического типа с диким типом *H3* и *IDH*, полушарная глиома младенческого типа, глиома высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями, астроцитома с нарушением *MNI*, ганглиоглиома (в сложных случаях), десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитома (в сложных случаях), дизембриопластическая нейроэпителиальная опухоль (в сложных случаях), диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомо-подобными особенностями и ядерными кластерами, папиллярная глионейрональная опухоль (в сложных случаях), розетко-формирующая опухоль (в сложных случаях), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль, центральная нейроцитома (в сложных случаях), экстравентрикулярная нейроцитома (в сложных случаях), липонейроцитома мозжечка (в сложных случаях), эпендимомы задней черепной ямки группы А и группы В, миксопапиллярная эпендимома (в сложных случаях), субэпендимома (в сложных случаях), медуллобластома группы WNT, медуллобластома группы SHH, медуллобластомы групп 3 и 4, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (и для диагностики сложных случаев и для определения прогностической молекулярной группы), эмбриональная опухоль с многоядерными розетками, нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2*, опухоль ЦНС *BCOR* с внутренней tandemной дубликацией, опухоль паренхимы пинеальной железы промежуточной дифференцировки (в сложных случаях), папиллярная опухоль пинеальной области (в сложных случаях), десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией *SMARCB1*, меланотическая злокачественная опухоль оболочек нерва (в сложных случаях), злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (в сложных случаях), нейроэндокринная опухоль конечной нити (ранее называлась параганглиома) (в сложных случаях), менингиома (в сложных случаях), интракраниальная

саркома с мутацией *DICER1*; для большинства оставшихся опухолей ЦНС ДНК-метилирование относится к желательным или даже желанным (“desirable”) методам диагностики [1].

Удивительно, скольким из вышеперечисленных опухолей, диагностика которых, как нам ранее казалось, не представляет сложностей, требуется проведение ДНК-метилирования.

ДНК-метилирование – многообещающий метод, позволяющий и в настоящее время открывать новые типы опухолей [6, 7], некоторые из них еще даже не включены в классификацию ВОЗ. Повторим, что ряд опухолей ЦНС в настоящий момент могут быть диагностированы только на основе ДНК-метилирования.

Исследование метилиционного класса разработано и внедрено на сегодняшний день на единственной платформе Illumina с использованием набора Infinium MethylationEPIC BeadChip (Infinium HD Methylation assay) и приборов Nextseq550 или Nextseq550x. Уникальный метилиционный профиль опухоли складывается из исследования статуса метилирования 850 тыс. островков цитозин-фосфат-гуанин по всему геному. Начинается исследование с бисульфитной конверсии, которая превращает цитозин в цепи ДНК в урацил при условии, что цитозин неметилирован. После бисульфитной обработки исходная нуклеотидная последовательность сохраняется только в области с метилированными остатками цитозина. Следующим этапом проводится амплификация модифицированной геномной ДНК с последующими фрагментацией, осаждением, ресуспендированием, гибридизацией на чипах и сканированием чипов на приборе NextSeq.

Контролями качества исследования метилирования ДНК служат качественный и количественный контроль выделенной ДНК, автоматический контроль качества полученных обезличенных данных прибором с мечением образцов плохого качества, контроль качества метилиционного класса с помощью индекса соответствия, использование позитивных и негативных контролей и проведение подтверждающих исследований.

В результате благодаря ДНК-метилированию мы получаем информацию о метилиционном классе опухоли, совпадающем с перечнем нозологий в классификации ВОЗ опухолей ЦНС, наглядно видим количественные изменения на хромосомах: патогномоничные для тех или иных опухолей делеции и амплификации, можем оценить статус метилирования гена *MGMT*, позволяющий предполагать ответ на химиотерапию темозоломидом.

Метод высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования следующего поколения

К сожалению, даже классификация опухолей ЦНС на основе метилирования ДНК не всегда может с уверенностью диагностировать опухоль. Мы до сих пор сталкиваемся с так называемыми «неклассифицируемыми опухолями». Конечно, с каждой последующей обновленной версией метилиционного классифика-

тора нераспознанных опухолей становится чуть меньше и с появлением новой версии можно повторно исследовать ранее неизвестную опухоль. Тем не менее получение диагноза «неклассифицируемая опухоль» служит показанием к дальнейшему изучению опухоли путем высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования следующего поколения, позволяющего выявить не только патогномоничные для той или иной опухоли нарушения (мутации и слияния генов), но и найти мишени для таргетной терапии [8–10].

Высокопроизводительное секвенирование включает следующие этапы: выделение ДНК, конвертация РНК в ДНК, разделение последовательностей ДНК на фрагменты с их последующим прочтением, амплификацию, считывание фрагментов, их анализ и хранение с использованием специальных программ, биоинформатических методов, суперкомпьютеров и хранилища данных.

Контроль качества исследования ДНК- и РНК-секвенирования осуществляется через качественный и количественный контроль выделенных ДНК и РНК, контроль показателя целостности (степени деградации) ДНК и РНК, контроль качества полученных библиотек с оценкой концентрации и длины библиотек, контроль качества полученных данных с оценкой среднего покрытия, минимального покрытия любого целевого региона, минимального количества прочтений с мутацией и отсутствия непокрытых нуклеотидов в панели, использование позитивных и негативных контролей и проведение подтверждающих исследований.

Методы машинного обучения как помощники в диагностике опухолей

Искусственный интеллект помогает в диагностике опухолей мозга: с помощью цифровой патологии и написания специальных программ происходит обучение гистологических сканирующих микроскопов поиску признаков злокачественности опухолей (например, фигур митозов, в том числе патологических митозов) в оцифрованных гистологических образцах, для анализа данных ДНК-метилирования в открытом доступе имеется метилиционный классификатор, созданный на основе алгоритма *random forrest*, для графического анализа метилиционных данных активно используется *t-SNE/UMAP* ресурс, который также выполняет функции электронного классификатора. Все вышеописанные инструменты призваны помочь патологу поставить правильный диагноз, а значит, позволяют пациенту получить правильное лечение опухоли ЦНС [11].

Проблемы современной диагностики опухолей головного мозга и возможные пути решения

Часть приборов, расходных материалов, реагентов и реактивов для проведения современных высокомолекулярных методов диагностики опухолей ЦНС не имеет регистрационных удостоверений в Российской

Федерации, что делает исследования возможными только в научных целях и запрещает их применение в клинической практике. Несмотря на послабления в получении регистрационных удостоверений в условиях дефектуры, получить регистрационное удостоверение на расходные материалы в области нейроонкологии из-за ее относительной редкости по-прежнему дорого и непросто. К тому же мы живем в эпоху молекулярного прогресса с открытием все новых и новых и быстрым устареванием старых маркеров, что создает потребность в постоянной регистрации новых расходных материалов, что соответственно требует времени и финансовых вложений, при этом одновременно уже зарегистрированные расходные материалы выходят из рутинного употребления. Рационально ли это? Может быть, в текущей ситуации целесообразнее лицензировать лаборатории, занимающиеся диагностикой и исследованиями в области молекулярной патологии? Может быть, юридическая бюрократическая машина могла бы предложить поправки в действующие законодательные и нормативные акты по аналогии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. № 1180-р «О перечне заболеваний и состояний, при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению». Что, безусловно, уже облегчило и может еще облегчить и так непростую жизнь пациентов, страдающих новообразованиями с кодами C00–C97, D01–D30, D32–D48. Работа в этом направлении ведется группой по онкологии, онкогематологии и трансплантологии Комитета по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации, разрабатываются предложения по нормативному и финансовому урегулированию проведения молекулярно-генетических исследований, выполняемых для диагностики и обоснования назначения лекарственной терапии пациентам с онкологически-

ми заболеваниями в целях организации доступного и качественного оказания медицинской помощи.

Заключение

Кому же необходимы ДНК-метилирование и ДНК/РНК-секвенирование в сфере нейроонкологии?

Важны ли знания о молекулярных особенностях опухолей для нейрохирурга, ведь он планирует свою операцию по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), ориентируясь на доступность опухоли для резекции? В настоящее время появляется много работ, в которых авторы успешно предсказывают молекулярный/мутационный статус опухоли в зависимости от некоторых особенностей, выявленных на МРТ, создано даже отдельное направление – радиогеномика. Все больше секций на хирургических/нейрохирургических конгрессах посвящается изменениям в хирургической/нейрохирургической тактике в зависимости от метилиационного класса опухолей.

Для молекулярного патолога (морфолога, биолога, биоинформатика) знания о молекулярных особенностях позволяют поставить правильный диагноз.

Бросающие свой критический взгляд клинициста на каждое издание классификации ВОЗ опухолей ЦНС нейроонкологии [12, 13] благодаря правильному молекулярному диагнозу могут выбрать оптимальный протокол персонализированного лечения, в том числе с использованием таргетной терапии для каждого конкретного пациента, снизив неблагоприятные последствия адьювантного лечения.

И конечно, главный бенефициар современных высокомолекулярных методов диагностики опухолей ЦНС – это ребенок с опухолью ЦНС, и именно ради наших маленьких пациентов мы должны стремиться к рутинизации современных высокомолекулярных методов диагностики и освоению новых методов, которые откроют новые перспективы в диагностике и лечении онкологических заболеваний и улучшении качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. [Electronic resource]: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6).
2. Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schrimpf D., Sturm D., Koelsche C., Sahm F., Chavez L., Reuss D.E., Kratz A., Wefers A.K., Huang K., Pajtler K.W., Schweizer L., Stichel D., Olar A., Engel N.W., Lindenberg K., Harter P.N., Braczynski A.K., Plate K.H., Dohmen H., Garvalov B.K., Coras R., Hölsken A., Hewer E., Bewerunge-Hudler M., Schick M., Fischer R., Beschorner R., Schittenhelm J., Staszewski O., Wani K., Varlet P., Pages M., Temming P., Lohmann D., Selt F., Witt H., Milde T., Witt O., Aronica E., Giangaspero F., Rushing E., Scheurlen W., Geisenberger C., Rodriguez F.J., Becker A., Preusser M., Haberler C., Bjerkvig R., Cryan J., Farrell M., Deckert M., Hench J., Frank S., Serrano J., Kannan K., Tsigirgos A., Brück W., Hofer S., Brehmer S., Seiz-Rosenhagen M., Hänggi D., Hans V., Rozsnoki S., Hansford J.R., Kohlhof P., Kristensen B.W., Lechner M., Lopes B., Mawrin C., Ketter R., Kulozik A., Khatib Z., Heppner F., Koch A., Jouvet A., Keohane C., Mühleisen H., Mueller W., Pohl U., Prinz M., Benner A., Zapatka M., Gottardo N.G., Driever P.H., Kramm C.M., Müller H.L., Rutkowski S., von Hoff K., Frühwald M.C., Gnekow A., Fleischhack G., Tippelt S., Calaminus G., Monoranu C.M., Perry A., Jones C., Jacques T.S., Radlwimmer B., Gessi M., Pietsch T., Schramm J., Schackert G., Westphal M., Reifenberger G., Wesseling P., Weller M., Collins V.P., Blümcke I., Bendszus M., Debus J., Huang A., Jabado N., Northcott P.A., Paulus W., Gajjar A., Robinson G.W., Taylor M.D., Jaunmuktane Z., Ryzhova M., Platten M., Unterberg A., Wick W., Karajannis M.A., Mittelbronn M., Acker T., Hartmann C., Aldape K., Schüller U., Buslei R., Lichter P., Kool M., Herold-Mende C., Ellison D.W., Hasselblatt M., Snuderl M., Brandner S., Korshunov A., von Deimling A., Pfister S.M. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469–74. doi: 10.1038/nature26000.

3. 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 copynumber-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):181–210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y.
4. Рыжова М.В., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Старовойтов Д.В., Котельникова А.О., Галстян С.А., Оконеchnikov 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):98–101. doi: 10.17116/neiro20218506198. [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's Journal of Neurosurgery.* 2021;85(6):98–101. (In Russ.)].
5. Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. Архив патологии. 2022;84(3):65–75. doi: 10.17116/patol20228403165. [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.)].
6. Sievers P., Henneken S.C., Blume C., Sill M., Schrimpf D., Stichel D., Okonechnikov O., Reuss D.E., Benz J., Maa K.K., Kool M., Sturm D., Zheng T., Ghasemi D.R., Kohlhof-Meinecke P., Cruz O., Suol M., Lavarino C., Ruf V., Boldt H.B., Pags 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., Beschorner 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., Pajtler K.W., Sahm F. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2021;142:827–39. doi: 10.1007/s00401-021-02356-6.
7. Alhalabi K.T., Stichel D., Sievers P., Peterzie H., Sommerkamp A.C., Sturm D., Wittmann A., Sill M., Jager N., Beck P., Pajtler K.W., Snuderl M., Jour G., Delorenzo M., Martin A.M., Levy A., Dalvi N., Hansford J.R., Gottardo N.G., Uro-Coste E., Maurage C.-A., Godfraind C., Fanny Vandenbos F., Pietsch T., Kramm C., Filippidou M., Kattamis A., Jones C., Ora 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., Filipinski 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;142:841–57. doi: 10.1007/s00401-021-02354-8.
8. Roosen M., Odé Z., Bunt J., Kool M. The oncogenic fusion landscape in pediatric CNS neoplasms. *Acta Neuropathol.* 2022;143(4):427–51. doi: 10.1007/s00401-022-02405-8.
9. Оконеchnikov К.В., Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н. Применение технологий секвенирования в педиатрической нейроонкологии. Архив патологии. 2022;84(2):58–63. doi: 10.17116/patol20228402158. [Okonechnikov K.V., Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Application of high throughput sequencing in pediatric neurooncology. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(2):58–63. (In Russ.)].
10. Capper D., Reifenberger 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.
11. Петрова Е.И., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Рыжова М.В. Визуализация результатов анализа структуры метилирования ДНК как инструмент контроля качества молекулярной классификации опухолей ЦНС. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2022;14(4):64–70. doi: 10.56618/20712693_2022_14_4_64. [Petrova E.I., Galstyan S.A., Telysheva E.N., Ryzhova M.V. Visualization of DNA methylation profiling data as a quality control tool for molecular classification of CNS tumors. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov.* 2022;14(4):64–70. (In Russ.)].
12. Кобяков Г.Л., Абсалимова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;88(3):88–96. doi: 10.17116/neiro201882388. [Kobiakov G.L., Absaliamova O.V., Poddubskiy A.A., Lodygina K.S., Kobyakova E.A. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2018;88(3):88–96. (In Russ.)].
13. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):77–90. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. *Rossiiskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny = Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(4):77–90. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 15.04.2023. Принята в печать: 02.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 15.04.2023. Accepted for publication: 02.05.2023.