

© Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В., Шаммасов Р.З., Низамутдинова Е.И., Осипова И.В., Гришина Е.Н., Каримова Л.Р., 2019  
УДК 616.831/832–006.6–07/08–053.2  
DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.8–10

## Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы у детей: перспективы совершенствования диагностических и лечебных подходов

А.Р. Волкова<sup>1</sup>, Х.М. Вахитов<sup>1</sup>, Э.В. Кумирова<sup>2, 3</sup>, Р.З. Шаммасов<sup>3</sup>, Е.И. Низамутдинова<sup>4</sup>, И.В. Осипова<sup>4</sup>, Е.Н. Гришина<sup>4</sup>, Л.Р. Каримова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), <sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1), <sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1), <sup>4</sup> Детская республиканская клиническая больница МЗ Татарстана (420059, г. Казань, Оренбургский тракт, 140)

Обзор публикаций, посвященных опухолям центральной нервной системы (ЦНС) у детей, их диагностике, классификации и терапии. Злокачественные новообразования ЦНС у детей разного возраста представлены большим разнообразием гисто-молекулярных групп. В принятой ВОЗ в 2016 г. классификации впервые в основу их разделения положено не только гистологическое строение, но и наиболее значимые молекулярно-генетические особенности или хромосомные aberrации. Эти характеристики расширяют возможности таргетной терапии, позволяют минимизировать токсические эффекты и корректировать тайминг, оптимизируя программное лечение и повышая показатели выживаемости.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, центральная нервная система, иммуногистохимия, молекулярно-генетическая диагностика

Частота первичных злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у детей в различных странах, по данным эпидемиологических исследований, равняется от 2,6 до 5,6 на 100 000 детского населения [7, 12, 18]. Опухоли ЦНС составляют около 18% от всех детских онкологических заболеваний, занимая первое место по частоте среди солидных злокачественных нозологий [6]. Социальное значение детской нейроонкологии во многом определяется ведущей ролью опухолей данной локализации среди причин смертности от всех новообразований среди детей и высоким уровнем инвалидизации. Симптомы подобных заболеваний в раннем возрасте могут быть минимальными в течение длительного времени в связи с особенностями строения черепа: эластичностью костей и сосудов, наличием открытых швов и родничков, пластичностью мозга. Поэтому состояние пациентов первых лет жизни с опухолями ЦНС может долго оставаться компенсированным, что приводит к несвоевременной диагностике. При позднем выявлении заболевания в подавляющем большинстве случаев складывается неблагоприятный прогноз, так как несмотря на применение всех возможных методов терапии процент курабельных пациентов резко снижается, т.е. ранняя диагностика имеет решающее значение для эффективности лечения.

Злокачественные новообразования ЦНС у детей разного возраста представлены большим разнообразием гисто-молекулярных групп. Так, до 15 лет преобладают эмбриональные опухоли и астроцитомы различной степени дифференцировки, остальные варианты

встречаются редко. У подростков частота эмбриональных опухолей уменьшается, и возрастает число новообразований, которые встречаются у взрослых [2]. Наиболее частыми опухолями головного мозга в детском возрасте считаются глиомы (50% случаев) и эмбриональные новообразования (12% случаев). Большинство из эмбриональных опухолей представлены медуллобластомами, которые наиболее распространены в возрасте до 4 лет. Супратенториальные опухоли у детей выявляются в 25%, опухоли мозжечка – в 20%, ствола мозга – в 12%, супраселлярной области – в 8%, черепных нервов – в 6,4%, желудочков – в 6,4%, спинного мозга – в 4,3% случаев [4, 9].

На современном этапе выбор терапии новообразований ЦНС и ее эффективность во многом зависят от результатов инструментальных и лабораторных исследований. Из инструментальных методов магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС с контрастным усилением или без него имеет наилучшую чувствительность при диагностике опухолей данной локализации, позволяя определить их положение, характеристики, отношение к окружающим структурам, а также наличие метастазов. Стандартом считается МРТ в трех проекциях и трех режимах (T1, T2, Flair) [4].

Для оценки опухолевого процесса компьютерная томография выполняется только в случае невозможности МРТ, как доступный и быстрый метод скрининговой диагностики. МРТ спинного мозга необходима для выявления метастатического распространения первичного новообразования. Примерно у 45% больных со злокачественными опухолями головного мозга при первичной диагностике выявляют метастазирование в другие отделы ЦНС, чаще это бывает при медуллобластомах [5].

Экстраневральные метастазы (в костях, костном мозге, легких и лимфатических узлах) крайне редки. Их диагностика осуществляется с помощью исследования костного мозга и сканирования скелета с технецием [2, 10, 11, 17]. Также проводится исследование ликвора для поиска опухолевых клеток (оценка наличия стадии M1), и для определения уровня онкомаркеров ( $\alpha$ -фетопротеина и человеческого хорионического гонадотропина). Наличие онкомаркеров в крови и/или ликворе и характерная локализация опухолевого образования на томограммах позволяют установить диагноз герминогенноклеточной опухоли ЦНС без гистологического подтверждения, и начать противоопухолевое лечение без оперативного вмешательства [18].

Определить гистогенез опухолей позволяет иммуногистохимическое исследование, которое дает возможность прогнозировать течение заболевания и планировать таргетное лечение, определять чувствительность опухоли к химиопрепаратам и лучевой терапии. Преимуществом иммуногистохимии среди других методов иммунологической диагностики опухолей ЦНС считается структурная специфичность исследования [3]. В настоящее время также используются молекулярно-генетические методики: метилирование ДНК (Illumina 450(850)k array), анализ экспрессии генов методом NanoString nCounter с предварительным выделением и качественной оценкой рибонуклеиновой кислоты из опухолевого материала, определение цитогенетических aberrаций методами флуоресцентной гибридизации *in situ* и множественной лигазозависимой амплификации зондов с предварительным выделением и качественной оценкой ДНК из ткани опухоли, мутационный анализ. Референсной методикой для гистомолекулярного типирования опухолей ЦНС сегодня признается метилирование ДНК [4, 13, 14].

Основной задачей современной детской онкологии вообще и нейроонкологии в частности можно назвать индивидуализацию терапии. Например, лечение медуллобластом учитывает группу риска и возраст пациента, напрямую зависит от M-стадии, гистологического варианта, объема операции, а также строится с учетом молекулярных факторов, таких как MYC/MYCN,  $\beta$ -катенин и молекулярные подгруппы [4, 9].

Важным шагом в совершенствовании диагностических и лечебных подходов к опухолям ЦНС стала принятая ВОЗ в 2016 г. «Классификации опухолей центральной нервной системы». Впервые в ее основу положено не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная aberrация. Конкретно это было реализовано введением в классификацию генетически определяемых форм, что изменило схему постановки диагноза глиом, медуллобластом и других эмбриональных опухолей (с ликвидацией термина/понятия «примитивная нейроэктодермальная опухоль»). Выделено четыре гистомолекулярных группы медуллобластом: WNT (wingless intergration1 pathway), SHH (sonic hedgehog pathway), группа 3 и группа 4, девять групп

эпендимарных опухолей (в зависимости от локализации и молекулярно-генетических характеристик), три группы атипичных тератоидно-рабдоидных опухолей и четыре группы глиобластом, которые отличаются генетическими мутациями, путями их активации и клиническим поведением. Принципиальное значение имеет и то, что нововведения реализуются в отношении прогноза заболевания: диффузная (GII) и анапластическая (GIII) астроцитомы – мутация в гене *IDH*, позитивный прогноз; олигодендроглиома GII/GIII – мутация в гене *IDH* и ко-делеция 1p19q, позитивный прогноз; глиобластома (GIV) – мутация в гене *IDH*, позитивный прогноз; диффузная глиома средней линии (GIV) – мутация K27M в гене *H3 (H3F3A)* в 50–80 % случаев в зависимости от локализации, негативный прогноз; эпендимома GII/GIII с химерой *RELA* у 70 % у детей, негативный прогноз; медуллобластома GIV с активацией сигнального каскада *WNT* (10 %) – позитивный прогноз, а с активацией сигнального каскада *SHH* (30 %) – негативный прогноз; эмбриональная опухоль с многослойными розетками (GIV) – повреждение гена *C19MC* (95 %), негативный прогноз. Как видно из этого перечня и из собственно классификации, наиболее значимыми в группе глиом считаются наличие/отсутствие мутации в гене *IDH* и ко-делеции 1p19q [5, 15].

Таким образом, основой новых диагностических и терапевтических подходов в отношении злокачественных образований ЦНС стали современные исследования, дизайн которых включает в себя изучение прогностических генетических факторов (мутаций опухолевых клеток). Полученные характеристики расширяют возможности таргетной терапии, позволяют минимизировать токсические эффекты и корректировать тайминг, оптимизируя программное лечение и повышая показатели выживаемости.

Анализ литературных источников показывает, что в Российской Федерации подобные исследования крайне немногочисленны. Во многом это обусловлено тем, что система диагностики и терапии новообразований ЦНС у детей в настоящее время базируется на традиционных подходах, когда верификация диагноза и выбор программного лечения происходят в основном на уровне референсных федеральных центров, что позволяет проводить терапию и контроль ответа на нее по современным стандартам и протоколам. С другой стороны, отсутствие современных диагностических подходов и молекулярно-генетических методов в республике Татарстан не позволяет сократить время между хирургическим вмешательством, установлением окончательного диагноза и стартом терапевтической программы и тем самым улучшить результативность лечения.

В Татарстане проведены исследования распространенности, возрастной структуры, локализации, морфологии и результатов лечения детей со злокачественными новообразованиями ЦНС. По их данным, детская заболеваемость опухолями ЦНС в республике с 2004 по 2013 гг. составила 23 % от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями,

среднегодовая заболеваемость – 2,29 на 100 000 детского населения, а общая выживаемость – 63% [1].

Таким образом, одним из перспективных направлений совершенствования работы детской онкологической службы в республике Татарстан и в России в целом можно назвать выявление скрытых генетических мутаций, не проявляющих себя с момента рождения, но способных в отдаленные возрастные периоды под действием неблагоприятных факторов спровоцировать опухолевый рост. В отечественной литературе не найдены работы, достоверно освещающие это направление, хотя по данным зарубежных авторов, оно считается перспективным. В этой связи, дальнейшие исследования могут пойти в двух направлениях. Первое – выявление генетических аномалий у детей с уже диагностированными опухолями ЦНС для идентификации врожденного синдрома у близких родственников и патологий с ним ассоциированных у самого пациента. Второе – формирование онкологической настороженности в отношении ребенка с уже верифицированным генетическим синдромом [4, 8, 16].

В настоящее время рассматривается возможность создания региональных регистров опухолей ЦНС по аналогии с регистрами развитых стран в соответствии с классификацией ВОЗ от 2016 г., включающими в себя не только традиционные параметры, но и молекулярно-генетические маркеры, что откроет возможности для полноценного участия региональных клиник не только в федеральных, но и международных мультицентровых программах.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература / References

1. Гришина Е.Н., Шавалиев Р.Ф., Шаммасов Р.З. [и др.]. Опухоли центральной нервной системы у детей: диагностика и результаты комплексного лечения // *Мат. педиатрич. секции VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ*. Казань, 2014. С. 46–47.  
Grishina E.N., Shavaliyev R.F., Shammasov R.Z. [et al.]. Tumors of the central nervous system in children: diagnosis and results of complex treatment // *Materials of the pediatric section of the Eighth Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS countries*. Kazan, 2014. P. 46–47.
2. Желудкова О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей // *Врач*. 2011. № 12. С. 22–27.  
Zheludkova O.G. Treatment of brain tumors in children // *Doctor*. 2011. No. 12. P. 22–27.
3. Жетписбаев Б.Б. Иммуногистохимическое исследование опухолей центральной нервной системы // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2012. № 2. С. 77–79.  
Zhetpisbaev B.B. Immunohistochemical study of central nervous system tumors // *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2012. No. 2. P. 77–79.
4. Кумирова Э.В. Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей // *РЖ детской онкологии и гематологии*. 2017. № 4. С. 37–45.  
Kumirova E.V. New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children // *RJ Pediatric Oncology and Hematology*. 2017. No. 4. P. 37–45.
5. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология // *Практическая онкология*. 2017. Т. 18, № 1. С. 103–113.  
Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N. Neuro-oncology // *Practical Oncology*. 2017. Vol. 18, No. 1. P. 103–113.

6. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // *Онкопедиатрия*. 2014. № 1. С. 7–12.  
Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliyev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia // *Oncopediatrics*. 2014. No. 1. P. 7–12.
7. Arora R.S., Alston R.D., Eden T.O. [et al.]. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England // *Neuro-Oncol*. 2009. Vol. 11, No. 4. P. 403–413.
8. Bleeker F.E., Hopman S.M.J., Merks J.H.M. [et al.]. Brain tumors and syndromes in children // *Neuropediatrics*. 2014. Vol. 45. P. 137–161.
9. Chiang J.S., Ellison D.W. Molecular pathology of pediatric central nervous system tumours // *J. Pathol*. 2017. Vol. 241, No. 2. P. 159–172.
10. Hoffman H.J., Becker E.L., Jenkin D. [et al.]. Extraneural metastases of a cerebral astrocytoma // *Can. J. Neurol. Sci*. 1981. Vol. 8, No. 2. P. 115–119.
11. Hoffman H.J., Duffner P.K. Extraneural metastases of central nervous system tumors // *Cancer*. 1985. Vol. 56, No. 7 (Suppl.). P. 1778–1782.
12. Kaatsch P., Rickert C.H., Kuhl J. [et al.]. Population – based epidemiologic data on brain tumors in German children // *Cancer*. 2001. Vol. 92, No. 12. P. 3155.
13. Karajannis M.A., Zagzag D. Molecular pathology of nervous system tumors. *Byological stratification and targeted therapies*. New York: Springer Science + Business Media, 2015. 43 p.
14. Kuhl J., Doz F., Taylor R. Embryonic tumors // *Brain and spinal tumors of childhood / Walker D.A. [et al.] (eds)*. New York: Arnold, 2004. P. 314–330.
15. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. [et al.]. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary // *Acta Neuropathol*. 2016. Vol. 131, No. 6. P. 803–820.
16. Michaeli O., Tabori U. Pediatric high grade gliomas in the context of cancer predisposition syndromes // *J. Korean Neurosurg. Soc*. 2018. Vol. 61, No. 3. P. 319–332.
17. Mobark N.A., Al-Harbi M., Mosleh O. [et al.]. A case of molecularly profiled extraneural medulloblastoma metastases in a child // *BMC Medical Genetics*. 2018. Vol. 19, No. 1. P. 10.
18. Ostrom Q.T., Gittleman H., de Blank P.M. [et al.]. Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012 // *Neuro-Oncol*. 2016. Vol. 18, No. 1 (Suppl.). P. i1–i50.

Поступила в редакцию 25.12.2018.

#### PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS OF CEREBROSPINAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN: PERSPECTIVES OF IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT APPROACHES

A.R. Volkova<sup>1</sup>, Kh.M. Vahitov<sup>1</sup>, E.V. Kumirova<sup>2,3</sup>, R.Z. Shammasov<sup>3</sup>, E.I. Nizamutdinova<sup>4</sup>, I.V. Osipova<sup>4</sup>, E.N. Grishina<sup>4</sup>, L.R. Karimova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University (49 Butlorov St. Kazan 420012 Russian Federation), <sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovitianov St. Moscow 117997 Russian Federation), <sup>3</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (1 SamoryMashela St. Moscow 117997 Russian Federation), <sup>4</sup> Republican Children's Clinical Hospital Ministry of Health of Tatarstan (140 Orenbursky Path, Kazan 420059 Russian Federation)

**Summary:** The article presents review of publications of cerebrospinal nervous system (CNS) tumors in children, their diagnostics, classification and therapy. Malignant neoplasms of CNS in children of different age are represented by a wide range of histomolecular groups. In the classification invented by WHO in 2016, for the first time, the basis for their separation was laid not only the histological structure, but also the most significant molecular genetic features or chromosomal aberrations. These features broaden the possibilities of target therapy, enable to minimize toxic effects and correct timing as well as to improve programmed treatment and to increase survival index.

**Keywords:** malignant neoplasms, cerebrospinal nervous system, immunohistochemistry, molecular and genetic diagnostics