

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-47-58>

Диагностика и лечение опухолей головного мозга у детей

Е.О. Шебанова, А.О. Курманова, Н.В. Севян, Е.В. Прозоренко, В.Ю. Кирсанов*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2***Контакты:** Екатерина Олеговна Шебанова katrina.grebennikova@mail.ru

Опухоли головного мозга являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями у детей и связаны с высокой смертностью. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наиболее распространенные детские опухоли головного мозга подразделяются на глиомы низкой и высокой степени злокачественности, эпендимомы и эмбриональные опухоли. Достижения в области молекулярной генетики обусловили переход от гистологической диагностики к комплексной диагностике с исследованием молекулярно-генетического статуса опухоли. Впервые эти новые критерии были включены в классификацию ВОЗ, опубликованную в 2016 г., и дополнительно обновлены в издании 2021 г. Комплексная диагностика основана на молекулярно-генетическом сходстве подклассов опухолей и может лучше объяснить различия в клиническом течении гистологически идентичных образований. Значимые достижения есть в детской нейроонкологии. Растущее понимание молекулярно-генетического фона опухолеобразования повысило точность диагностики. Повторная стратификация протоколов лечения и разработка таргетной терапии должны оказать существенное влияние на общую выживаемость и качество жизни. При определенных подгруппах опухолей у детей эти достижения значительно улучшили терапевтический эффект и прогноз для пациентов. Некоторые терапевтические подходы также имеют серьезные долгосрочные последствия, поэтому оптимизированные методы лечения крайне необходимы.

Ключевые слова: детская глиома, медуллобластома, эпендимома, таргетная терапия, молекулярная диагностика**Для цитирования:** Шебанова Е.О., Курманова А.О., Севян Н.В. и др. Диагностика и лечение опухолей головного мозга у детей. MD-Onco 2025;5(1):47–58.DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-47-58>

Diagnosis and treatment of pediatric brain tumors

E.O. Shebanova, A.O. Kurmanova, N.V. Sevyan, E.V. Prozorenko, V.Yu. Kirsanov*Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia***Contacts:** Ekaterina Olegovna Shebanova katrina.grebennikova@mail.ru

Brain tumors are the most common solid tumors in children and are associated with high mortality. The most common childhood brain tumors are grouped as low-grade gliomas, high grade gliomas, ependymomas, and embryonal tumors, according to the World Health Organization (WHO). Advances in molecular genetics have led to a shift from pure histopathological diagnosis to integrated diagnosis. For the first time, these new criteria were included in the WHO classification published in 2016 and has been further updated in the 2021 edition. Integrated diagnosis is based on molecular genomic similarities of the tumor subclasses, and it can better explain the differences in clinical courses of previously histopathologically identical entities. Important advances have also been made in pediatric neuro-oncology. A growing understanding of the molecular-genetic background of tumorigenesis has improved the diagnostic accuracy. Re-stratification of treatment protocols and the development of targeted therapies will significantly affect overall survival and quality of life. For some pediatric tumors, these advances have significantly improved therapeutic management and prognosis in certain tumor subgroups. Some therapeutic approaches also have serious long-term consequences. Therefore, optimized treatments are greatly needed.

Keywords: pediatric glioma, medulloblastoma, ependymoma, targeted therapy, molecular diagnostics**For citation:** Shebanova E.O., Kurmanova A.O., Sevyan N.V. et al. Diagnosis and treatment of pediatric brain tumors. MD-Onco 2025;5(1):47–58. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-1-47-58>

Введение

Опухоли головного мозга являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей и связаны с высокой смертностью [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наиболее часто встречающиеся детские опухоли головного мозга подразделяют на глиомы низкой степени злокачественности (low-grade gliomas, LGG), глиомы высокой степени злокачественности (high grade gliomas, HGG), эпендимомы и эмбриональные опухоли [2]. Воздействие радиации — единственный фактор окружающей среды, который, как было показано, связан с повышенным риском развития опухолей головного мозга [1].

Различные регистры опухолей головного мозга (такие как Национальная программа регистров рака (NPCR) и Реестр надзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER)) предоставляют данные о популяции пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Эти данные можно использовать для анализа опухолей головного мозга на основе гистологии, локализации, возраста пациентов, выживаемости, клинических признаков и других характеристик [3]. Согласно объединенному анализу данных, с 2008 по 2017 г. показатели заболеваемости злокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС у детей и подростков увеличивались по 0,5–0,7 % в год, тогда как во всех других возрастных группах они снижались [3]. Злокачественные опухоли головного мозга чаще наблюдаются в возрасте от 1 до 4 лет. Опухоли головного мозга низкой степени злокачественности распространены у пациентов младенческого возраста, отмечается рост заболеваемости до подросткового возраста. Пятилетняя относительная выживаемость при злокачественных опухолях головного мозга составляет в среднем 77 % у детей младше 14 лет и 81 % — у детей в возрасте 15–19 лет. Пятилетняя относительная выживаемость пациентов с опухолями головного мозга составляет почти 100 % (98 и 99 %) в обеих возрастных группах [4].

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики произошел переход от традиционной гистологической диагностики к интегрированной диагностике, которая впервые была включена в классификацию ВОЗ, опубликованную в 2016 г. [5], и дополнительно обновлена в издании 2021 г. [6, 7]. Интегрированная диагностика основана на молекулярно-геномном сходстве подклассов опухолей, что может лучше объяснить различное клиническое течение заболевания при ранее считавшихся гистологически идентичными образованиях. Эта новая классификация в идеале может выявить новые терапевтические мишени для индивидуальной терапии опухолей [8]. За последние 2 десятилетия показатели выживаемости значительно улучшились, главным образом благодаря усовершенствованиям в области нейровизуализации, нейрохирургических

методов, лучевой терапии (ЛТ), противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время относительная вероятность 5-летней выживаемости детей со всеми злокачественными новообразованиями головного мозга превышает 65 % [9].

Клиническая оценка

Работа специализированной многопрофильной команды является обязательной для реализации всех современных методов лечения опухолей ЦНС у детей [1]. Симптомы и признаки, связанные с опухолями головного мозга у детей, могут быть неспецифичными, что затрудняет своевременную диагностику. У младенцев и маленьких детей не только сама опухоль, но и связанная с ней гидроцефалия может значительно ухудшить неврологическое развитие и иметь серьезные долгосрочные последствия. Неврологические симптомы при опухолях головного мозга у детей могут отличаться от таковых у взрослых пациентов. Рекомендуется проводить осмотр детей у детского невролога и/или нейрохирурга с большим опытом работы в детской нейроонкологии. Клинической корреляции между типом опухоли и симптомами не существует. Клинические и рентгенологические проявления опухоли значительно различаются и зависят от возраста ребенка и характера роста опухоли [10].

У детей с опухолями головного мозга могут наблюдаться очаговые симптомы [1]. Эти симптомы зависят от локализации опухоли и прилегающих структур. Двигательные и сенсорные нарушения возникают при поражении центральной коры или кортикоспинальных трактов. Дефицит речи является результатом нарушения центров речи или связей этих областей (лобно-теменно-височные опухоли доминантного полушария, например в зонах Брока, Вернике или *fasciculus arcuatus*). Опухоли мозжечка приводят к атаксии и изменениям в мелкой моторике. Однако также могут наблюдаться симптомы нарушения сознания, и, в зависимости от степени поражения ствола мозга, могут также возникать нарушения дыхания и кровообращения [11].

Очаговые симптомы могут сопровождаться общемозговыми проявлениями из-за повышенного внутричерепного давления (ВЧД). Повышенное ВЧД может быть вызвано масс-эффектом опухоли или гидроцефалией. Симптомы часто различаются в зависимости от возрастных групп. Например, признаки повышенного ВЧД у младенцев могут проявляться в виде напряженного родничка, феномена заката и рвоты. Кроме того, неспецифические симптомы, такие как макроцефалия, раздражительность, задержка роста или нарушение этапов развития, могут быть признаками повышенного ВЧД, вызванного опухолью головного мозга или связанной с ней гидроцефалией. У детей старшего возраста высокое ВЧД может проявляться головной болью, тошнотой и рвотой, анизокорией, нарушением зрения и снижением внимания [1]. Для подгруппы

опухолей, расположенных в супраселлярной области, признаки эндокринной дисфункции также должны вызывать подозрение.

Эпилептические приступы могут быть вызваны супратенториальной локализацией опухоли головного мозга [11] или высоким ВЧД из-за сопутствующей гидроцефалии. У младенцев задержка в развитии может быть единственным признаком опухоли головного мозга. Кроме того, следует обратить внимание на семейный анамнез и наличие возможного генетического заболевания. Существует несколько синдромов с повышенным риском развития опухоли мозга в детстве, к ним относятся нейрофиброматоз типа 1 и типа 2, туберозный склероз, синдромы Ли-Фраумени и Горлина [1]. При появлении у ребенка неврологических симптомов всегда следует рассматривать возможность острого ВЧД и необходимость госпитализации в специализированную клинику, поскольку любая задержка в диагностике и лечении потенциально опасна для жизни.

Диагностика

После клинического обследования и подробного сбора анамнеза педиатром и/или детским неврологом, нейрохирургом любое подозрение на опухоль головного мозга у ребенка следует подтвердить с помощью нейровизуализации как можно раньше. «Золотым стандартом» нейровизуализации при диагностике опухолей ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ) [12].

Роль базовой анатомической МРТ-визуализации включает определение локализации опухоли, степени поражения опухолью структур мозга, оценку объема опухоли, предоперационное планирование, мониторинг ответа на лечение и обнаружение послеоперационных или посттерапевтических изменений. В дополнение к базовой анатомической визуализации передовые методы, такие как диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), диффузионно-тензорная визуализация (DTI), перфузионная визуализация, магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) и функциональная МРТ, дают информацию о клеточности, диффузионности, сосудистых характеристиках, метаболической активности опухоли и функциональных аспектах.

В ноябре 2022 г. Комитет по диагностической визуализации Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), Комитет по онкологии Общества детской радиологии (Society of Pediatric Radiology, SPR) и Американское общество детской нейрорадиологии (American Society of Pediatric Neuroradiology, ASPNR) совместно опубликовали «Белую книгу» по визуализации опухолей головного мозга [6]. В этом документе обобщены ранее опубликованные данные литературы, рекомендации по визуализации RAPNO (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology) и мнения экспертов по стандартизации визуализации опухолей головного мозга у детей.

Рекомендации по визуализации опухолей головного мозга у детей. В целом рекомендуемые последовательности для оценки опухолей головного мозга у детей включают пред- и постконтрастное 3D T1-взвешенное изображение, T2-взвешенное изображение, инверсию-восстановление с ослаблением жидкости (FLAIR), чувствительную к кровотоку последовательность, такую как визуализация с взвешенной восприимчивостью (SWI), и DWI [13].

Платформа 3,0 Тесла предпочтительна для получения изображений с более высоким отношением сигнал/шум (SNR), улучшенным пространственным разрешением и более коротким временем на их получение [14]. Использование контрастных веществ на основе гадолиния рекомендуется во всех случаях при первичной диагностике опухоли и в большинстве случаев при последующем наблюдении. Последовательность T2 является анатомической последовательностью визуализации, чувствительной к обнаружению опухолей, оценке края опухоли и измерениям размеров опухолей. Последовательность T2 также отражает клеточность опухоли, наличие кистозных изменений, некроза и областей отека [15].

Режим визуализации SWI чувствителен к эффекту магнитной восприимчивости, вызванному продуктами крови или минерализацией. Он позволяет обнаруживать кровоизлияния, сосудистые структуры и идентифицировать кальцинаты в опухолях, что может помочь при расширенной диагностике опухолей. Отложения солей кальция и кровеносные сосуды демонстрируют различные фазовые паттерны из-за их различной магнитной восприимчивости, что позволяет проводить дифференциацию.

Режим DWI отображает движение молекул воды в ткани с помощью карты кажущегося коэффициента диффузии (ADC). В целом клеточность опухоли увеличивается с пролиферацией опухоли, что приводит к ограниченной диффузии молекул воды [16]. Когда диффузия воды ограничена, значения ADC становятся низкими, что может указывать на высококачественную опухоль, тогда как при опухолях низкой степени злокачественности значения ADC выше. Это также помогает в дифференциальной диагностике с опухолеподобными поражениями, с эпидермоидной кистой или абсцессами, которые имеют ограниченную диффузию.

Диффузионно-тензорная визуализация — передовая технология диффузионной визуализации, которая позволяет получить представление о диффузии в тканях. DTI объединяет информацию о скорости и направлении движения молекул воды. Обычно используемыми показателями являются средняя диффузионная способность и фракционная анизотропия. Опухоли в головном и спинном мозге могут инфильтрировать, разрушать или смещать окружающие функционально значимые структуры. DTI дает важную информацию для предоперационного планирования и нейронавигации.

Функциональная МРТ — метод, который косвенно измеряет нейронную активность, позволяя оценивать изменения в оксигенации крови и кровотоке в ответ на нейронную активность, называемую разницей сигнала, зависящей от уровня кислорода в крови (BOLD). При функциональной МРТ, когда область головного мозга более активна, она потребляет больше кислорода, что приводит к увеличению кровотока и увеличению сигнала BOLD в этой области. Это позволяет неинвазивно проводить пространственное картирование вовлеченной коры во время выполнения определенных задач, что может быть полезно для достижения эффективной резекции опухоли при минимизации послеоперационных неврологических дефицитов.

Ангиогенез является ключевым фактором пролиферации опухолевых клеток, что приводит к образованию аномально больших, извилистых, высокопроницаемых сосудов [17]. Перфузия служит маркером ангиогенеза и помогает определить характеристики опухоли. Наиболее широко используется метод динамической восприимчивости контрастной перфузии (DSC), основанный на обнаружении потери сигнала на T2-взвешенной последовательности с инъекцией гадолиниевого контрастного препарата. Это позволяет определить относительный объем церебральной крови (rCBV) и другие параметры перфузии. Повышенный показатель rCBV наблюдается в опухолях и указывает на ангиогенез, а также положительно коррелирует со степенью глиомы [17].

Магнитно-резонансная спектроскопия — неинвазивный метод получения информации о специфических метаболитах в головном мозге. MRS можно выполнять с помощью одновоксельной или многовоксельной техники. В целом MRS опухолей ЦНС демонстрирует повышенный уровень холина и пониженный уровень N-ацетиласпартата, что отражает повышенный клеточный метаболизм и потерю нормальных нейрональных маркеров [18]. При анализе данных MRS используют соотношения, а не абсолютные высоты отдельных пиков метаболитов.

Сроки послеоперационной визуализации: оптимальным временем для послеоперационной оценки остаточной опухоли считают, как правило, первые 72 ч после хирургической процедуры. Послеоперационная МРТ помогает идентифицировать любую остаточную опухолевую ткань и оценить степень резекции, но в некоторых случаях послеоперационные изменения могут затруднить различение остаточной опухоли и этих изменений. В таких ситуациях следует провести повторную МРТ через 3–4 нед после операции, чтобы дать возможность некоторым острым послеоперационным изменениям разрешиться.

Клинический подход и терапия

Для обеспечения оптимальной стратегии лечения детей с опухолями головного мозга обязательна рабо-

та многопрофильной команды врачей-специалистов (онколога, нейрохирурга, химиотерапевта, радиотерапевта). Если подозрение на повышенное ВЧД подтверждается при визуализации, следует рассмотреть экстренное вмешательство из-за связанных с этим опасных для жизни рисков. Лечение включает кратковременную гипervентиляцию [19], введение стероидов [20] и гипертоническую терапию (например, маннитол) [19], а также более инвазивные процедуры, такие как установка наружного желудочкового дренажа, установка резервуара Оммайя, эндоскопическая вентрикулостомия или резекция опухоли.

Роль нейрохирургии. Степень резекции опухоли остается наиболее важным фактором в отношении отсутствия рецидивов и общей выживаемости пациентов [21]. Резекция опухоли может обеспечить облегчение неврологических симптомов, связанных с опухолью, и улучшить выживаемость [22]. В случае значительных остаточных или рецидивирующих злокачественных образований следует рассмотреть возможность повторной операции, если это осуществимо и в зависимости от типа опухоли [23]. Новые концепции лечения опухолей головного мозга у детей подчеркивают важность проведения повторных операций при рецидиве заболевания. Проведение стереотаксической или открытой биопсии образования рекомендовано в случаях локализации опухолей в функционально значимых зонах и глубинных структурах мозга [24]. Новые методы молекулярно-генетической диагностики позволили осуществить дальнейшее подразделение и определение подтипов известных опухолевых образований, включенных в новые классификации опухолей ВОЗ (табл. 1) [25].

Роль лучевой терапии. ЛТ является следующим важным методом лечения детей с опухолями ЦНС, особенно при образованиях высокой степени злокачественности [26]. Стратегия ЛТ зависит от типа и подтипа опухоли, а иногда и от возраста пациента. ЛТ у маленьких детей оказывает значительное негативное влияние на нейрокогнитивное развитие, а также на гормональную систему, кроме того, повышает вероятность развития онкологических заболеваний другой экстракраниальной локализации. Нейротоксичность, вызванная ЛТ, зависит от общей дозы облучения, размера фракции и времени, необходимого для восстановления тканей между фракциями. Активно делящиеся опухолевые клетки обладают высокой радиочувствительностью, поскольку это свойство у любой клетки прямо пропорционально ее митотической активности. С другой стороны, покоящиеся клетки, такие как нейроны, относительно радиорезистентны, но в то же время более восприимчивы к кумулятивному воздействию дозы облучения, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему нарушению способности клеток к самовосстановлению и поздним последствиям. Таким образом, применение радиации в дробных дозах повышает терапевтическое соотношение между кон-

Таблица 1. Подгруппы опухолей согласно 5-й классификации Всемирной организации здравоохранения с молекулярно-генетической информацией (адаптировано из [25])
Table 1. Tumor subgroups per the World Health Organization classification, 5th edition, with molecular and genetic characteristics (adapted from [25])

Тип опухоли Tumor type	Подтип Subtype	Гистологическая классификация Histological classification	Молекулярная информация, ключевые диагностические гены, молекулярные пути Molecular information, key diagnostic genes, molecular pathways	Степень злокачественности Grade
Глиомы Gliomas				
Диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа Pediatric-type diffuse low-grade gliomas	Диффузная астроцитома, с мутацией <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> or <i>MYBL1</i> altered	Диффузная глиома с низкой пролиферацией Diffuse glioma with low proliferation	<i>MYB</i> , <i>MYBL1</i>	1–2
	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Астроцитарная или олигодендроглиальная морфология Astrocytic or oligodendroglial morphology	<i>MYB</i>	
	Полিমорфная низкоклеточная нейроэпителиальная опухоль Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor		Семейство <i>BRAF</i> , <i>FGFR</i> <i>BRAF</i> , <i>FGFR</i> family	
	Диффузная глиома низкой степени злокачественности (измененный путь MAPK) Diffuse low-grade glioma (MAPK pathway-altered)		<i>FGFR1</i> , <i>BRAF</i>	
Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа Pediatric-type diffuse high-grade gliomas	Диффузная срединная глиома, <i>H3K27</i> -измененная Diffuse midline glioma, <i>H3K27</i> -altered		<i>H3K27</i> , <i>TP53</i> , <i>ACVR1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>EGFR</i> , <i>EZH2</i>	3–4
	Диффузная полушарная глиома (мутация <i>H3G34</i>) Diffuse hemispheric glioma (<i>H3G34</i> -mutant)		<i>H3 G34</i> , <i>TP53</i> , <i>ATRX</i>	
	Диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа, <i>H3</i> -дикого типа и <i>IDH</i> -дикого типа Diffuse pediatric-type high-grade glioma, <i>H3</i> -wildtype and <i>IDH</i> -wildtype	Глиальная морфология Glial morphology	<i>IDH</i> -дикого типа, <i>H3</i> -дикого типа, <i>PDGFRA</i> , <i>MYCN</i> , <i>EGFR</i> (метилом) <i>IDH</i> -wildtype, <i>H3</i> -wildtype, <i>PDGFRA</i> , <i>MYCN</i> , <i>EGFR</i> (methylation)	
	Глиома полушария младенческого типа Infant-type hemispheric glioma		Семейство <i>NTRK</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS</i> , <i>MET</i> <i>NTRK</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS</i> , <i>MET</i> family	
Ограниченные астроцитарные глиомы Circumscribed astrocytic gliomas	Пилоцитарная астроцитома Pilocytic astrocytoma		<i>K14A</i> 1549- <i>BRAF</i> , <i>BRAF</i> , <i>NF1</i>	1–3
	Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками High-grade astrocytoma with piloid features		<i>BRAF</i> , <i>NF1</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDKN2A/B</i> (метилом) <i>BRAF</i> , <i>NF1</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDKN2A/B</i> (methylation)	
	Плеоморфная ксантоастроцитома Pleomorphic xanthoastrocytoma	Астроцитома Astrocytoma	<i>BRAF</i> , <i>CDKN2A/B</i>	
	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома Subependymal giant cell astrocytoma		<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	
	Хордоидная глиома Chordoid glioma		<i>PRKCA</i>	
	Астробластома, <i>MN1</i> -измененная Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered		<i>MN1</i>	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Тип опухоли Tumor type	Подтип Subtype	Гистологическая классификация Histological classification	Молекулярная информация, ключевые диагностические гены, молекулярные пути Molecular information, key diagnostic genes, molecular pathways	Степень злокачественности Grade
Эпендимомы Ependymomas				
Супратенториальная эпендимома Supratentorial ependymoma	Супратенториальная эпендимома, ZFTA-слияние-положительная Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive	Эпендимома Ependymoma	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2	2–3
	Супратенториальная эпендимома, YAP1-слияние-положительная Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive			
	Эпендимома задней черепной ямки (группа PFA) Posterior fossa ependymoma (group PFA)		H3, K27me3, EZHIP (метилом) H3, K27me3, EZHIP (methyloме)	
Эпендимома задней черепной ямки Posterior fossa ependymoma	Эпендимома задней черепной ямки (группа PFB) Posterior fossa ependymoma (group PFB)			
Эпендимома спинного мозга Spinal ependymoma	Спинальная эпендимома, MYCN-амплифицированная Spinal ependymoma, MYCN-amplified		NF2, MYCN	2–3
Миксопапиллярная эпендимома Мухорарипиллярная эпендимома Muxorapillary ependymoma	Миксопапиллярная эпендимома Мухорарипиллярная эпендимома			2
Субэпендимома Subependymoma	Субэпендимома Subependymoma	Субэпендимома Subependymoma		1
Эмбриональные опухоли мозга Embryonal brain tumors				
Медуллобластома Medulloblastoma	Медуллобластома, молекулярно определенная Medulloblastomas, molecularly defined	Медуллобластома Medulloblastoma	CTNNB1, APC	
	Медуллобластома, бескрылая (WNT)-активированная Medulloblastoma, wingless (WNT)-activated			
	Медуллобластома, активированная Sonic Hedgehog (SHH) и TP53-дикого типа Medulloblastoma, Sonic Hedgehog (SHH)-activated and TP53-wildtype		TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2	
	Медуллобластома, SHH-активированная и TP53-мутантная Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant		MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A	
	Медуллобластома, не-WNT/не-SHH: группа 3 и группа 4 Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH: group 3 and group 4			

Окончание табл. 1
End of table 1

Тип опухоли Tumor type	Подтип Subtype	Гистологическая классификация Histological classification	Молекулярная информация, ключевые диагностические гены, молекулярные пути Molecular information, key diagnostic genes, molecular pathways	Степень злокачественности Grade
Другие эмбриональные опухоли ЦНС Other CNS embryonal tumors	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (ATRT) Atypical teratoid/rhabdoid tumor methyloyme (ATRT)	Эмбриональная морфология Embryonal morphology	SMARCB1, SMARCA4	4
	Крибриформная нейроэпителиальная опухоль Cribriform neuroepithelial tumor			
	Эмбриональная опухоль с многослойными розетками (ETMR) Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR)		C19MC, DICER1	
	Нейробластома ЦНС, FOXR2-активированная CNS neuroblastoma, FOXR2-activated		FOXR2	
	Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией BCOR CNS tumor with BCOR internal tandem duplication		BCOR	
	Эмбриональная опухоль ЦНС CNS embryonal tumor			
Примечание. ЦНС – центральная нервная система. <i>Note. CNS – central nervous system.</i>				

тролем опухоли и уменьшением повреждения других клеток. Как правило, дозы облучения не превышают 2 Гр на фракцию и 5 фракций в неделю, поскольку увеличение размера фракции более чем на 2 Гр при той же общей дозе может привести к большему повреждению нейрональных клеток, чем опухолевых [27–30].

Роль химиотерапии. Химиотерапия является краеугольным камнем нейроонкологии, поскольку нацелена на делящиеся опухолевые клетки [27]. Способы введения лекарственных препаратов включают пероральное, внутривенное, местное (в ложе опухоли) и интратекальное введение (через желудочковый резервуар) [31]. Используются различные химиотерапевтические агенты, такие как алкилаторы, соединения платины или этопозид (блокатор топоизомеразы II) и метотрексат (антагонист фолиевой кислоты). В многочисленных исследованиях изучали химиотерапевтические агенты для различных опухолевых образований, чтобы определить их эффективность в качестве самостоятельной терапии или в сочетании с ЛТ [32]. Рекомендации по химиотерапии и тип химиотерапевтических агентов являются предметом протоколов лечения опухолей. У детей раннего возраста с высокочувствительными к радиоизлучению опухолями высокодозная химиотерапия применяется до возраста 3–5 лет, когда ЛТ менее токсична для развивающегося мозга [24].

Иммунотерапия. Иммунотерапия является дополнительным терапевтическим нейроонкологическим инструментом для усиления собственного противоопухолевого иммунного ответа пациента. Перспективные методы включают применение ингибиторов иммунных контрольных точек (с моноклональными антителами), терапию CAR-T-клетками, онколитические вирусы и вакцинотерапию [33, 34].

Антиангиогенная терапия. Ингибируя ангиогенез, можно напрямую оказывать влияние на рост опухоли, а также улучшать эффекты других терапевтических агентов [35]. Одним из наиболее известных препаратов является бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует активность VEGF. При некоторых детских опухолях (например, LGG и медуллобластома) был продемонстрирован частичный ответ (клинически и по данным МРТ), при других опухолях (например, HGG и эпендимомы) эффект был минимальным [24]. Комбинированная терапия с химиотерапевтическим и цитостатическим агентом продемонстрировала хорошую переносимость и частичный ответ при HGG [36].

Молекулярная диагностика и ее влияние на клиническое ведение пациента

Глиома низкой степени злокачественности у детей (pLGG)

Молекулярная характеристика. Путь MAPK – основной онкогенный драйвер pLGG, чаще всего это слияние BRAF-KIAA1549 или мутация BRAFV600E [37].

Классификация ВОЗ 2021 г. подразделяет pLGG на 4 группы: 1) диффузная астроцитома с мутациями *MYB* или *MYB1*; 2) ангиоцентрическая глиома; 3) полиморфная детская нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности; 4) диффузная LGG, с нарушениями сигнального пути MAPK [6].

Обзор и заболеваемость. pLGG – самая распространенная опухоль ЦНС у детей, на ее долю приходится 30–40 % всех опухолей головного мозга у детей [38]. Опухоли могут быть локализованными или, реже, диссеминированными и возникать в любой части ЦНС. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составляют приблизительно 90 и 50 % соответственно [39]. Традиционно стандартное лечение после хирургического вмешательства включало проведение лучевой и лекарственной терапии с включением карбоплатина и винкристина или монотерапию винбластином с достижением 5-летней общей выживаемости и безрецидивной выживаемости 86–94 и 45–53 % соответственно [40, 41].

Результаты современных исследований. Исследование ингибитора MEK1/2 селуметиниба в рамках фазы II Консорциума по опухолям головного мозга у детей с рецидивирующими/прогрессирующими pLGG, стратифицированных в соответствии с гистологическими данными, локализацией опухоли, статусом NF1 и BRAF, показало частоту ответа 24–40 % с 2-летней выживаемостью без прогрессирования 70–96 %. Профиль токсичности был благоприятным по сравнению со стандартной химиотерапией [42, 43]. В 2023 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило дабрафениб и траметиниб (D + T) для пациентов с pLGG с мутацией *BRAF V600E*, которым требуется системная терапия, на основании результатов исследования (NCT02684058), сравнивающего комбинацию D + T с винкристином у детей с мутацией *BRAF V600E* и pLGG [39]. Частота ответа и медиана выживаемости без прогрессирования составили 47 % и 20,1 мес соответственно для D + T по сравнению с 11 % и 7,4 мес для группы больных, получавших винкристин [44].

Глиома высокой степени злокачественности у детей (pHGG)

Молекулярная характеристика. Классификация ВОЗ 2021 г. переопределила HGG, выделив отдельные категории для опухолей детского типа, с целью увеличения терапевтических резервов лечения. Диффузная HGG детского типа (pHGG) теперь включает: 1) *H3K27*-измененную глиому с локализацией в мосту (диффузная внутренняя глиома моста) и в других срединных структурах ЦНС (например, в таламусе), в совокупности определяемую как диффузная срединная глиома; 2) диффузную полушарную глиому с *H3G34*-мутацией; 3) диффузный детский тип HGG *H3*-дикого типа и *IDH*-дикого типа; 4) полушарные глиомы мла-

денческого типа, вызванные изменениями рецепторной тирозинкиназы в *ALK*, *ROS1*, *NTRK* и *MET*, для которых доступна таргетная терапия [45].

Обзор и заболеваемость. HGG составляют 10–15 % всех опухолей головного мозга у детей [46]. Оценка стадирования для pHGG включает проведение MPT головного и спинного мозга. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости проводят у пациентов с подозрением на метастатическое распространение опухолевого процесса в пределах ЦНС [47]. Стратификация риска основана на подтипе pHGG. Прогностические клинические факторы включают степень резекции опухоли и отсутствие метастатического распространения. Результаты лечения для детей с диффузной срединной глиомой, диффузной полушарной глиомой и диффузным педиатрическим типом HGG остаются неутешительными – 2-летняя общая выживаемость 10 % [48, 49]. Напротив, пациенты с полушарной HGG младенческого типа имеют более благоприятный прогноз при традиционной терапии, а у пациентов с изменениями рецепторной тирозинкиназы может быть эффективна таргетная терапия.

Результаты современных исследований. В исследовании ACNS0423 (NCT00100802) оценивали двойную алкилирующую терапию темозоломидом и ломустинном у детей с HGG. Продemonстрировано умеренное улучшение выживаемости по сравнению с применением только темозоломида в исследовании ACNS0126 [50]. В других недавних исследованиях группы COG не удалось продемонстрировать преимущества новых препаратов при впервые диагностированных HGG (изучались противоопухолевые эффекты бевацизумаба, темозоломида и ингибитора гистондеацетилазы вориностата во время ЛТ с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом и темозоломидом) [51]. В рамках протокола ACNS0927 (NCT01189266) оценивали эффект вориностата во время и после ЛТ у пациентов с диффузной внутренней глиомой моста [52], а при проведении протокола ACNS1721 оценивали эффективность ингибитора PARP велипариба во время ЛТ и в качестве адъювантной терапии с темозоломидом для pHGG без мутации *H3K27M* или *BRAF V600E* [53].

Крайне важно на ранних этапах диагностики проводить молекулярное профилирование опухоли для выявления у детей редких подвариантов злокачественных новообразований и последующей индивидуализации терапии. Так, в протоколе NCT02992964 был продемонстрирован противоопухолевый эффект ингибитора контрольных точек иммунитета ниволумаба при HGG [54].

Медуллобластома

Молекулярная характеристика. Наиболее распространенной злокачественной опухолью ЦНС у детей является медуллобластома, на долю которой приходится 10–20 % новообразований ЦНС и около 40 % всех

опухолей в задней черепной ямке. Медуллобластомы подразделяют на 4 основные молекулярные группы: Wingless (WNT), Sonic Hedgehog (SHH), группа 3 и группа 4, каждая из которых имеет клинические, молекулярные и прогностические характеристики. Эти группы можно далее подразделить на молекулярные подтипы с учетом прогностической значимости.

Обзор и заболеваемость. Стратификация риска медуллобластомы в зависимости от возраста пациента, степени резекции опухоли и наличия метастатического распространения позволяет распределять пациентов старше 3 лет на группы среднего риска (остаточная опухоль <1,5 см² и отсутствие метастатического распространения) и высокого риска (остаточная опухоль или метастатическое распространение). Лечение включает максимальную резекцию опухоли и (в зависимости от возраста и стратификации риска) краниоспинальное облучение и химиотерапию. У пациентов со средней степенью риска медуллобластомы 5-летняя общая выживаемость достигает 80–85 % при использовании краниоспинального облучения и химиотерапии [55], тогда как у пациентов с высокой степенью риска медуллобластомы 5-летняя общая выживаемость составляет приблизительно 70 % (при краниоспинальном облучении и химиотерапии) [56, 57].

Результаты современных исследований. В протоколе ACNS0331 (NCT00085735), исследовании медуллобластомы средней степени риска фазы III, снижение объема ЛТ от всей задней черепной ямки до ложа опухоли не повлияло на выживаемость или показатели местных рецидивов. Однако снижение дозы краниоспинального облучения до 18 Гр для детей в возрасте 3–7 лет привело к снижению выживаемости [58]. В исследовании ACNS0332 (NCT00392327) карбоплатин, назначаемый одновременно с ЛТ, улучшил выживаемость пациентов с медуллобластомой группы 3, но не у пациентов с WNT, SHH или группой 4; одновременный прием изотретиноина во время поддерживающей терапии не показал никаких преимуществ [59]. В протоколе ACNS1221 (NCT02017964) оценивали снижение дозы ЛТ для детей младше 4 лет с неметастатической узловой десмопластической медуллобластомой низкого риска — модифицированный режим HIT SKK 2000, без интратекального введения метотрексата. Исследование было закрыто досрочно из-за неприемлемой частоты рецидивов и подтвердило существование 2 отдельных подтипов SHH у младенцев: SHH-1 и SHH-2 с худшим прогнозом для SHH-1 [60]. ACNS0334 (NCT00336024), рандомизированное исследование, включившее детей младше 3 лет с медуллобластомой высокого риска, продемонстрировало улучшенные ответ и выживаемость при использовании метотрексата [61]. Эти исследования подтвердили ретроспективные наблюдения относительно прогностической значимости молекулярных групп и нескольких молекулярных маркеров внутри групп, которые до-

полнительно уточняют стратификацию риска [62, 63]. Молекулярные маркеры, связанные с хорошим прогнозом, включают группу WNT и потерю хромосомы 11 в группе 4. Молекулярные маркеры, связанные с плохим прогнозом, включают мутацию *TP53*, амплификацию *GLI2* и потерю 14q в SHH, а также амплификацию *MYC* и изохромосому 17q в группе 3 [64]. Данные COG и других международных проспективных исследований [59] уточнили стратификацию риска, включив молекулярные факторы наряду с клиническими критериями.

Эпендимома

Молекулярная характеристика. Недавние открытия позволили выделить отдельные клинические и молекулярные подгруппы эпендимомы, имеющие терапевтическое и прогностическое значение. Супратенториальные, заднечерепные и спинальные эпендимомы в настоящее время считаются анатомически различными биологическими образованиями с определенными молекулярными группами [65]. Молекулярно определенные группы в классификации ВОЗ 2021 г. включают опухоли PFA и PFB в задней черепной ямке [66]; супратенториальные опухоли с положительным слиянием ZFTA (ранее RELA) и с положительным слиянием YAP [67]; спинальную эпендимома с амплифицированным геном *MYCN* [67]. В то время как слияния и амплификации могут быть идентифицированы с помощью секвенирования ДНК или РНК, эпигенетическая оценка, такая как статус метилирования или статус триметилирования гистона H3K27, полезна для дифференциальной диагностики [68].

Обзор и заболеваемость. Эпендимома составляет приблизительно 10 % всех опухолей головного мозга у детей, при этом 90 % из них возникают интракраниально [69]. Эпендимома спинного мозга встречается при нейрофиброматозе 2-го типа или миксопапиллярной эпендимоме. При максимально радикальном хирургическом удалении опухоли и проведении конформной радиотерапии у детей младшего возраста достигнуто увеличение показателей 5-летней бессобытийной и общей выживаемости, но данные показатели далеки от идеальных значений и составляют 60–70 и 80–87 % соответственно, а поздние рецидивы остаются обычным явлением [47].

Результаты современных исследований. Исследование фазы II у пациентов с впервые диагностированной эпендимомой (протокол ACNS0121 (NCT01407744)) продемонстрировало, что хирургическая резекция с последующей ЛТ в качестве стандарта лечения для детей с супратенториальными опухолями II степени позволяет проводить эффективное динамическое наблюдение после полной резекции [47]. В крупнейшем рандомизированном исследовании фазы III (ACNS0831 (NCT01096368)) оценивали эффективность добавления поддерживающей химиотерапии после резекции

опухоли и ЛТ, однако не было отмечено повышения показателей выживаемости при добавлении поддерживающей терапии [70].

Заключение

Опухоли головного мозга являются 2-й по распространенности злокачественной опухолью у детей. В отличие от взрослых, опухоли головного мозга у детей обычно глиального происхождения; метастатические опухоли и менингиомы встречаются относительно

редко. Некоторые опухоли, например медуллобластомы, встречаются почти исключительно у детей с частой локализацией в области задней черепной ямки. Прогноз заболевания при новообразованиях у пациентов детского возраста, как правило, более благоприятный, чем у взрослых. Современные диагностические методы, направленные на изучение молекулярно-генетических характеристик опухоли, позволили повысить точность диагностики и расширить резервы лекарственной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Uda Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2018;36(3):533–56. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.009
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. 5th edn. Lyon, France: IARC, 2021.
3. Li Q., Dai Z., Cao Y., Wang L. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis. *Oncotarget* 2018;9(53):30189–98. DOI: 10.18632/oncotarget.23773
4. Miller K.D., Ostrom Q.T., Kruchko C. et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(5):381–406. DOI: 10.3322/caac.21693
5. 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;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
6. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
7. Тюрина Е.В., Валиев Т.Т., Кумирова Э.В. и др. Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы. *Вопросы онкологии* 2024;70(4):622–32. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632
8. Tyurina E.V., Valiev T.T., Kumirova E.V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system in children. Literature review. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2024;70(4):622–32. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632
9. Левашов А.С., Загидулина С.Р., Валиев Т.Т. и др. Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы). *Современная онкология* 2023;25(3):385–90. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437
10. Levashev A.S., Zagidullina S.R., Valiev T.T. et al. International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review). *Sovremennaya oncologiya = Journal of Modern Oncology* 2023;25(3):385–90. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437
11. Pollack I.F., Agnihotri S., Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23(3):261–73. DOI: 10.3171/2018.10.PEDS18377
12. Chu T.P., Shah A., Walker D., Coleman M.P. Pattern of symptoms and signs of primary intracranial tumours in children and young adults: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2015;100(12):1115–22. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307578
13. Reulecke B.C., Erker C.G., Fiedler B.J. et al. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol* 2008;23(2):178–83. DOI: 10.1177/0883073807308692
14. Rao P. Role of MRI in paediatric neurooncology. *Eur J Radiol* 2008;68(2):259–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.06.033
15. Jaju A., Li Y., Dahmouh H. et al. Imaging of pediatric brain tumors: a COG diagnostic imaging committee/SPR oncology committee/ASPNR white paper. *Pediatr Blood Cancer* 2023;70(Suppl 4):e30147. DOI: 10.1002/pbc.30147
16. Ellingson B.M., Bendszus M., Boxerman J. et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol* 2015;17(9):1188–98. DOI: 10.1093/neuonc/nov095
17. Rowe S.K., Rodriguez D., Cohen E. et al. Switching from linear to macrocyclic gadolinium-based contrast agents halts the relative T1-weighted signal increase in deep gray matter of children with brain tumors: a retrospective study. *J Magn Reson Imaging* 2020;51(1):288–95. DOI: 10.1002/jmri.26831
18. Cooney T.M., Cohen K.J., Guimaraes C.V. et al. Response assessment in diffuse intrinsic pontine glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol* 2020;21(6):e330–e6. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30166-2
19. Guo B.J., Yang Z.L., Zhang L.J. Gadolinium deposition in brain: current scientific evidence and future perspectives. *Front Mol Neurosci* 2018;11:335. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00335
20. Warren K.E., Vezina G., Poussaint T.Y. et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro Oncology committee. *Neuro Oncol* 2018;20(1):13–23. DOI: 10.1093/neuonc/nox087
21. Singhi S.C., Tiwari L. Management of intracranial hypertension. *Indian J Pediatr* 2009;76(5):519–29. DOI: 10.1007/s12098-009-0137-7
22. McClain C.D., Soriano S.G. Anesthesia for intracranial surgery in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(5):465–9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000112
23. Silva A.H.D., Aquilina K. Surgical approaches in pediatric neuro-oncology. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38(4):723–47. DOI: 10.1007/s10555-019-09832-2
24. Karakhan V.B., Prozorenko E.V., Mentkevich G.L. et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor with intratumoral advancement: significance of active surgical approach in long-term disease (109 months) with metastatic cascade. *Opuholi Golovy i Sei* 2022;3(12):127–35. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-127-135
25. Rudá R., Reifenberger G., Frappaz D. et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol* 2018;20(4):445–56. DOI: 10.1093/neuonc/nox166
26. Roujeau T., Machado G., Garnett M.R. et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *J Neurosurg* 2007;107(1 Suppl): 1–4. DOI: 10.3171/PED-07/07/001
27. Fangusaro J., Bandopadhyay P. Advances in the classification and treatment of pediatric brain tumors. *Curr Opin Pediatr* 2021;33(1):26–32. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000975
28. Ludmir E.B., Grosshans D.R., Woodhouse K.D. Radiotherapy advances in pediatric neuro-oncology. *Bioengineering* 2018;5(4):97. DOI: 10.3390/bioengineering5040097
29. Wang T., Manohar N., Lei Y. et al. MRI-based treatment planning for brain stereotactic radiosurgery: dosimetric validation

- of a learning-based pseudo-CT generation method. *Med Dosim* 2019;44(3):199–204. DOI: 10.1016/j.meddos.2018.06.008
28. Mochizuki A.Y., Frost I.M., Mastrodimos M.B. et al. Precision medicine in pediatric neurooncology: a review. *ACS Chem Neurosci* 2018;9(1):11–28. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00388
 29. The Royal College of Radiologists, Clinical Oncology. Radiotherapy dose fractionation. 3rd edn. London, UK: The Royal College of Radiologists, 2019. Pp. 70–74.
 30. Park J., Yea J.W., Park J.W. Hypofractionated radiotherapy *versus* conventional radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(42):e22721. DOI: 10.1097/MD.0000000000002271
 31. Levin W.P., Kooy H., Loeffler J.S., DeLaney T.F. Proton beam therapy. *Br J Cancer* 2005;93(8):849–54. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602754
 32. Pearl M.S., Gupta N., Hettis S.W. Interventional neuro-oncology. *Handb Clin Neurol* 2021;176:361–78. DOI: 10.1016/b978-0-444-64034-5.00002-x
 33. Проценко Е.В., Карахан В.Б., Близуков О.П., Севян Н.В. Рецидивная петрозальная опухоль: менигиома или солитарная фиброзная опухоль? *Архив патологии*. 2023;85(2):27–31. Prozorenko E.V., Karakhan V.B., Bliznyukov O.P., Sevyan N.V. Recurrent petrosal tumor: meningioma or solitary fibrous tumor? *Arkhiv Patologii = Russian Journal of Archival Pathology* 2023;85(2):27–31. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20238502127
 34. Wang S.S., Bandopadhyay P., Jenkins M.R. Towards immunotherapy for pediatric brain tumors. *Trends Immunol* 2019;40(8):748–61. DOI: 10.1016/j.it.2019.05.009
 35. Hwang E.I., Sayour E.J., Flores C.T. et al. The current landscape of immunotherapy for pediatric brain tumors. *Nat Cancer* 2022;3(1):11–24. DOI: 10.1038/s43018-021-00319-0
 36. Sie M., den Dunnen W.F., Hoving E.W., de Bont E.S. Anti-angiogenic therapy in pediatric brain tumors: an effective strategy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89(3):418–32. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.09.005
 37. Crotty E.E., Leary S.E.S., Geyer J.R. et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience. *J Neurooncol* 2020;148(3):607–17. DOI: 10.1007/s11060-020-03558-w
 38. Jones D.T.W., Kieran M.W., Bouffet E. et al. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps. *Neuro Oncol* 2018;20(2):160–73. DOI: 10.1093/neuonc/nox141
 39. De Blank P., Bandopadhyay P., Haas-Kogan D. et al. Management of pediatric low-grade glioma. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(1):21–7. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000717
 40. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation>
 41. Lassaletta A., Scheinemann K., Zelcer S.M. et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(29):3537–43. DOI: 10.1200/JCO.2015.33.3335
 42. Bitterman D.S., MacDonald S.M., Yock T.I. et al. Revisiting the role of radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37(35):3335–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01270
 43. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y. et al. A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2021;23(10):1777–88. DOI: 10.1093/neuonc/noab047
 44. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):1011–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3
 45. Bouffet E., Hansford J., Garré M.L. et al. Primary analysis of a phase II trial of dabrafenib plus trametinib (dab + tram) in BRAF V600—mutant pediatric low-grade glioma (pLGG). *J Clin Oncol* 2022;40(17 Suppl):LBA2002–LBA2002. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA2002
 46. Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K. et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 2019;10(1):4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5
 47. Ostrom Q.T., Price M., Ryan K. et al. CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2022;24(Suppl 3):iii1–iii38. DOI: 10.1093/neuonc/noac161
 48. Cocito C., Martin B., Giantini-Larsen A.M. et al. Leptomeningeal dissemination in pediatric brain tumors. *Neoplasia* 2023;39:100898. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100898
 49. Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011;13(3):317–23. DOI: 10.1093/neuonc/noq191
 50. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011;13(4):410–6. DOI: 10.1093/neuonc/noq205
 51. Jakacki R.I., Cohen K.J., Buxton A. et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol* 2016;18(10):1442–50. DOI: 10.1093/neuonc/now038
 52. Hoffman L.M., Geller J., Leach J. et al. TR-14A Feasibility and randomized phase II study of vorinostat, bevacizumab, or temozolomide during radiation followed by maintenance chemotherapy in newly-diagnosed pediatric high-grade glioma: Children Oncology Group study ACNS0822. *Neuro Oncol* 2015;17(Suppl 3):iii39–iii40. DOI: 10.1093/neuonc/nov061.159
 53. Su J.M., Kilburn L.B., Mansur D.B. et al. Phase I/II trial of vorinostat and radiation and maintenance vorinostat in children with diffuse intrinsic pontine glioma: a Children's Oncology Group report. *Neuro Oncol* 2022;24(4):655–64. DOI: 10.1093/neuonc/noab188
 54. Karajannis M., Onar-Thomas A., Baxter P. et al. HGG-06. Phase 2 study of veliparib and local irradiation, followed by maintenance veliparib and temozolomide, in patients with newly diagnosed high-grade glioma without H3 K27M or BRAF mutations: a report from the Children's Oncology Group ACNS1721 study. *Neuro Oncol* 2022;24(Suppl 1):i60–1. DOI: 10.1093/neuonc/noac079.222
 55. Das A., Tabori U., Sambira Nahum L.C. et al. Efficacy of nivolumab in pediatric cancers with high mutation burden and mismatch-repair deficiency. *Clin Cancer Res* 2023;29(23):4770–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0411
 56. Packer R.J., Gajjar A., Vezina G. et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4202–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4980
 57. Jakacki R.I., Burger P.C., Zhou T. et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2648–53. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2792
 58. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S. et al. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an international phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol* 2021;39(7):822–35. DOI: 10.1200/JCO.20.01372
 59. Michalski J.M., Janss A.J., Vezina L.G. et al. Children's Oncology Group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk

- medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2021;39(24):2685–97. DOI: 10.1200/JCO.20.02730
60. Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y. et al. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high-risk medulloblastoma: a randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol* 2021;7(9):1313–21. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2224
 61. Lafay-Cousin L., Bouffet E., Strother D. et al. Phase II study of nonmetastatic desmoplastic medulloblastoma in children younger than 4 years of age: a report of the Children's Oncology Group (ACNS1221). *J Clin Oncol* 2020;38(3):223–31. DOI: 10.1200/JCO.19.00845
 62. Mazewski C., Kang G., Kellie S. et al. MBCL-34. Efficacy of methotrexate (MTX) according to molecular sub-type in young children with medulloblastoma (MB): a report from Children's Oncology Group Phase III trial ACNS0334. *Neuro Oncol* 2020;22(Suppl 3):iii396. DOI: 10.1093/neuonc/noaa222.510
 63. Shih D.J.H., Northcott P.A., Remke M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(9):886–96. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9539
 64. Goschzik T., Schwalbe E.C., Hicks D. et al. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(2):1602–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30532-1
 65. Lazow M.A., Palmer J.D., Fouladi M., Salloum R. Medulloblastoma in the modern era: review of contemporary trials, molecular advances, and updates in management. *Neurotherapeutics* 2022;19(6):1733–51. DOI: 10.1007/s13311-022-01273-0
 66. Pajtler K.W., Mack S.C., Ramaswamy V. et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017;133(1):5–12. DOI: 10.1007/s00401-016-1643-0
 67. Pajtler K.W., Witt H., Sill M. et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015;27(5):728–43. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.002.
 68. Ghasemi D.R., Sill M., Okonechnikov K. et al. MYCN amplification drives an aggressive form of spinal ependymoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 2019;138(6):1075–89. DOI: 10.1007/s00401-019-02056-2
 69. Panwalkar P., Clark J., Ramaswamy V. et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017;134(5):705–14. DOI: 10.1007/s00401-017-1752-4
 70. Merchant T.E., Bendel A.E., Sabin N.D. et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37(12):974–83. DOI: 10.1200/JCO.18.01765

Вклад авторов

Е.О. Шебанова, А.О. Курманова: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Н.В. Севян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
Е.В. Прозоренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;
В.Ю. Кирсанов: получение данных для анализа, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.O. Shebanova, A.O. Kurmanova: review of publications on the topic of the article, development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
N.V. Sevyan: development of research design, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article;
E.V. Prozorenko: development of research design, obtaining data for analysis, scientific editing of the article;
V.Yu. Kirsanov: obtaining data for analysis, scientific editing of the article.

ORCID авторов /ORCID of authors:

Е.О. Шебанова / E.O. Shebanova: <https://orcid.org/0009-0000-3571-4909>
А.О. Курманова / A.O. Kurmanova: <https://orcid.org/0009-0009-9533-1147>
Н.В. Севян / N.V. Sevyan: <https://orcid.org/0000-0001-5841-7480>
Е.В. Прозоренко / E.V. Prozorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.12.2024. Принята к публикации: 31.01.2025. Опубликовано онлайн: 14.03.2025.

Article submitted: 26.12.2024. Accepted for publication: 31.01.2025. Published online: 14.03.2025.