



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ)

Алиев М.А.¹

Мамадалиев А.М.²

Жураев А.М.³

Холмуродова Х.Х.⁴

Эргашев Ш.М.⁵

1-2-3-4-5 Самаркандский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7073414>

Аннотация. Медуллобластома (МБ) является наиболее распространенной эмбриональной опухолью центральной нервной системы, хотя общий показатель излечения составляет около 70%, у больных, страдающих этим заболеванием, исходы неблагоприятны, а продолжительность заболевания сохраняется длительное время. Диагностика МБ, риск и клиническая оценка являются одними из самых быстрорастущих областей. Эти успехи в основном связаны с технологическими возможностями диагностики и идентификации риска, которые теперь позволяют сочетать гистоморфологическую и молекулярную классификацию. Другие исследования о том, как эффективно интегрировать морфологические и геномные данные для стратификации клинко-патологического риска МБ и помочь в разработке инновационных клинических испытаний для доказательной медицины. служит прототипом смс. В этом обзоре анализируются современные достижения в диагностике и классификации МБ в современных нейробиологических лабораториях.

Ключевые слова: классификация, диагностика, гистология, медуллобластома, SHH, WNT.

Медуллобластома (МБ) является наиболее частым злокачественным новообразованием у детей [47], на его долю приходится четверть всех внутричерепных опухолей и примерно половина опухолей задней черепной ямки [15]. В среднем МБ возникает в возрасте до 9 лет, и больше всего страдают дети в возрасте от 3 до 7 лет [54]. Однако второй пик наблюдается у взрослых примерно в 25% случаев [39]. Пятилетняя общая выживаемость при МБ составляет примерно 75%, но исход МБ, связанный с длительной терапией, остается значительным [28, 41, 46, 58]. МБ впервые был описан в 1925 г. и представляет собой необычный тип глиомы, возникающий в головном мозге детей [4].

Классификация МБ предложенная ВОЗ. Публикация классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. впервые признала, что гистологические варианты МБ имеют переменный клинический риск [34]. В обновлении 2016 г. используется стратифицированный подход, сочетающий морфологические и геномные данные в соответствии с рекомендациями Харлема по классификации и классификации опухолей нервной системы [35]. Таким образом, было подчеркнуто, что точность диагноза зависит от интеграции информации о тканях, доступной патологу (см. Таблицу 1). Самая последняя схема классификации делит МБ на две отдельные общие черты: гистологически определенный МБ и генетически определенный МБ [36]. Гистологически МБ классифицируется как классический десмопластический узел (ДН),

можно разделить на такие варианты, как крупноузловой МБ (MBEN) и крупноклеточный/анapластический (LCA).

Предложенная ВОЗ классификация медуллобластом

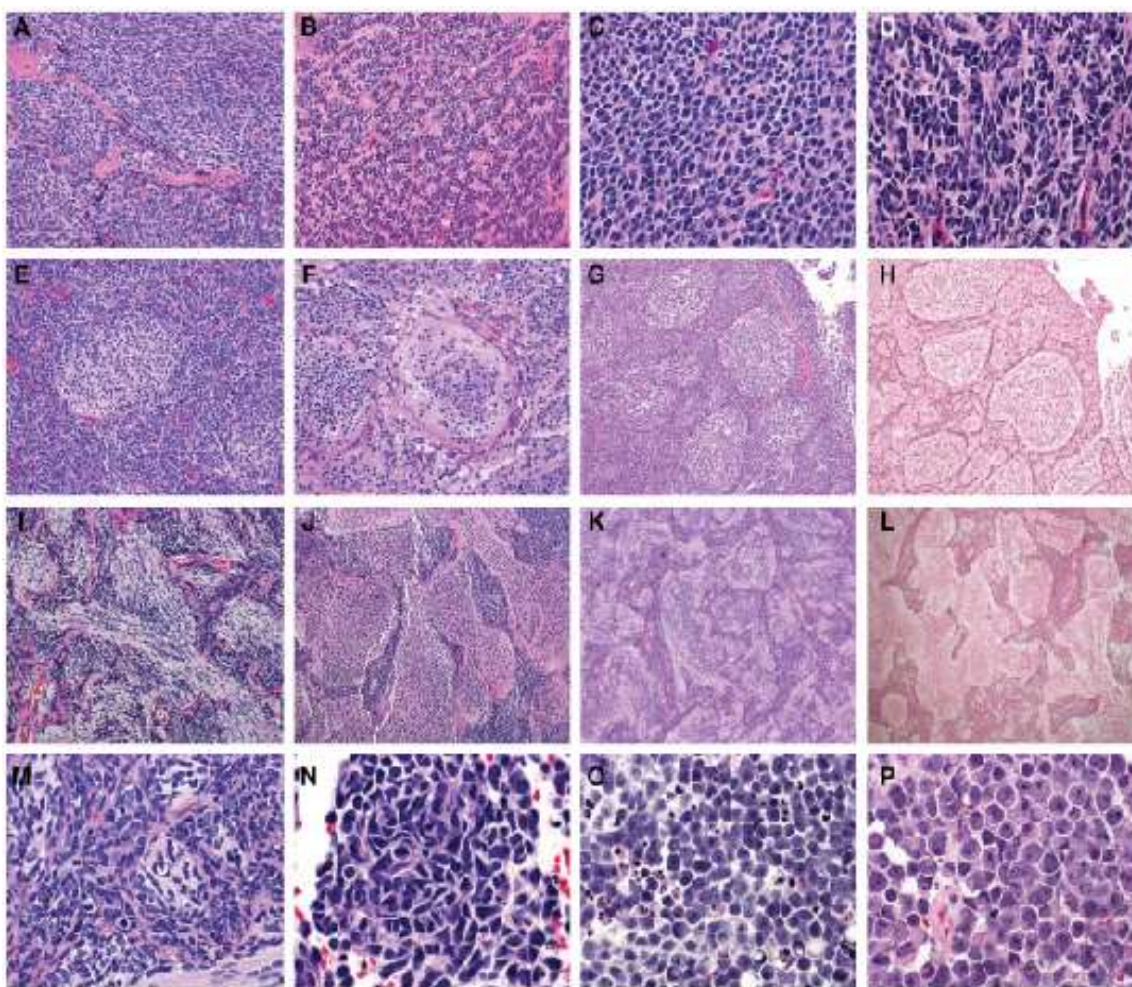
Классификация опухолей центральной нервной системы (2016 г.)

Таблица 1

I. Генетически детерминированный
1. WNT-активированный
2. SHH-активированный и TP53-мутантный
3. SHH-активированный и TP53-вайлд тип
4. Не-WNT/не-SHH
a) Группа 3 (G3)
b) Группа 4 (G4)
II. Гистологически определенный
1. Классический
2. десмопластический узел (DN)
3. МБ с широким узлом (MBEN)
4. крупноклеточный/анapластический (LCA)
III. Медуллабластома, БДУ

Гистологическая классификация (ВОЗ). Диагноз МБ следует рассматривать в контексте любой эмбриональной опухоли мозжечка, ножки мозга или четвертого желудочка. Другие злокачественные новообразования с мелкоклеточной морфологией, в том числе атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль (ATRT), мелкоклеточная глиобластома, саркома Юинга (EWS) или злокачественная нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности, редко встречаются в этой области [65]. Их обычно можно исключить с помощью тонких гистологических данных или с помощью иммуногистохимии (ИГХ), маркеров генезиса или объектно-специфических пятен.

Классический вариант. Классические варианты МБ являются наиболее распространенными в клинической практике [36], составляя 72% МБ. Классический вариант МБ характеризуется относительно круглыми ядрами, небольшим размером клеток (менее чем в 4 раза больше размера эритроцитов) и частой митотической активностью или отсутствием митотических делений (рис. 1A-D). Розетки Гомера Райта обычны для классической МБ (рис. 1Б). Внутренняя десмоплазия редко встречается при классических опухолях, а когда десмоплазия возникает, то обычно только при поражении опухолью лептоменингиса. Точно так же дифференцированные узелки встречаются редко и, если они есть, не маркируются перицеллюлярным коллагеном, как это обнаруживается при окрашивании ретикулином.



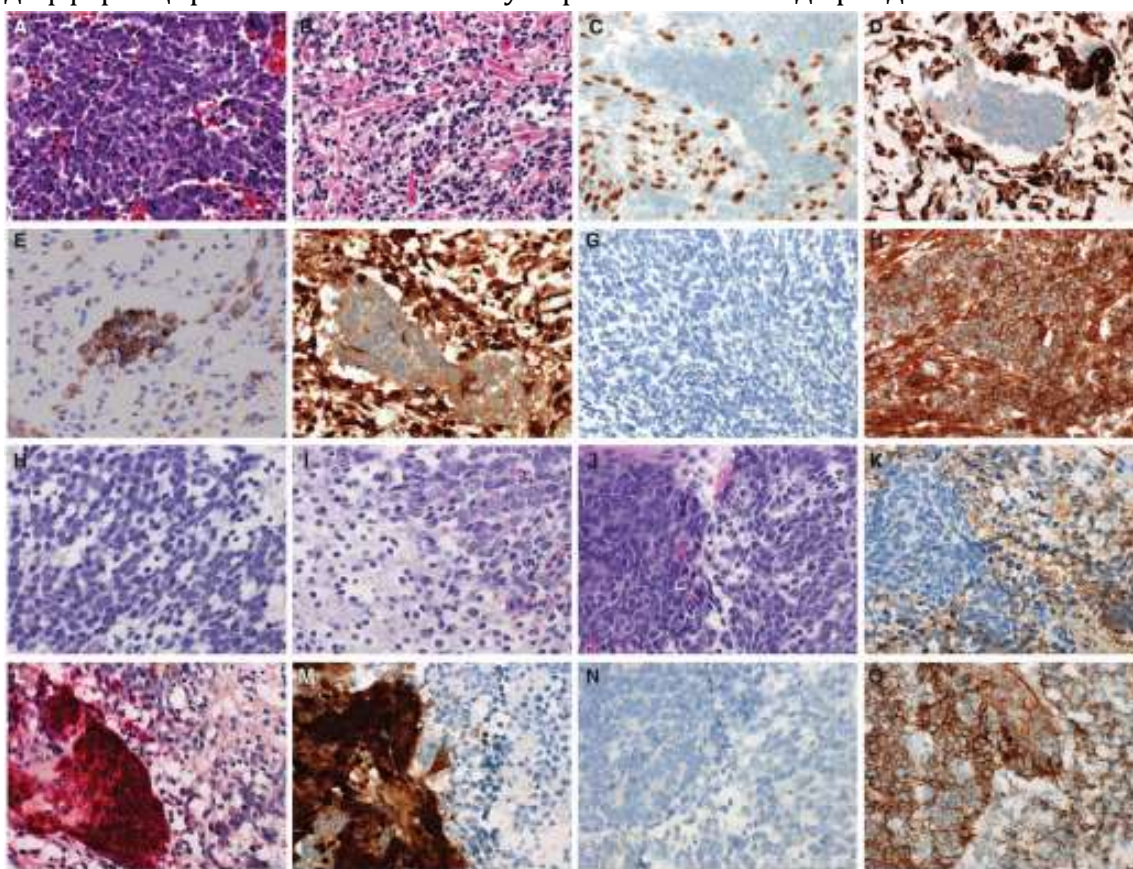
Фигура 1. Различают четыре гистологические группы медуллобластомы: классический вариант (АД), десмопластический/узловой вариант (ЭГ), распространенный узловой вариант (ИЛ), крупноклеточный/анапластический вариант (МП).

Десмопластическая/узловатая и широкоузловая медуллобластома.

Десмопластический/нодулярный (ДН) вариант МБ характеризуется узелками дифференцировки нейроцитов с промежуточными эмбриональными элементами. «Десмоплазия», связанная с десмопластическими/узловыми опухолями, относится к склонности этих опухолей к отложению перицеллюлярного коллагена и обнаруживается по отложению ретикулина, но в дифференцированных узлах отложение ретикулина не обнаруживается (рис. 1Е-Н).

Крупноклеточная/анапластическая медуллобластома. Крупноклеточные и анапластические МБ представляют собой два различных гистологических варианта, которые были объединены в недавних схемах гистологической классификации. Giangaspero и др. в 1992 г. обнаружили, что крупноклеточный подтип МБ связан с неблагоприятным исходом [20]. Более полная схема классификации анаплазии была позже создана Eberhart et al [12]. Анаплазия при МБ связана с увеличением размера клеток, усилением цитологического плеоморфизма, частой митотической активностью и часто наблюдаемым апоптозом (рис. 1М-Н) [12, 37]. В настоящее время нет единого мнения о количестве митотической активности или апоптоза, достаточном для того, чтобы его можно было определить как частое, но некоторые авторы предполагают >10 митозов на 10 полей зрения при высоком увеличении в случае митозов [12].

Гистологические варианты, не присвоенные ВОЗ. Несколько признанных в клинической практике гистологических вариантов официально не признаны в классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. [36]. Несмотря на их редкость и отсутствие четкой диагностической функции, многие из них важны для клинического распознавания из-за их специфической связи с определенными молекулярными особенностями или их склонности влиять на интерпретацию теста. К ним относятся опухоли с дивергентной дифференцировкой, а также так называемые «классические двухфазные», «ганглионейробластомы» (ГНБ) и «пауцинодулярные» формы [38]. Медуллобластома может проявляться дивергентной дифференцировкой и чаще всего представляет собой миогенную или меланоцитарную дифференцировку (ранее называлась медулломиобластомой и меланоцитарной медуллобластомой). На крайнем конце гистологического спектра миогенная дифференцировка проявляется в виде «ленточных клеток» с истинной видимой мышечной исчерченностью (рис. 2), но менее дифференцированные клетки могут проявляться в виде рабдомиобластов.



Фигура 2. Медуллобластомы с дивергентной дифференцировкой характеризуются миогенностью: миогенно-дифференцированная медуллобластома (ММ), дивергентная дифференцировка может быть и в виде меланотической дифференцировки (МП).

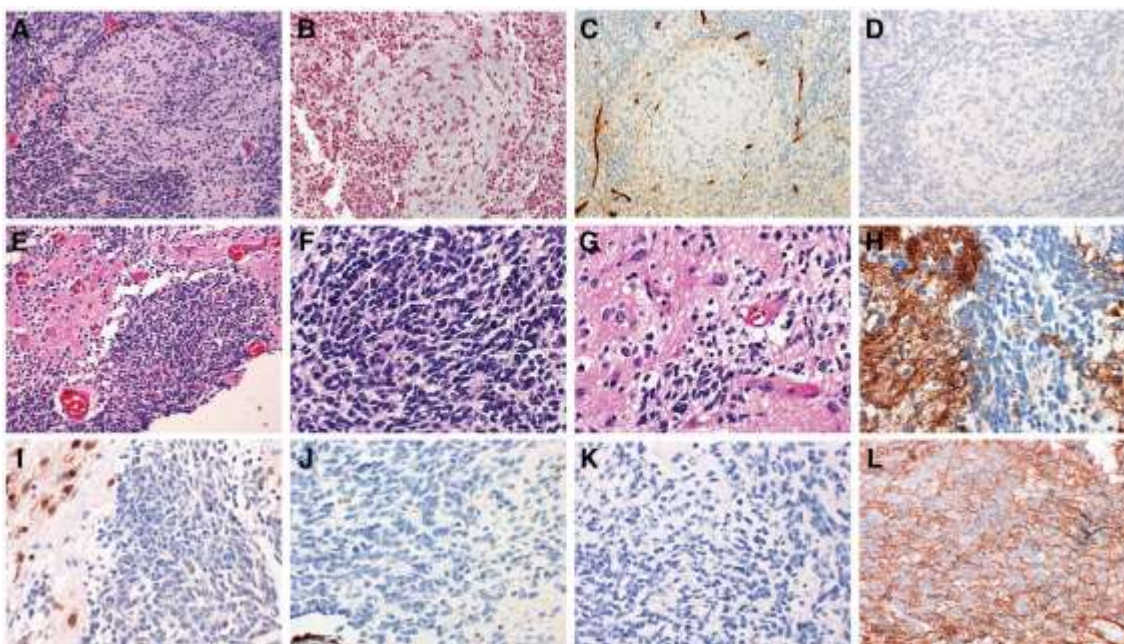


Рисунок 3. Гистологические варианты, не обозначенные ВОЗ: классический двухфазный вариант (AD), вариант ганглионейробластомы (EL).

Молекулярная классификация медуллобластомы. Медуллобластома является одним из старейших и лучше всего охарактеризованных примеров молекулярных подтипов в опухолях. В то время как первые молекулярные подтипы были основаны на профилировании транскрипции с использованием массивов экспрессии [10, 31, 68], дополнительные методы, в том числе с использованием экспрессии белков с помощью ИГХ [13], сигнатур метилирования ДНК и паттернов экспрессии РНК, были разработаны и внедрены в клинических лабораториях [8, 26, 45]. Основные молекулярные группировки приведены ниже с дополнительным обсуждением конкретных методологий молекулярной группировки.

Медуллобластома, активируемая WNT. Опухоли, активируемые WNT, составляют примерно 10–15% МБ [67] и обычно встречаются у детей старшего возраста в возрасте от 7 до 14 лет (чаще всего 10–12 лет). Чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Опухоли в группе WNT имеют классическую морфологию, но также описаны редкие примеры анапластических опухолей WNT. Опухоли WNT возникают вблизи средней линии, но часто поражают ножку, ствол мозга и выходят за пределы отверстия Люшка [48]. Опухоли WNT характеризуются высокой степенью кровоточивости, что отчасти можно объяснить слабым развитием гематоэнцефалического барьера [49]. Опухоли WNT характеризуются экспрессией генов пути WNT и содержат мутации в экзоне 3. CTTNB1 демонстрирует потерю или частичную потерю гена примерно в 85-90% случаев и хромосомы 6 в 85-90% случаев [1, 11, 14, 27, 30, 55]. Существуют и другие гены, обычно мутирующие в WNT МБ, включая TP53, SMARCA4, KMT2D и DDX3X [27, 42, 55]. Примечательно, что мутации TP53 не имеют плохого прогноза в опухолях WNT, как в молекулярной группе SHH [69]. Сообщалось о дополнительной подструктуре молекулярных групп WNT, которая делит группу WNT на подтип WNT-α (70%), который встречается преимущественно у детей, и подтип WNT-β (30%), который встречается преимущественно у взрослых [9]. WNT МБ имеет относительно хороший прогноз в педиатрической популяции, но прогноз у взрослых менее определен [3, 11, 13, 24]. Доступен в большинстве клинических лабораторий

SHH-активированная медуллобластома. Опухоли, активированные SHH, составляют примерно 30% МБ и имеют два пика заболеваемости. Первый пик наблюдается у младенцев, а затем у взрослых и детей старше 16 лет [36]. SHH МБ у взрослых представляет собой основную молекулярную группу, на которую приходится 60% всех случаев [53]. SHH МБ возникает в основном в полушариях мозжечка, но может возникать и в мозжечке.

Медуллобластома без WNT/не-SHH (G3 и G4). Не-WNT/не-SHH МБ представляют собой самую большую молекулярную группу медуллобластом. Он состоит из опухолей G3 и G4 и составляет 20-40% всех случаев. Чаще всего он встречается у детей, но у взрослых составляет до 25% МБ [53]. У взрослых в основном встречаются опухоли G4, опухоли G3 встречаются очень редко. Опухоли без WNT/не-SHH возникают по средней линии и обычно растут до заполнения четвертого желудочка. Опухоли G3 составляют примерно 45% опухолей у детей раннего возраста. С другой стороны, опухоли G4 обычно возникают у детей старшего возраста.

Основы молекулярной классификации. Появилось несколько различных методов для определения молекулярной классификации МБ в клинических условиях. Методы демонстрируют различную производительность в зависимости от способности обнаруживать все молекулярные группы. Методы также отличаются доступностью, капитальными затратами и возможностью легкого перехода на другие типы опухолей.

Молекулярная классификация на основе транскрипции. Самое раннее описание молекулярных подтипов внутри МБ было получено из больших когорт, в которых был проведен кластерный анализ профилей транскрипции из массивов экспрессии [10, 31, 43, 68]. Хотя профилирование транскрипции с использованием массивов экспрессии привело к важным исследованиям в понимании болезней, оно не получило широкого распространения в клинических лабораториях.

Молекулярная классификация на основе иммуногистохимии. В 2011 г. Дэвид Эллисон и его коллеги разработали метод молекулярного субтипирования МБ с использованием ИГХ [13]. Исходная панель содержала четыре иммунных красителя: филамин А, YAP1, GAB1 и бета-катенин [13]. В своем первоначальном дизайне опухоли в молекулярных группах WNT и SHH демонстрировали экспрессию как филамина А, так и YAP1, в то время как опухоли G3 и G4 были отрицательными. Коиммунореактивность филамина А, YAP1 и GAB1 была специфичной для молекулярного типа SHH, тогда как экспрессия филамина А, YAP1 и ядерного бета-катенина была специфичной для молекулярного типа WNT (рис. 4) [13]. В современной практике филамин А часто исключается из панели, потому что YAP1 относительно устойчив и играет избыточную роль в субтипировании филамина А.

Классификация на основе метилирования. Метилирование цитозина в сайтах CpG по всему геному является важным способом эпигенетической регуляции. Со специфическим обогащением промоторов и энхансерных областей статус метилирования CpG имеет важное значение для экспрессии генов, спецификации клеток и статуса дифференцировки. Опухоли имеют уникальную сигнатуру метилирования, которая представляет собой комбинацию клеток происхождения и специфических драйверных мутаций, и эти сигнатуры могут быть использованы для клинической классификации опухолей, включая МБ [26, 61].

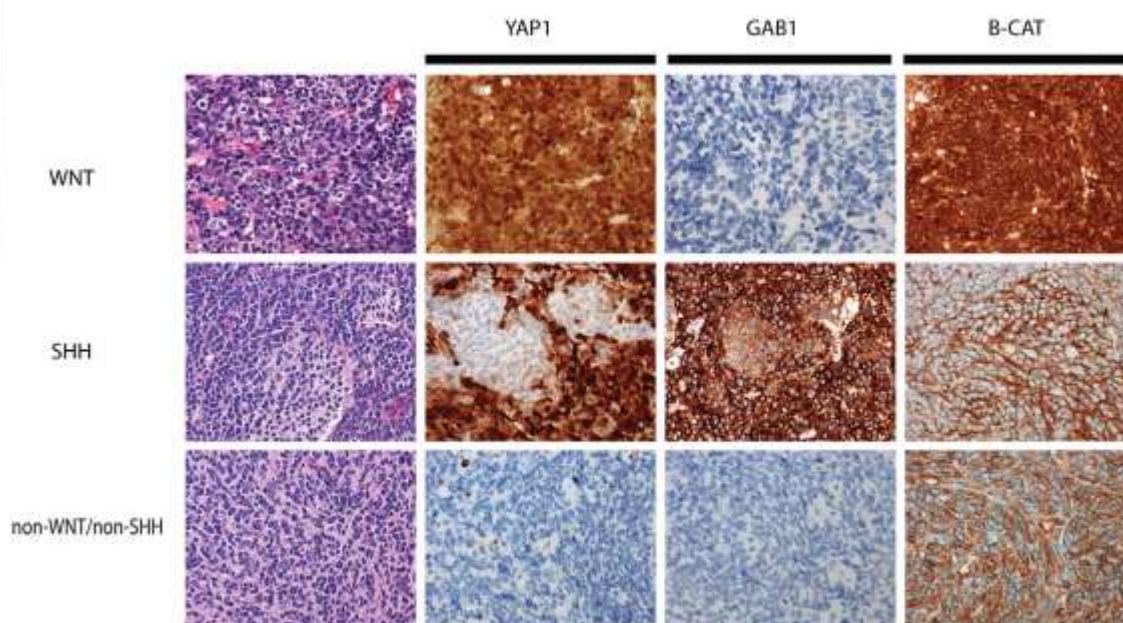


Рисунок 4. Образцы изображений окрашивания для молекулярной подгруппы медуллобластомы с использованием панели YAP1, GAB1 и бета-катенина.

Дополнительные рекомендации. Стандарт невропатологической оценки и лечения резко изменился за последние годы, поскольку мы консолидируем наши накопленные знания о МБ. Диагностику и гистологическую стадию МБ следует проводить в лаборатории, сертифицированной CLIA, с использованием установленных методов. Лаборатории должны работать над своевременной разработкой методов, которые могут различать все молекулярные группы, включая G3 и G4, с помощью платформ, основанных на транскриптоме или метилировании. Хотя большинство лабораторий не имеют возможности выполнять разделение на подгруппы с помощью этих методов, молекулярные подгруппы на основе ИГХ способны идентифицировать и стратифицировать опухоли на группы WNT, SHH или не-WNT/не-SHH. В небольшом количестве центров, если нецелесообразно вводить иммунологический анализ МБ для молекулярной группировки или когда валидация невозможна, следует провести вторичную консультацию.

Выводы. Международное сотрудничество дало возможность глубоко понять и проанализировать биологию и молекулярную основу МБ. Эти результаты сделали МБ прототипом современной классификации опухолей. Развитие в этой области таково, что интеграция молекулярного тестирования в целевые клинические испытания, адаптированные к основному риску, может продлить жизнь пациента и уменьшить количество заболеваний, требующих длительного лечения, путем выбора методов лечения, соответствующих молекулярным группам.

Список ссылок:

1. Andrey K, Felix S, Olga Z, Andrey G, Damian S, Daniel S et al (2019) DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas. *Neuro-Oncology* 21:214–221.

2. Andrey K, Lukas C, Northcott PA, Tanvi S, Marina R, Jones DTW et al (2017) DNA-methylation profiling discloses significant advantages over NanoString method for molecular classification of medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 134:965–967.
3. Arceci RJ (2010) Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification. *Yearb Oncol* 28:203–204.
4. Bailey P (1925) Medulloblastoma cerebelli. *Arch Neurol Psychiatry* 14:192–224.
5. Bailey P, Cushing H (1926) A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Lippincott: Philadelphia.
6. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J et al (1995) Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International society of paediatric oncology (SIOP) and the (German) society of paediatric oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 25:166–178.
7. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK et al (2000) “Large cell/anaplastic” medulloblastomas: a pediatric oncology group study. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:857–865.
8. Capper D, Jones DT, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D et al (2018) DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555:469–474.
9. Cavalli FM, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJ, Luu B et al (2017) Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 31:737–754.e6.
10. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H et al (2011) Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29:1424–1430.
11. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, Langdon JA, Gilbertson RJ, Straughton D, Ellison DW (2006) Wnt/ Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 5:2666–2670.
12. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS et al (2002) Histopathologic grading of medulloblastomas. *Cancer* 94:552–560.
13. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Nicholson SL, Fraga C, Neale G et al (2011) Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 121:381–396.
14. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL et al (2011) Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 29:1400–1407.
15. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT (1984) Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study. *J Neurosurg* 61:657–664.
16. Ferguson S, Lesniak MS (2005) Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus* 18:1–6.
17. Fernandez LA, Northcott PA, Dalton J, Fraga C, Ellison D, Angers S et al (2009) YAP1 is amplified and upregulated in hedgehog-associated medulloblastomas and mediates Sonic hedgehog-driven neural precursor proliferation. *Genes Dev* 23:2729–2741.

18. Geiss GK, Bumgarner RE, Birditt B, Dahl T, Dowidar N, Dunaway Det al (2008) Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat Biotechnol* 26:317–325.
19. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R et al (1999) Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg* 91:971–977.
20. Giangaspero F, Rigobello L, Badiali M, Loda M, Andreini L, Basso G et al (1992) Large-cell medulloblastomas. *Am J Surg Pathol* 16:687–693.
21. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, Gessi M, Kleihues P, Ohgaki H (2006) Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol* 112:5–12.
22. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Currle DS, Eden C et al (2010) Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 468:1095–1099.
23. Gilbertson Richard J, Ellison David W (2008) The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu Rev Pathol* 3:341–365.
24. Goschzik T, Schwalbe EC, Hicks D, Smith A, zur Muehlen A, Figarella-Branger D et al (2018) 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* 19:1602–1616.
25. Helton KJ, Fouladi M, Boop FA, Perry A, Dalton J, Kun L, Fuller C (2004) Medulloblastoma: a radiographic and clinicopathologic analysis of six cases and review of the literature. *Cancer* 101:1445–1454.
26. Hovestadt V, Remke M, Kool M, Pietsch T, Northcott PA, Fischer R et al (2013) Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol* 125:913–916.
27. Jones DT, Jäger N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M et al (2012) Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 488:100–105.
28. King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR et al (2017) Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro Oncol* 19:689–698.
29. Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V et al (2014) Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell* 25:393–405.
30. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA et al (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 123:473–484.
31. Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Lakeman A, van Sluis P et al (2008) Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS ONE* 3:e3088.



32. Korshunov A, Ryzhova M, Jones DTW, Northcott PA, van Sluis P, Volckmann R et al (2012) LIN28A immunoreactivity is a potent diagnostic marker of embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). *Acta Neuropathol* 124:875–881.
33. Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, Kaufman BA, Park TS, Levy BK, Perry A (2001) Large cell/anaplastic medulloblastomas and medulloblastomas: clinicopathological and genetic features. *J Neurosurg* 95:82–88.
34. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A et al (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109.
35. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A et al (2014) International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24:429–435.
36. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820.
37. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson AD J, Clifford SC, Ellison DW (2003) Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood nondesmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:627–632.
38. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE et al (2007) Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas—defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol* 17:151–164.
39. Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS (2010) Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 20:58–66.

