



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_122

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Э. Т. Назаралиева¹, А. П. Герасимов¹, Э. Т. Назаралиева⁴,
Ю. М. Забродская¹, М. А. Шевцов^{2,3}, К. А. Самочерных¹

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова»
— филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,

Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

²«Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

³«Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, 197341, Россия

⁴«Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева», Бишкек, Кыргызстан

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ литературных данных о факторах прогноза течения и эффективности лечения наиболее распространенных злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом, глиом высокой степени злокачественности, эпендимом.

Отмечено, что полученные в последние годы новые данные о молекулярном патогенезе основных групп злокачественных опухолей головного мозга послужили основой для разработки систем стратификации рисков, поиска факторов прогноза и совершенствования методов лечения церебральных опухолей у детей. Представлены примеры шкал, позволяющих выявить кандидатов на хирургическое вмешательство у пациентов с рецидивами церебральных опухолей с оценкой дальнейшего прогноза и возможностью разработки персонализированной тактики послеоперационного лечения.

Указано, что интеграция клинических и биологических данных для обеспечения дифференцированного подхода к лечению детских церебральных опухолей, адаптированного к уровням риска, потенциально может изменить интенсивность традиционной терапии и сделать возможным внедрение в клиническую практику новых методов лечения этих опухолей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: представить анализ литературных данных о факторах прогноза течения и эффективности лечения наиболее распространенных злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом, глиом высокой степени злокачественности, эпендимом.

С целью получения полной и актуальной информации были выполнены поисковые запросы в различных соответствующих базах данных: MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, International Pharmaceutical Abstracts, Pub Med Central, Киберленинка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детские церебральные опухоли, медуллобластома, эмбриональная опухоль, эпендимома, рецидивы церебральных опухолей, шкалы прогноза, молекулярно-генетические характеристики.

Для цитирования: Назаралиева Э. Т., Герасимов А. П., Назаралиева Э. Т., Забродская Ю. М., Шевцов М. А., Самочерных К. А. Современные подходы к прогнозированию течения и исходов лечения наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей головного мозга у детей (литературный обзор). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(4):122–132. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_122

MODERN APPROACHES TO PREDICTING THE COURSE AND OUTCOMES OF TREATMENT
OF THE MOST COMMON MALIGNANT BRAIN TUMORS IN CHILDREN
(LITERATURE REVIEW)

E. T. Nazaralieva¹, A. P. Gerasimov¹, E. T. Nazaralieva⁴,
Yu. M. Zabrodskaya¹, M. A. Shevtsov^{2,3}, K. A. Samochernych¹

¹«Russian Research Neurosurgical Institute named after Prof. A. L. Polenov» — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC named after V. A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Mayakovsky str., 12, St. Petersburg, 191014

²«Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences», St. Petersburg, Russia

³«World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine», Federal State Budgetary Institution «NMIC named after V. A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197341, Russia

⁴«Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev», Bishkek, Kyrgyzstan

RESUME. The analysis of literature data on the factors of prognosis of the course and effectiveness of treatment of the most common malignant brain tumors in children — medulloblastoma, glioma of high malignancy, ependyma.

It is noted that the new data obtained in recent years on the molecular pathogenesis of the main groups of malignant brain tumors have served as the basis for the development of risk stratification systems, the search for prognostic factors and the improvement of methods of treatment of cerebral tumors in children. Examples of scales are presented that allow identifying candidates for surgical intervention in patients with recurrent cerebral tumors with an assessment of further prognosis and the possibility of developing personalized tactics for postoperative treatment.

It is indicated that the integration of clinical and biological data to provide a differentiated approach to the treatment of pediatric cerebral tumors, adapted to risk levels, can potentially change the intensity of traditional therapy and make it possible to introduce new methods of treatment of these tumors into clinical practice.

OBJECTIVE: to present an analysis of the literature data on the prognostic factors of the course and effectiveness of treatment of the most common malignant brain tumors in children — medulloblastoma, glioma of high malignancy, ependym.

In order to obtain complete and up-to-date information, search queries were performed in various relevant databases: MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, International Pharmaceutical Abstracts, Pub Med Central, Cyberleninka.

KEYWORDS: infantile cerebral tumors, medulloblastoma, embryonic tumor, ependymoma, relapses of cerebral tumors, prognosis scales, molecular genetic characteristics.

For citation: Nazaralieva E. T., Gerasimov A. P., Nazaralieva E. T., Zabrodskaya Yu. M., Shevtsov M. A., Samochernych K. A. Modern approaches to predicting the course and outcomes of treatment of the most common malignant brain tumors in children (literature review). Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(4):122–132. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_122

Введение.

Опухоли головного мозга (ОГМ) являются наиболее распространенными онкологическими заболеваниями детского возраста, наряду с онкогематологическими заболеваниями. Уровень заболеваемости в экономически развитых странах составляет примерно 6 на 100 000 детей, на их долю приходится около 25 % всех злокачественных новообразований у педиатрических пациентов [1–4]. Кроме того, отмечен рост заболеваемости ОГМ с 2,13 случаев на 100 000 детей в 1975 г. до 2,99 в 2017 г. [5]. В последние годы произошла эволюция представлений о биологических основах большинства ОГМ у детей, что позволяет повысить выживаемость больных, в частности за счет разработки новых направлений терапии и более точной стратификации пациентов с целью обеспечения адекватного применения соответствующих методов лечения. Интеграционный подход обеспечил увеличение 5-летней выживаемости с 55 % в 1975 г. до 76 % в 2017 г. [5].

Повышение показателей клинической эффективности лечения ряда ОГМ у детей обусловлено глав-

ным образом применением в нейроонкологии многопараметрической нейровизуализации, ряда новых нейрохирургических методов лечения, лучевой терапии и полихимиотерапии, а также совершенствованием поддерживающей терапии, применяемой у этой категории пациентов [3, 6]. Однако эти тенденции сопровождаются в большинстве случаев повышением токсичности проводимого лечения с рядом неблагоприятных последствий для самого ребенка, его семьи и общества. Более того, для ряда ОГМ прогноз остается неизменным уже десятки лет [6, 7].

Результаты исследований по разработкам и совершенствованию методов прогноза течения и исхода этой группы заболеваний позволяют констатировать, что возраст на момент постановки диагноза, пол, степень анаплазии опухоли, ее гистологические подтипы и анатомическая локализация являются основными прогностическими факторами. К примеру, исследования показали, что для детей, у которых ОГМ диагностирована в более старшем возрасте, как правило, характерна лучшая выживаемость по сравнению с пациентами раннего возраста [8].

Разрабатываемые в последние годы критерии прогноза ОГМ в большинстве случаев базируются на представлениях о молекулярных основах их патогенеза. Выявлен ряд молекулярных маркеров прогноза этих заболеваний, большинство ОГМ стратифицированы в отношении риска для пациентов, что позволяет проводить комплексный анализ клинических, гистологических и молекулярно-генетических характеристик данного контингента больных. На основании полученных данных исследователи осуществляют прогноз выживаемости и разрабатывают алгоритм выбора методов лечения данной категории пациентов. В то же время сообщения о разработке систем прогноза выживаемости и возникновения рецидивов у детей с ОГМ, а также шкал, которые были бы эффективны для применения в реальной клинической практике единичны и не систематизированы, что свидетельствует об актуальности углубленного изучения этих аспектов.

Цель работы: представить анализ литературных данных о факторах прогноза течения и эффективности лечения наиболее распространенных злокачественных опухолей головного мозга у детей — медуллобластом, глиом высокой степени злокачественности, эпендимом.

С целью получения полной и актуальной информации были выполнены поисковые запросы в различных соответствующих базах данных: MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register, International Pharmaceutical Abstracts, Pub Med Central, Киберленинка.

Медуллобластома представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль головного мозга у детей и составляет примерно 20 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [3, 9, 10]. На долю этой опухоли приходится более 60 % внутричерепных эмбриональных опухолей [2].

Исторически выделяли классический подтип медуллобластомы, на долю которого приходится 72 % всех случаев, десмопластический/узловой вариант, подгруппой которого является медуллобластома с обширными узлами (MBEN), и крупноклеточный/анпластический вариант опухоли [2].

Результаты транскриптомного анализа медуллобластом способствовали глобальному консенсусу, согласно которому была определена идентификация четырех дискретных молекулярных подгрупп опухоли, вероятно, происходящих из различных клеток. Изучение молекулярно-генетического профиля этих групп опухолей позволило идентифицировать соматические мутации, вызывающие модификацию хроматина, как ведущий фактор гетерогенности медуллобластом, обусловленной эпигенетической дисрегуляцией [11–13]. Генетически определенные типы медуллобластом включают: wingless-activated (WNT)-активированный — 1-я группа, sonichedgehog (SHH)-активированный — 2-я группа, которая в свою очередь делится на подтипы без мутации *TP53* — дикого типа (*TP53* wildtype) и с мутацией *TP53* (*TP53*-mutant), 3-я и 4-я группы

не имеют активацию сигнальных путей WNT и SHH (не-WNT/не-SHH) [6, 7].

WNT тип, на долю которого приходится примерно 10 % всех медуллобластом, часто возникает у детей более старшего возраста с одинаковым гендерным распределением, локализуется по средней линии, но при этом нередко проникают в латеральный карман ствола мозга через отверстие Люшка [7]. Опухоли WNT типа редко метастазируют, для них характерен классический вариант морфологии [4].

На долю SHH типа приходится примерно 30 % всех случаев медуллобластомы, для нее характерно преимущественно бимодальное возрастное распределение: опухоль выявляется либо у детей младше трех лет, либо в подростковом возрасте [2, 6]. Медуллобластома SHH, возникающая из клеток-предшественников, локализуется в абсолютном большинстве случаев в полушариях мозжечка [12].

Все узловатые десмопластические медуллобластомы принадлежат к подгруппе SHH, хотя могут наблюдаться и другие гистологические варианты [13]. Эпигеномное профилирование позволило выявить еще четыре клинически различных молекулярных подкласса SHH медуллобластом: альфа, бета, гамма и дельта [11]. При этом установлено, что медуллобластома SHH-альфа чаще выявляется у детей, тогда как у младенцев, как правило, обнаруживаются SHH-бета и SHH-гамма медуллобластомы, а опухоли SHH-дельта обычно наблюдаются у взрослых пациентов [4].

Опухоли не-WNT/не-SHH типа 3-й группы составляют 25 % всех случаев медуллобластом, преобладают у лиц мужского пола, чаще выявляются у детей в возрасте от 2 до 5 лет [4]. Полагают, что эти опухоли возникают из нервных стволовых клеток, опухоли часто метастазируют [13]. Медуллобластомы 3-й группы могут быть связаны с активацией ГАМКергических и фоторецепторных путей. Для них характерны многочисленные геномные aberrации, в то время как повторяющиеся соматические варианты нуклеотидов встречаются нечасто [14].

Медуллобластома не-WNT/не-SHH типа 4-й группы составляет 35 % всех медуллобластом, чаще выявляются у лиц мужского пола и являются доминирующей молекулярной подгруппой опухолей у детей в возрасте от 3 до 16 лет [15]. Как и опухоли 3-й группы, эти медуллобластомы возникают в IV желудочке, часто уже при постановке диагноза выявляются метастазы. При этом их клинические симптомы проявляются достаточно медленно [16]. Генетические аномалии в опухолях 4-й группы включают инактивирующие мутации гистоновой деметилазы *KDMS6A* и модулятора гистонов *PRDM6*, tandemные дубликации *SNCAIP* и амплификации *CDK6* и *MYCN*. Хромосомные вариации включают делецию хромосомы 8, 11 или 18p, приобретение хромосомы 1 или 17q и изохромосомы 17q, последнее является наиболее распространенной цитогенетической аномалией в данной подгруппе опухолей [17].

Прогностические факторы. Традиционные системы стратификации прогноза неблагоприятного течения заболевания для медуллобластом предусматривают учет таких факторов, как возраст, степень резекции опухоли и метастатический статус для определения групп со стандартным и высоким уровнем риска, что, в свою очередь, позволяет выбрать тактику лечения [9]. Оценка риска «стандартная» включает такие факторы, как возраст старше 3 лет, локализованное образование с возможностью выполнения обширного или практически тотального удаления опухоли (величина остаточного объема опухоли составляет менее 1,5 см²). В остальных случаях риск квалифицируется как высокий [6]. Однако эти и другие исторические прогностические маркеры (такие как анапластический вариант морфологии опухоли) являются фактически суррогатами молекулярной подгруппы медуллобластомы, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования стратификации опухолей.

Педиатрические пациенты со стандартным риском медуллобластом с опухолью WNT имеют хороший прогноз, 5-летняя выживаемость без прогрессирования после проведения стандартного лечения превышает 90 %.

К настоящему времени описаны прогностические характеристики и в отношении опухоли SHH. В частности, показано, что младенческие медуллобластомы SHH бета и гамма различаются, при этом для опухолей подгруппы бета характерен плохой прогноз, тогда как для подгруппы гамма — значительно лучший [18, 19].

Для медуллобластом 3-й и 4-й групп также характерны различные варианты прогноза течения заболевания, на которые влияет врожденная молекулярная гетерогенность. Например, для опухолей группы 3, как правило, характерен плохой прогноз, особенно в случаях амплификации MYC, эти опухоли часто не поддаются традиционной терапии [6], в то время как медуллобластомы 4-й группы демонстрируют переменный прогноз, включают новообразования с низким уровнем риска неблагоприятного течения заболевания, для которых характерна потеря хромосомы 11 или 17 [12]. Инфантильные опухоли 4-й группы встречаются нечасто, для них характерен плохой прогноз [20, 21].

Проведение адьювантной краниоспинальной лучевой терапии и комбинированной химиотерапии после выполнения резекции опухоли, сопровождается в последние десятилетия значительным повышением выживаемости пациентов, поэтому этот подход рассматривается в качестве общепринятого стандарта лечения.

Высококлеточная глиома у детей — pediatric high-grade gliomas (pHGG). Наряду с медуллобластомами pHGG являются одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей ЦНС у детей с совокупной заболеваемостью

1,1 на 100 000 детей [1]. Несмотря на изменения парадигмы, базирующейся на учете представлений о молекулярных подгруппах pHGG, отличающихся от взрослых аналогов, и ряд достижений в терапии определенных видов опухолей (таких как младенческая HGG), в последние десятилетия достигнут лишь незначительный прогресс в лечении этих опухолей. На долю pHGG приходится более 40 % всех случаев смерти от опухолей головного мозга у детей, поэтому они остаются в центре внимания специалистов [21].

Благодаря крупнейшему молекулярному метаанализу pHGG, включающему геномное, эпигеномное и транскриптомное профилирование, в настоящее время идентифицированы по крайней мере девять подгрупп pHGG с присущими им биологическими и/или клиническими характеристиками, такими как возраст, локализация опухоли и прогноз [22, 23].

Установлено, что доминирующие подгруппы pHGG экспрессируют мутации гистонов HIST1H3B (H3.1) в положениях K27, H3.2 (редко) и H3F3A (H3.3) в положениях K27 и G34 [23, 24]. H3K27M pHGG биологически характеризуются aberrантной экспрессией в результате потери триметилирования по лизину 27 гистона 3 [24], клинически — расположением опухолей по средней линии (варолиев мост, средний мозг, таламус, спинной мозг) и более молодым возрастом пациентов [23], pHGG подгруппы H3.3 G34 обычно локализуются в полушариях головного мозга и выявляются у подростков и в более старших возрастных группах [25].

На рис. 1 представлена глиальная опухоль срединной локализации с морфологией пилоцитарной астроцитомы, в которой обнаруживается мутация H3 K27M, что позволяет отнести ее к диффузной срединной глиоме с изменением гена H3 K27 grade 4, ICD-O code 9585/3 с неблагоприятным прогнозом.

На рис. 2 представлена глиальная опухоль с морфологией глиобластомы, признаками некроза, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов. Отмечаются проявления мутации гена IDH1, что позволяет отнести опухоль к астроцитоме grade 4, ICD-O code 9445/3 с относительно благоприятным прогнозом.

Факторы прогноза. До появления молекулярной классификации, описанной выше, двумя ведущими клиническими прогностическими факторами pHGG были степень хирургической резекции и гистологическая характеристика опухоли. В частности, неполная резекция и 4 степень анаплазии HGG, свидетельствовали о неблагоприятном прогнозе [26]. Это положение сохраняется и сегодня, однако оно дополняется молекулярной стратификацией опухолей. В некоторых исследованиях также сообщалось о прогностической значимости экспрессии метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) в отношении эффективности терапии темозоломидом и исходов лечения [27].

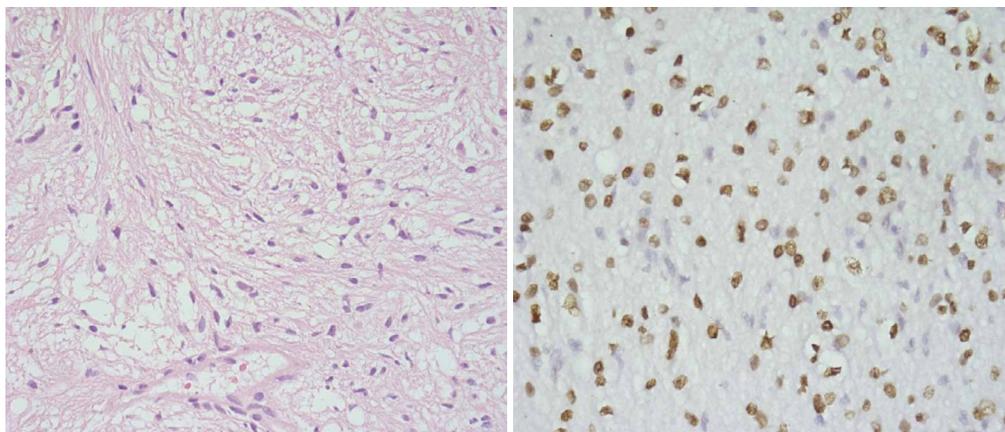


Рисунок 1. Глиальная опухоль срединной локализации с морфологией пилоцитарной астроцитомы (А/А) и признаками мутации H3 K27M (коричневое окрашивание ядер) (Б/В). а/а — окр. гематоксилин-эозин, ув. x400; б/б — иммуногистохимическая реакция с антителом к H3 K27-mutant, ув. X400.

Figure 1. A glial tumor of median localization with the morphology of pilocytic astrocytoma (A/A) demonstrates the H3 K27M mutation (brown staining of nuclei) (B/B). a/a — staining with hematoxylin and eosin, x400; b/b — immunohistochemical reaction with an antibody to the mutant H3 K27, x400.

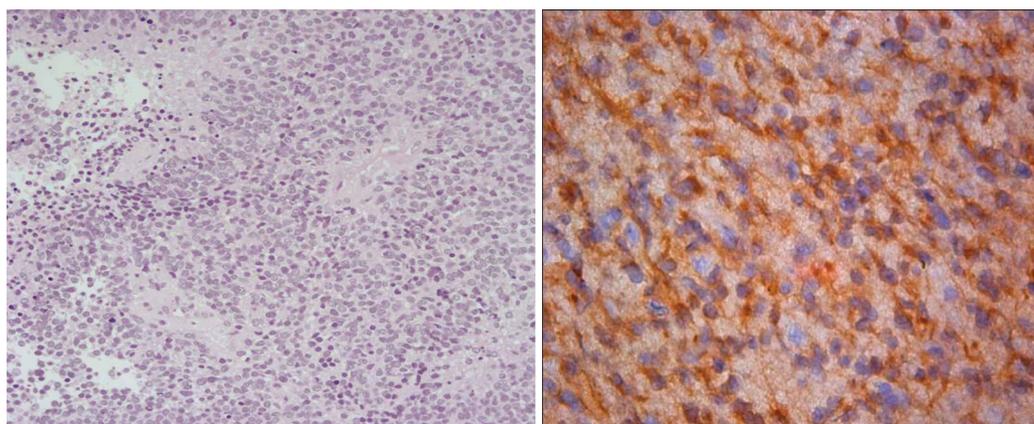


Рисунок 2. Глиальная опухоль с морфологией глиобластомы с признаками некроза, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов. Мутация гена IDH1 (коричневое окрашивание клеток).а/а — окр. гематоксилин — эозин, ув. x200; б/б — иммуногистохимическая реакция с антителом к IDH 1r132h-mutant, ув. x400

Figure 2. A glial tumor with glioblastoma morphology with necrosis, mitosis, vascular endothelial proliferation. Mutation of the IDH1 gene (brown cell staining).а/а — staining with hematoxylin and eosin, x200 b/b — immunohistochemical reaction with an antibody to IDH 1r132h mutant, x400

Эпендимома. На долю эпендимом приходится примерно 10 % в структуре всех опухолей ЦНС у детей. Большинство случаев наблюдается у пациентов в возрасте до пяти лет, опухоль чаще встречается у мальчиков (соотношение 0,23: 0,17) [28]. Более 90 % детских эпендимом имеют внутричерепное происхождение. Из них две трети локализуются в задней черепной ямке, а оставшаяся треть локализуется в супратенториальном отделе. Лептоменингеальные метастазы встречаются редко, о них сообщают в 2–20 % случаев [29].

Выделяют четыре основных гистологических подгруппы эпендимомы: субэпендимома и миксопапиллярная эпендимома (grade 1), классическая (grade 2) и анапластическая (grade 3) [30, 31].

Использование гистологической классификации в качестве надежного прогностического маркера

оказалось не всегда ценным, отчасти из-за субъективного характера оценки степени злокачественности и гетерогенности опухоли. Эти факторы, наряду с углублением представлений о геномных характеристиках эпендимомы у детей, привели к тому, что Консорциум по информированию о молекулярных и практических подходах к таксономии опухолей ЦНС (сІМРАСТ) рекомендовал ВОЗ принять новую интегрированную гистологическую/биологическую систему классификации эпендимом [32].

Геномное и метиломное профилирование этих опухолей выявило девять различных молекулярных подтипов, четыре из которых составляют большинство педиатрических эпендимом в компартаментах PF (PF-A и PF-B) и ST (ST-ZFTA и ST-YAP). Эпендимомы PF-A биологически характеризуются эпигенетическим нарушением регуляции метилирования ДНК

и модификации гистонов, часто сопровождающимся отсутствием триметилирования H3K27 [33, 34]. За исключением некоторых геномных дисбалансов, а именно увеличения 1q и потери 6q, они обычно демонстрируют сбалансированный геном [30, 34]. Этот вариант опухоли является наиболее распространенным у младенцев и детей раннего возраста, для него характерна тенденция к инфильтрации, диссеминации и, как следствие, плохой прогноз [35]. Из-за их преимущественного латерального расположения и высокой инвазивности часто бывает сложно выполнить тотальную резекцию опухоли, что обуславливает высокую частоту ее рецидивов [36].

Исследования последних лет по изучению характеристик метилирования позволили выделить 9 второстепенных подтипов PF-A и 5 подгрупп PF-B, демонстрирующих различную клиническую и генетическую гетерогенность [37, 38]. Более чем в 70 % эпендимом ST определяется слияние генов, ассоциированное с транслокацией «цинковых пальцев» (ZFTA, ранее C11orf95), чаще всего RELA-ZFTA, их обозначают как ST-RELA или, в последнее время, ST-ZFTA [37, 39]. Этот подтип встречается у детей и взрослых, но редко у младенцев и часто локализуется в лобных или теменных долях, при этом часто наблюдаются внутриопухолевые кровоизлияния, кисты или некрозы [40].

Факторы прогноза. Как и в отношении медуллобластомы, некоторые клинические и гистологические маркеры прогноза эпендимомы, такие как локализация, возраст пациента, степень анаплазии опухоли в последние годы были признаны устаревшими из-за идентификации молекулярных подгрупп. Наиболее последовательным клиническим маркером является степень хирургической резекции, при этом в некоторых исследованиях сообщается о 60-ти процентной разнице по уровням выживаемости при полной и неполной резекции опухоли [30, 41, 42]. Положительный прогностический эффект полного иссечения опухоли отмечается при всех молекулярных вариантах [37].

Инфильтративная природа, локализация и предрасположенность к метастазированию предполагают, что эпендимомы PF-A должны иметь более плохой прогноз по сравнению с аналогами PF-B. Это предположение подтверждено ретроспективным анализом 820 пациентов с эпендимомой PF в четырех независимых когортах [43]. Была установлена отрицательная связь с увеличением на 1q в случаях PF-A, с уровнем выживаемости 30 %, несмотря на резекцию опухоли и проведение лучевой терапии [42].

Общепринятым стандартом для эпендимомы является максимально безопасная хирургическая резекция с последующей адьювантной лучевой терапией в дозе 54–59,4 Гр. Эти данные основаны на результатах одноцентрового исследования с участием 107 детей, демонстрирующем 7-летнюю выживаемость без прогрессирования 77 % и общую выживаемость на уровне 85 % [42].

Исследование Children's Oncology Group ACNS0121 подтвердило эффективность агрессивного хирургического подхода с последующей немедленной послеоперационной лучевой терапией даже у детей в возрасте до 3 лет по сравнению с историческим контролем [43].

Общая оценка традиционных факторов риска.

Возраст на момент постановки диагноза остается важным прогностическим фактором [44–46]. Риск смертности снижается по мере увеличения возраста на момент постановки диагноза. По сравнению с детьми грудного возраста риск летального исхода снижен на 40 % и 53 % у пациентов, которым был поставлен диагноз в возрасте 1–9 лет и 10–19 лет соответственно. В целом связанные с возрастом биологические варианты, включая различия по гистологическим характеристикам, степени анаплазии и локализации опухоли, зависящее от возраста применение методов лечения и ответа на лечение, могут рассматриваться в качестве основных факторов прогноза выживаемости молодых пациентов [47, 48].

Локализация. После учета известных прогностических факторов может быть также установлен определенный иерархический порядок повышения риска смертности в зависимости от первичной локализации опухоли: мозжечок, мост, большие полушария головного мозга, ствол мозга. Для моста и ствола мозга был установлен соответственно более низкий и более высокий риск смертности по сравнению с другими локализациями [49]. Подобный прогноз, по-видимому, отражает клинические реалии, поскольку удаление опухоли может повредить жизненно-важные структуры развивающегося мозга [9].

Кроме того, локализация опухоли имеет большое прогностическое значение в аспекте ее анатомической доступности при оперативном лечении и обеспечения радикальности резекции. В свою очередь радикальность резекции новообразования может определяться достоверной идентификацией границ опухоли, что особенно важно при манипуляциях вблизи функционально значимых зон мозга [44, 45]. Так, локализация в стволе головного мозга определяется как неблагоприятный фактор, для этих вариантов опухоли характерна наихудшая выживаемость больных [9].

Гистологический тип. Для гистологических подтипов опухолей также характерны различные показатели выживаемости, в зависимости от степени анаплазии (grade) [49, 50]. Несмотря на то, что эмбриональные опухоли являются наиболее неблагоприятной подгруппой по выживаемости (grade 4), медуллобластомы демонстрируют довольно хороший ответ на современные терапевтические схемы и характеризуются умеренным риском смертности наряду с глиомами низкой степени злокачественности [50].

В прогнозе течения опухолей головного мозга у детей следует комплексно учитывать гистологический тип и степень анаплазии опухоли по взаимосвязи с локализацией опухоли или другими факторами.

Возможности разработки методов и шкал прогноза рецидивов церебральных опухолей больных детского возраста. Следует отметить, что сообщения о методах прогноза рецидивов церебральных опухолей единичны, а в отношении применения у педиатрических пациентов таких работ в доступной нам литературе не оказалось.

Разработка шкалы оценки рецидивирующей глиобластомы NIN явилась первой попыткой решить эту проблему и показала себя ценным и объективным стандартом [51, 52]. Повторное хирургическое вмешательство является относительно редким вариантом лечения рецидивирующей глиобластомы, потому что заболевание часто выходит за пределы местной терапии, когда оно диагностировано. Тем не менее, есть группа пациентов с рецидивирующей глиобластомой, которым рекомендована максимальная хирургическая резекция [51–53]. Единственной проблемой является отсутствие надежных руководств, определяющих благоприятных кандидатов на хирургическое вмешательство среди пациентов с рецидивирующей глиобластомой.

Применение шкалы рецидива глиобластомы NIN может помочь клиницистам разработать соответствующий план лечения, когда опухоль рецидивирует или прогрессирует, и эта шкала может быть полезна исследователям, разрабатывающим протоколы клинических исследований. Однако, как указывают некоторые авторы, шкала имеет определенные ограничения [54, 55].

Park C.K. et al. (2013) предприняли попытку разработки шкалы прогноза выживаемости пациентов с рецидивирующей глиобластомой, которым ранее было проведено хирургическое лечение. Клинические данные 55 пациентов с этой опухолью были оценены после хирургического лечения. Анализ выживаемости Каплана-Мейера и регрессионное моделирование пропорциональных рисков Кокса использовались для определения прогностических переменных для разработки прогностической шкалы. После многомерного анализа для включения в новую прогностическую шкалу были выбраны показатели общего состояния ($p=0,078$) и вовлечения эпендимы ($p=0,025$). Разработанная шкала была проверена на отдельной группе из 96 пациентов из 3 разных институтов [51].

Трехуровневая шкала (диапазон оценок 0–2 балла), состоящая из аддитивных баллов функционального статуса Карновского (KPS) (0 для $KPS \geq 70$ и 1 для $KPS < 70$) и вовлечения эпендимы (0 — отсутствие усиления и 1 — усиление стенки желудочка на магнитно-резонансной томографии) достоверно выделяли группы с хорошим (0 баллов; медиана выживаемости 18,0 мес), промежуточным (1 балл; медиана выживаемости 10,0 мес) и плохим прогнозом (2 балла; медиана выживаемости 4,0 мес). Новая шкала была успешно применена к валидационной когорте пациентов с отличным прогнозом среди групп (медиана выживаемости 11,0, 9,0 и 4,0 месяца для групп с 0, 1 и 2 баллами соответственно). По мнению авторов, учитывая результаты анализа выживаемости

для различных прогностических групп, предложенная шкала может быть использована для выбора тактики лечения рецидивирующей ГБ [51].

В работах Кима А.В. (2020) представлена шкала прогнозирования рецидива нейроэпителиальных опухолей у больных детского возраста, которая может быть использована в клинической практике для оценки прогноза и разработки персонализированной тактики послеоперационного лечения. В шкале, основанной на экспертных оценках, сделанных клиницистом, была принята матрица сравнений, описывающая предпочтения одного пациента перед другим или их эквивалентность с точки зрения заданного исхода. Матрица была получена из попарных сравнений почти случайно отобранной группы из 108 пациентов по принципу «каждый с каждым». Вторая шкала была основана на балльной оценке показателей, при этом за основу была взята схема трёхбалльной оценки каждого показателя по степени влияния на рецидив: 1 — рецидив маловероятен, 2 — влияние показателя нейтральное, 3 — рецидив вероятен. Наиболее информативной оказалась шкала, основанная на применении метода логистической регрессии, которая помимо оценки баллов, позволяет оценить и непосредственно вероятность рецидива у конкретного пациента. Для анализа были изначально использованы 18 показателей, разработана формула для определения вероятного прогноза рецидива НЭО головного мозга у детей [45, 53].

Все три шкалы оказались достаточно информативными и достаточно хорошо согласующимися между собой по отношению к возможности возникновения рецидива опухоли ($p < 0,001$), которая составляет 72 %. По мнению автора, внедрение в клиническую практику этой шкалы прогнозирования рецидива НЭО в сочетании с персонализированным регламентом контрольного клиничко-нейровизуализационного обследования позволяет повысить эффективность профилактики и ранней диагностики повторного роста НЭО головного мозга у больных детского возраста [45, 53].

Классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021). Подход к классификации опухолей ЦНС с использованием нескольких параметров (гистологические, молекулярно-генетические характеристики и клиничко-биологическое поведение) позволяет более свободно применять градацию внутри одного типа опухоли, подчеркивая их биологическое сходство и приближая градацию опухолей ЦНС к таковой при опухолях иных локализаций, не ограничиваясь гистологической степенью злокачественности. Интеграция генетических альтераций повышает уровень точности диагностики, обеспечивает оптимальную прогностическую и предиктивную информацию, ее результаты важны для выбора тактики лечения. Данные о рассмотренных в настоящей статье опухолях в соответствии с современной классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. с указанием ключевых диагностических генов, молекул, сигнальных путей и/или их комбинаций представлены в таблице 1 [56].

Таблица 1. Опухоли головного мозга у детей по классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года, 5-я версия
Table 1. 2021 WHO CNS Tumors Classification of Pediatric Brain Tumors, Version 5

Тип опухоли Type of tumor	Поврежденные гены/ молекулярные мишени
Диффузные высоко злокачественные глиомы детского типа Paediatric-type diffuse high grade gliomas	MYB- или MYBL1 BRAF, FGFR семейный IDH-дикий тип, H3-дикий тип, PDGFRA, MYCN, EGFR (метилом) MYB- or MYBL1 BRAF, FGFR family IDH-wild type, H3-wild type, PDGFRA, MYCN, EGFR (methylome)
Эпендимальные опухоли Ependymal tumors	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2 H3K27me3, EZHIP (метилом) NF2, MYCN ZFTA, RELA, YAP1, MAML2 H3K27me3, EZHIP (methylome) NF2, MYCN
Эмбриональные опухоли. Медуллобластома Embryonic tumors. Medulloblastoma	CTNNB1, APC TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI1, GLI2 MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (метилом) SMARCB1, SMARCA4 C19MC амплификация или экспрессия LIN28ADICER1 CTNNB1, APC TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI1, GLI2 MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (methylome) SMARCB1, SMARCA4 C19MC amplification or expression of LIN28A DICER1

Заключение.

Анализ данных литературы показал, что в последние годы происходят коренные изменения, ознаменовавшие сдвиг парадигмы представлений о молекулярном патогенезе основных групп злокачественных опухолей головного мозга. Это в свою очередь послужило основой для разработки как систем стратификации рисков, так и поиску факторов прогноза и новых методов лечения ОГМ у детей.

В то время как достижения в области адьювантной терапии, несомненно, улучшили выживаемость детей со злокачественными опухолями головного мозга, парадигма «одна терапия подходит всем» не может отразить и адаптироваться к разнообразному молекулярному ландшафту, характеристики которого в последние годы постоянно углубляются. В частности, перспективным на наш взгляд, может быть изучение метаболома опухоли. Безусловно, интеграция клинических и биологических данных для обеспечения стратификации подходов к лечению детских церебральных опухолей, адаптированных к уровням риску, потенциально может изменить интенсивность традиционной терапии и сделать возможным внедрение в клиническую практику новых методов лечения этой группы новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Статья является обзорной публикацией без использования персональных данных пациентов. **This article is a review publication without using of patient personal dates.**

ORCID авторов / ORCID of authors

Назаралиева Элеонора Тууганбаевна/
Nazaralieva Eleonora Tuuganbaevna
<https://orcid.org/0000-0001-6165-9544>

Герасимов Александр Павлович/
Gerasimov Alexander Pavlovich
<https://orcid.org/0000-0001-9787-8132>

Назаралиева Эльнора Тууганбаевна/
Nazaralieva Elnura Tuuganbaevna
<https://orcid.org/0000-0002-0955-9180>

Забродская Юлия Михайловна/Zabrodskaya Yulia Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Шевцов Максим Алексеевич/Shevtsov Maxim Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>

Самочерных Константин Александрович/
Samochnykh Konstantin Alexandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-0350-0249>

Литература/References

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *NeuroOncol.* 2021; 23: 1–10. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *ActaNeuropathol.* 2016; 131: 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Khanna V, Achey R.L., Ostrom Q. T., Block-Beach H., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., de Blank P.M. Incidence and survival trends for medulloblastomas in the United States from 2001 to 2013. *J. Neurooncol.* 2017; 135: 433–441. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2594-6>.
- Orr B. A. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *BrainPathol.* 2020; 30: 664–678. <https://doi.org/10.1111/bpa.12837>.
- Hossain MJ, Xiao W, Tayeb M, Khan S. Epidemiology and prognostic factors of pediatric brain tumor survival in the US: Evidence from four decades of population data. *CancerEpidemiol.* 2021;72:101942. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101942>.
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S. C., Doz F. et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. *ActaNeuropathol.* 2016; 131: 821–831. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1569-6>.
- Cotter JA, Hawkins C. Medulloblastoma: WHO 2021 and Beyond. *PediatrDevPathol.* 2022; 25 (1): 23–33. <https://doi.org/10.1177/10935266211018931>.
- Siegel DA, Li J, Ding H, Singh SD, King JB, Pollack LA. Racial and ethnic differences in survival of pediatric patients with brain and central nervous system cancer in the United States. *Pediatric Blood & Cancer.* 2019; 66 (2): 27501. <https://doi.org/10.1002/pbc.27501>.
- Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть 1. Эпидемиология. Патофизиология. Диагностика. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2013; 4(38): 59–70. [Hachatryan V.A., Ulitin A.YU., Samochnykh K.A. idr. Medulloblastoma (literature review). Part 1. Epidemiology. Pathoformology. Diagnostics. *Nejrohirurgiya i nevrologiyadetskogovozrasta.* 2013; 4(38): 59–70. (In Russ.)]
- Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B. et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2017; 31: 737–754. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.005>.
- Назаралиева Э.Т., Герасимов А.П., Забродская Ю.М., Иванова Н.Е., Шевцов М.А., Хачатрян В.А. Некоторые генетические маркеры низкозлокачественных глиом головного мозга у детей и их потенциальное значение в разработке терапии. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.* 2021; XIII (4): 103–110. [Nazaralieva E. T., Gerasimov A. P., Zabrodskaya YU.M., Ivanova N.E., SHevcov M.A., Hachatryan V.A. Some genetic markers of low-grade cerebral gliomas in children and their potential importance in the development of therapy. *Rossijskijnejrohirurgicheskiy zhurnal im. prof. A. L. Polenova.* 2021; XIII (4): 103–110 (In Russ.)]
- Raybaud C., Ramaswamy V., Taylor M. D., Laughlin, S. Posterior fossa tumors in children: Developmental anatomy and diagnostic imaging. *ChildsNerv. Syst.* 2015; 31: 1661–1676. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2834-z>.
- Lafay-Cousin L., Smith A., Chi S.N., Wells E., Madden J., Margol A. et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63: 1527–1534. <https://doi.org/10.1002/pbc.26042>.
- Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A. S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T. et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature.* 2017; 547: 311–317. <https://doi.org/10.1038/nature22973>.
- Maier H., Dalianis T., Kostopoulou O.N. New Approaches in Targeted Therapy for Medulloblastoma in Children. *Anticancer.Res.* 2021; 41: 1715–1726. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14936>.
- Ramaswamy V., Remke M., Shih D., Wang X., Northcott P.A., Faria C. C. et al. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent. *Pediatr. BloodCancer.* 2014; 61: 1190–1194. <https://doi.org/10.1002/pbc.25002>.
- Szalontay L., Khakoo Y. Medulloblastoma: An Old Diagnosis with New Promises. *Curr. Oncol. Rep.* 2020; 22: 90. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00953-4>.
- Robinson G.W., Rudneva V.A., Buchhalter I., Billups C.A., Waszak S.M., Smith K.S. et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): Therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 768–784. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30204-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30204-3).
- Lafay-Cousin L., Bouffet E., Strother D., Rudneva V., Hawkins C., Eberhart C. 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 (ACNS 1221). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 223–231. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00845>.
- Kool M., Jones D.T., Jager N., Northcott P.A., Pugh T.J., Hovestadt V. et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell.* 2014; 25: 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.004>.
- Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma-subgroups. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 886–896. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9539>.
- Diaz A.K., Baker S.J. The genetic signatures of pediatric high-grade glioma: No longer a one-act play. *Semin. Radiat. Oncol.* 2014; 24: 240–247. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.06.003>.
- Mackay A., Burford A., Carvalho D., Izquierdo E., Fazal-Salom J., Taylor K.R. et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell.* 2017; 32: 520–537. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.017>.
- Castel D., Philippe C., Calmon R., Le Dret L., Truffaux N., Bodaert N. et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *ActaNeuropathol.* 2015; 130: 815–827. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1478-0>.
- Korshunov A., Ryzhova M., Hovestadt V., Bender S., Sturm D., Capper D. et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *ActaNeuropathol.* 2015; 129: 669–678. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1405-4>.

26. Pollack I.F., Boyett J.M., Yates A.J., Burger P.C., Gilles F.H., Davis R.L. et al. Children's Cancer, G. The influence of central review on outcome associations in childhood malignant gliomas: Results from the CCG-945 experience. *NeuroOncol.* 2003; 5: 197–207. <https://doi.org/10.1215/S1152851703000097>.
27. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T., Holmes E.J., Lavey R.S., Bouffet E. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: A report from the Children's Oncology Group. *NeuroOncol.* 2011; 13: 410–416. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq205>
28. Amirian E.S., Armstrong T.S., Aldape K.D. et al. Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: A study using Surveillance, Epidemiology, and End Results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology.* 2012; 39: 116–124. <https://doi.org/10.1159/000339320>
29. Benesch M., Mynarek M., Witt H., Warmuth-Metz M., Pietsch T., Bison B., et al. Newly Diagnosed Metastatic Intracranial Ependymoma in Children: Frequency, Molecular Characteristics, Treatment, an Outcome in the Prospective HIT Series. *Oncologist* 2019; 24: 921–929. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0489>.
30. Pajtler K.W., Mack S.C., Ramaswamy V., Smith C.A., Witt H., Smith A. et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *ActaNeuropathol.* 2017; 133: 5–12. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1643-0>.
31. Bandopadhyay P., Silvera V.M., Ciarlini P., Malkin H., Bi W.L., Bergthold G. et al. Мyxopapillaryependymomas in children: Imaging, treatment and outcomes. *J. Neurooncol.* 2016; 126: 165–174. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1955-2>.
32. Ellison D.W., Aldape K.D., Capper D., Fouladi M., Gilbert M.R., Gilbertson R.J. et al. cIMPACT-NOW update 7: Advancing the molecular classification of ependymal tumors. *BrainPathol.* 2020; 30: 863–866. <https://doi.org/10.1111/bpa.12866>.
33. Mack S.C., Witt H., Piro R.M., Gu L., Zuyderduyn S., Stutz A.M. et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature.* 2014; 506: 445–450. <https://doi.org/10.1038/nature13108>.
34. Michealraj K.A., Kumar S.A., Kim L.J.Y., Cavalli F.M.G., Przelicki D. et al. Metabolic Regulation of the Epigenome Drives Lethal Infantile Ependymoma. *Cell.* 2020; 181: 1329–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.047>.
35. Zapotocky M., Beera K., Adamski J., Laperierre N., Guger S., Janzen L. et al. Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma: Cure at a cost. *Cancer.* 2019; 125: 1867–1876. <https://doi.org/10.1002/cncr.31995>.
36. Ramaswamy V., Taylor M.D. Treatment implications of posterior fossa ependymoma subgroups. *Chin. J. Cancer.* 2016; 35: 93. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0155-6>.
37. Pajtler K.W., Witt H., Sill M., Jones D.T., Hovestadt V., Kratochwil F. et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *CancerCell.* 2015; 27: 728–743. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.04.002>.
38. Cavalli F.M.G., Hubner J.M., Sharma T., Luu B., Sill M., Zapotocky M. et al. Heterogeneity within the PF-EPN-B ependymoma subgroup. *ActaNeuropathol.* 2018; 136: 227–237. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1888-x>.
39. Arabzade A., Zhao Y., Varadharajan S., Chen H.C., Jessa S., Rivas B. et al. ZFTA-RELA Dictates Oncogenic Transcriptional Programs to Drive Aggressive Supratentorial Ependymoma. *Cancer Discov.* 2021; 11: 2200–2215. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1066>.
40. Nowak J., Junger S.T., Huflage H., Seidel C., Hohm A., Vandergrift L.A. et al. MRI Phenotype of RELA-fused Pediatric Supratentorial Ependymoma. *Clin. Neuroradiol.* 2019; 29: 595–604. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0704-2>.
41. Merchant T.E., Bendel A.E., Sabin N.D., Burger P.C., Shaw D.W., Chang E. et al. Conformal Radiation Therapy for Pediatric Ependymoma, Chemotherapy for Incompletely Resected Ependymoma, and Observation for Completely Resected, Supratentorial Ependymoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 974–983. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01765>.
42. Merchant T.E., Li C., Xiong X., Kun L.E., Boop F.A., Sanford R.A. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: A prospective study. *LancetOncol.* 2009; 10: 258–266. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70342-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70342-5).
43. Ramaswamy V., Hielscher T., Mack S.C., Lassaletta A., Lin T., Pajtler K.W. et al. Therapeutic Impact of Cytoreductive Surgery and Irradiation of Posterior Fossa Ependymoma in the Molecular Era: A Retrospective Multicohort Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 2468–2477. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7825>.
44. Plotkin S.R., O'Donnell C.C., Curry W.T., Bove C.M., MacCollin M., Nunes F.P. Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: A retrospective analysis of 55 patients. *J. Neurosurg. Spine.* 2011; 14: 543–547. <https://doi.org/10.3171/2010.11.SPINE10350>.
45. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А., Олюшин В.Е., Потемкина Е.Г., Улитин А.Ю. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* 2020; 12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov K.K., Zrelov A.A., Samochernykh K.A., Olyushin V.E., Potemkina E.G., Ulitin A.Yu. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). *Rossiiskii neirokhirurgicheski izhurnal im. professora A.L. Polenova.* 2020; 12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russ.)]
46. Ким А.В., Хачатрян В.А. Результаты интраоперационной флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты при хирургическом лечении детей с рецидивами нейроэпителиальных опухолей. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017; 81 (1): 51–57. [Kim A.V., Hachatryan V.A. Results of intraoperative fluorescent diagnostics using 5-aminolevulinic acid in the surgical treatment of children with recurrent neuroepithelial tumors. *Voprosyneirokhirurgiiim. N.N. Burdenko.* 2017; 81 (1): 51–57 (In Russ.)]
47. Hankinson TC, Dudley RW, Torok MR, Patibandla MR, Dorris K, Poonia S, et al. Short-term mortality following surgical procedures for the diagnosis of pediatric brain tumors: outcome analysis in 5533 children from SEER, 2004–2011. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 17 (3): 289–297. <https://doi.org/10.3171/2015.7.PEDS15224>.
48. Samaan MC, Akhtar-Danesh N. The impact of age and race on longevity in pediatric astrocytic tumors: A population-based study. *Pediatric Blood & Cancer.* 2015; 62 (9): 1567–1571. <https://doi.org/10.1002/pbc.25522>.
49. Karalexi MA, Papatoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): gaps persist across 14 cancer registries.

- Eur. J. Canc. 2015; 51 (17): 2665–2677. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.018>.
50. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neurooncology*. 2018; 20 (4): 1–86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy131>.
51. O’Kane R, Mathew R, Kenny T, Stiller C, Chumas P. United Kingdom 30-day mortality rates after surgery for pediatric central nervous system tumors. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2013; 12 (3): 227–234. <https://doi.org/10.3171/2013.5.PEDS12514>.
52. Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim YH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *NeuroOncol*. 2013;15(8):1096–1101. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not069>.
53. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, DelloIacono D, McNabb A et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastomamultiforme. *J ClinOncol*. 2010; 28: 3838–3843. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.0582>.
54. Ким А.В., Федоров Е.В., Шевцов М.А. и др. Некоторые особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.И. Поленова*. 2020; 12 (2): 9–16. [Kim A. V., Fedorov E. V., Shevcov M. A. idr. Some features of recurrence of neuroepithelial brain tumors in children. *Rossijskijneirohirurgicheskijzhurnalim. prof. A. L. Polenova*. 2020; 12 (2): 9–16. (In Russ.)]
55. Xu T, Chen J, Lu Y. Recurrent glioblastoma: not only surgery. *J ClinOncol*. 2011; 29: 102–103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5548>.
56. Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES, Sisti MB. Evaluating the benefit of repeat surgery for recurrent glioblastomamultiforme. *Neurosurgery*. 2010;67:16–17. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000390612.35337.9f>.
57. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 2021; 23(8): 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.