

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55>

Диффузная срединная глиома ствола головного мозга: генетические особенности, сложности и перспективы лечения

А.М. Крянев¹, И.Д. Розанов¹, С.С. Лебедев^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,2}, К.С. Титов^{1,3}, Т.А. Якушева^{1,3}, М.Х. Салпагаров¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Иван Дмитриевич Розанов oncolog.rozanov@yandex.ru

Диффузная срединная глиома головного мозга – редкая, но очень агрессивная и резистентная глиальная опухоль. Данная патология характеризуется невозможностью выполнения радикального хирургического лечения, радиорезистентностью, невосприимчивостью к лекарственной терапии, высокой детской заболеваемостью, низким качеством жизни пациентов, частым развитием осложнений в виде неврологического дефицита и неблагоприятным прогнозом. Отсутствие эффективной схемы лечения диффузной срединной глиомы головного мозга вызывает необходимость поиска альтернативных методов (терапия вирусами, иммунотерапия), однако данных по этой теме пока недостаточно, что требует ее дальнейшего изучения.

Ключевые слова: глиома, диффузная глиома, педиатрическая глиома, глиома ствола головного мозга, глиома моста головного мозга, глиома среднего мозга

Для цитирования: Крянев А.М., Розанов И.Д., Лебедев С.С. и др. Диффузная срединная глиома ствола головного мозга: генетические особенности, сложности и перспективы лечения. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):49–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55>

Diffuse midline glioma of the brainstem: genetic features, complications and treatment prospects

A.M. Kryanov¹, I.D. Rozanov¹, S.S. Lebedev^{1,2}, D.N. Grekov^{1,2}, K.S. Titov^{1,3}, T.A. Yakusheva^{1,3}, M.Kh. Salpagarov¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Ivan Dmitrievich Rozanov oncolog.rozanov@yandex.ru

Diffuse midline glioma of the brain is a rare but very aggressive and resistant glial tumor. This pathology is characterized by impossibility of radical surgical treatment, radioresistance, resistance to drug treatment, high morbidity in children, low quality of life of the patients, frequent complications in the form of neurologic deficit, and unfavorable prognosis. The absence of effective treatment scheme for diffuse midline glioma requires identification of other methods (oncolytic virus therapy, immunotherapy) but there is not enough data on this topic leading to the necessity of its further investigation.

Keywords: glioma, diffuse glioma, pediatric glioma, brainstem glioma, pontine glioma, midbrain glioma

Для цитирования: Kryanov A.M., Rozanov I.D., Lebedev S.S. et al. Diffuse midline glioma of the brainstem: genetic features, complications and treatment prospects. Oukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(1):49–55. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-49-55>

Введение

Впервые диффузная глиома ствола (ДГС) головного мозга была описана в 1925 г. W. Harris. Сегодня проблема лечения и продолжительности жизни пациентов с данной патологией остается предметом дискуссий, а варианты терапии этого заболевания малоэффективны. Согласно Международной классификации онкологических заболеваний ДГС вошли в группу диффузных срединных глиом в связи со схожестью показателей выживаемости и ответа на терапию. Глиальные опухоли локализуются в среднем мозге, мосте или продолговатом мозге, что предполагает наличие симптомокомплексов, аналогичных этим новообразованиям [1–5]. В данную группу входят как доброкачественные глиомы, так и высокозлокачественные диффузные глиомы, характеризующиеся быстрым ростом, сложностью терапии и резистентностью к лекарственному лечению [3].

Частота встречаемости вариантов ДГС с высокими показателями общей выживаемости (более 2 лет) составляет менее 10 % случаев [6]. Такие опухоли чаще возникают у детей и молодых пациентов и характеризуются длительным проявлением симптоматики [7]. До 90 % ДГС содержат патогномоничную мутацию в генах *H3F3A* (до 65 % опухолей) и *HIST1H3B* (до 25 % опухолей) [8]. Современные клинические исследования в основном направлены на оценку лучевой (ЛТ) и/или химиотерапии (ХТ) с использованием новых агентов, таких как антиангиогенные факторы, ингибиторы рецепторов фактора роста, и иммунотерапии, показавших свою эффективность в биологических и доклинических исследованиях [9, 10].

Эпидемиология и молекулярно-генетические особенности диффузных срединных глиом

Диффузная срединная глиома — одна из наиболее злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Чаще всего она возникает в детском возрасте. Выявляемость данной патологии во всех возрастных группах составляет 6–7 случаев на 100 тыс. населения в год. Почти 60 % всех злокачественных опухолей головного мозга у детей представлено именно ДГС. В структуре летальности, связанной с опухолями головного мозга, данное заболевание составляет 14–16 % [6, 11].

Глиомы ствола головного мозга составляют около 12,5 % всех глиом ЦНС у детей до 14 лет и в 80 % случаев локализуются в области моста головного мозга. Средний возраст манифестации заболевания — 7 лет. Медиана выживаемости после установления диагноза «злокачественная диффузная глиома ствола головного мозга» не превышает 12 мес, и более чем за 30 лет наблюдения продолжительность жизни пациентов с такими новообразованиями остается неизменно низкой [12]. При этом, по некоторым оценкам, 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость во всех возрастных группах

составляет 42–44; 9–10; 4–4,5; 3–3,5 и 2,2 % соответственно, т.е. 90 % пациентов умирают в течение первых двух лет [13, 14].

Злокачественная ДГС развивается из стволовых клеток-предшественников олигодендроцитов. По некоторым данным, основным фактором активации онкогенеза являются мутации в гене *H3F3A* (K27, G34) и *HIST1H3B* (K27 в гистоне H3), что запускает инициализацию и рост опухолевой ткани. Выявлено, что опухоли с мутацией H3.3K27M почти полностью ограничены полушариями головного мозга и составляют 16,2 % от общего числа новообразований данной локализации, чаще всего расположенных в теменной и височной долях. Они развиваются преимущественно у подростков и молодых пациентов (медиана возраста — 15 лет) и характеризуются более высокими показателями общей выживаемости по сравнению с другими опухолями с мутантными вариантами гистона H3 (средний возраст — 18 мес; 2-летняя общая выживаемость — 27,3 %; $p < 0,0001$ по сравнению с опухолями с мутацией H3.3K27M; $p = 0,00209$ по сравнению с опухолями с мутацией H3.1H27M) [8, 15, 16]. Варианты мутации H3.3K27M распределены по всему среднему мозгу и мосту; они встречаются в 63 % диффузных внутренних понтиновых глиом и 59,7 % опухолей срединных структур, не связанных со стволом головного мозга. При всех локализациях эти мутации ассоциированы с низкими показателями выживаемости (общая выживаемость — 11 мес, 2-летняя общая выживаемость — 4,7 %). Мутация H3.1/3.2K27M чаще всего встречается в области моста головного мозга (21,4 % случаев). В основном опухоли с этой мутацией выявляются у детей и молодых пациентов (медиана возраста — 5 лет) и характеризуются значительно более высокими показателями общей выживаемости (медиана — 15 мес) по сравнению с опухолями с мутацией H3.3K27M. Многофакторный анализ, учитывающий мутации гистонов, возраст, выживаемость, пол, наличие мутации K27M в H3.3 и H3.1, продемонстрировал, что эти факторы независимо связаны с более низкими показателями выживаемости ($p < 0,0001$) [6, 15].

В злокачественных ДГС часто обнаруживаются повторяющиеся мутации *PIK3CA*, *TP53*, *PDGFRA*, *BRAF*, *HIST1H3B*, обуславливающие рост и развитие опухоли, резистентность к лечению и теоретически являющиеся терапевтической мишенью. Мутация pK27-M в гистоне H3 наиболее часто встречается в клетках опухолей, расположенных в стволе головного мозга, преимущественно у детей (80 % случаев). Миссенс-мутация ACVR1 (ALK2) обнаруживается в 31 % случаев и достоверно связана с более молодым возрастом пациентов, большей медианой выживаемости и наличием мутаций pK27-M, *PIK3CA* или *PIK3R1*. Клонально активирующая мутация ACVR1 является онкогенным фактором и вызывает рост злокачественной ДГС [17].

Слияние генов, включающее киназный домен каждого из трех генов рецептора нейротрофина (NTRK), особенно часто обнаруживаемое в опухолях младенцев, встречается в 69 % случаев этих опухолей и активирует передачу сигналов RTK/RAS [17, 18]. К частым мутациям в клетках злокачественной ДГС, способствующим прогрессированию опухоли, наряду с K-27M относят мутации в рецепторных тирозинкиназах (рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), фактора роста фибробластов (FGFR)), сигнальном пути WNT (вызывает чрезмерную пролиферацию атипических клеток на фоне повышения В-катенина), гене *TP53* (приводит к повышенной нестабильности ДНК, связана с увеличением резистентности к ХТ, обнаруживается в 75 % случаев). Также могут сверхэкспрессироваться и амплифицироваться транскрипционный фактор MYCN и его белок-мишень PVT1, что приводит к прогрессированию и рецидивированию опухоли. Большую роль в формировании и развитии злокачественной ДГС независимо от наличия мутации K27 в гистоне H3 играет также аномальная передача сигналов Hedgehog [16, 19, 20].

Мутация K27-M в клетках глиальных опухолей возникает вследствие замены аминокислоты лизин 27 на метионин в вариантах гистона H3. Открытие данной мутации привело к изменению классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения: опухоли с мутацией K27-M выделены в отдельную группу — злокачественные срединные глиомы. Для определения прогноза лечения злокачественных глиом необходимы молекулярно-генетические исследования и выявление наличия мутации K27-M. В опухолях с мутацией K27-M наблюдается не только замена H3, но и гиперэкспрессия белка EZH и мутация EGFR. Названные генетические нарушения могут привести к потере метилирования H3, что способствует онкогенезу множества опухолей ЦНС. Точная роль мутации K27-M в гистоне H3 до сих пор до конца неизвестна, однако ее наличие достоверно связано с худшим прогнозом — меньшей медианой выживаемости пациентов. При этом опухоли с мутациями в H3.3 характеризуются худшим прогнозом по сравнению с опухолями с мутациями в H3.1. Пациенты со злокачественными ДГС и мутацией K27-M в гистоне H3, у которых опухоль располагается в проекции таламуса, имеют лучшие показатели выживаемости, чем те, у которых глиома находится в области ствола или спинного мозга [8, 16, 19, 21].

Хирургическое лечение диффузных срединных глиом

Неблагоприятный прогноз при злокачественных ДГС независимо от результатов гистологического исследования в течение многих лет являлся основанием для отказа от проведения хирургического вмешательства в любом объеме [22]. В связи с глубинной локали-

зацией опухоли эффективное оперативное лечение данных опухолей не представляется возможным. В редких случаях краевого расположения новообразования можно провести стереотаксическую биопсию для подтверждения диагноза и определения молекулярно-генетического статуса опухоли, однако данная манипуляция в большинстве случаев неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов, хотя прямой ее корреляции с показателями выживаемости не выявлено [14, 22–24].

В настоящее время с учетом новых возможностей определения генетического статуса опухоли, важного для прогнозирования результатов лечения, нейрохирургическое сообщество склоняется к необходимости выполнения в рутинной клинической практике биопсии при злокачественных ДГС. Возможность безопасного и малоинвазивного получения материала является определяющим фактором. Использование робот-ассистированных технологий при стереотаксической биопсии демонстрирует высокий уровень безопасности [24]. В ходе ретроспективного обзора 22 случаев стереотаксической биопсии злокачественной ДГС отмечено развитие временных неврологических нарушений у 15 пациентов, при этом летальных исходов не было. Проведение биопсии отрицательно не влияло на результаты терапии; медиана общей выживаемости составила $10,4 \pm 3,8$ мес [24].

Лучевая терапия диффузных срединных глиом

Наиболее эффективным методом лечения злокачественной глиомы ствола головного мозга с учетом невозможности и нецелесообразности тотальной хирургической резекции является ЛТ (терапия направленным ионизирующим излучением высокой мощности). Стандартный подход в ЛТ ДГС — конвенциональное фракционирование до суммарной очаговой дозы (СОД) 54–60 Гр с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр за фракцию в течение 5–6 нед [6, 25]. По данным разных авторов, общая выживаемость при таком подходе не изменилась за последние 20 лет и составляет от 11,5 до 15 мес. С учетом крайне неблагоприятного прогноза исследованы различные подходы к ЛТ, включающие использование как гиперфракционированного (облучение области злокачественной опухоли с захватом здоровых тканей, 6-дневный курс, РОД 1,17 Гр 2 раза в день до СОД 70,2), так и гипофракционированного (РОД 3 Гр, 5-дневные курсы до СОД 39 Гр, обеспечивает медиану выживаемости до 7,8 мес) режимов. При первом подходе медиана выживаемости достигает 7,8 мес, во втором — 8 мес [11].

Повторное облучение является относительно новым методом лечения пациентов с ДГС. Такой подход может облегчить симптомы и улучшить прогноз, хотя и не является радикальным решением проблемы, а представляет собой, скорее, вариант паллиативного

лечения. Повторное облучение может быть вариантом выбора при прогрессировании заболевания, хотя в редких случаях оно приводит к увеличению риска развития неврологической токсичности [26]. Сегодня есть несколько исследований, посвященных этому методу лечения, но сделать окончательный вывод о результатах повторного облучения сложно из-за небольшого числа пациентов, включенных в анализ. Первым и единственным проспективным исследованием было исследование I/II фазы, проведенное с целью определения оптимальной дозы повторного облучения для пациентов с ДГС. Оценены 3 режима лечения 12 пациентов: РОД 24 Гр в 12 фракциях; 26,4 Гр в 12 фракциях и 30,8 Гр в 14 фракциях. Режим РОД 24 Гр в 12 фракциях был предпочтительным с учетом его профиля безопасности и эффективности. Клиническое улучшение наблюдалось у всех пациентов, кроме одного; качество жизни повысилось почти у 2/3 больных (снижение интенсивности и частоты головных болей, регрессия или отсутствие нарастания неврологического дефицита, умеренная токсичность или ее отсутствие) [27, 28].

Лекарственная терапия злокачественных диффузных срединных глиом

Получены хорошие результаты сочетания ЛТ и ХТ темозоломидом. При добавлении в день облучения темозоломида в дозе 75 мг/м² с последующим проведением 12 курсов адъювантной ХТ этим препаратом в дозе 75–100 мг/м² курсами по 21 дню с перерывом между курсами в 7 дней 9-месячная выживаемость пациентов со злокачественными ДГС составила 56 %, 1-летняя — 35 %, 2-летняя — 17 %, медиана общей выживаемости — 9,5 мес [29]. При этом можно добиться медианы выживаемости без прогрессирования в 7,5 мес [30].

В настоящее время нет разницы в стандартах лечения глиом головного мозга с мутацией H3K27-M и без нее. Поэтому при прогрессировании злокачественной ДГС используются те же лекарственные агенты, что и при прогрессировании любой глиомы высокой степени злокачественности [31]. Вариантом выбора при прогрессировании злокачественной ДГС является бевацизумаб — лекарственный препарат на основе антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Также используются препараты из группы производных нитрозомочевины, к которым относятся ломустин, кармустин и фотемустин. Они обладают высокой липофильностью и, как следствие, проникают через гематоэнцефалический барьер. Возможно использование комбинации ломустина и бевацизумаба. Вариантом выбора при отсутствии эффективности предыдущих методов лечения может стать комбинация карбоплатина и иринотекана [32].

На фоне терапии (после хирургического лечения, ЛТ, ХТ) происходят изменения в клетках опухоли, которые можно охарактеризовать как гипермутацию.

Мутация *IDH1/2* характеризуется генетической поломкой, вызывающей избыточное накопление метаболита 2-гидроксигутарата, отвечающего за процессы метилирования ДНК. Подавление данной мутации алкилирующими агентами (ХТ) снижает пролиферативную активность клеток. Иммунофлуоресцентный анализ показал, что в опухолях с гипермутацией в гене *IDH* значительно больше SOX2+-, Ki67+-клеток по сравнению с опухолями с мутацией *IDH* дикого типа.

В опухолях с мутацией *IDH* гипермутация возникает независимо от изменений числа копий *CCND2*, что свидетельствует о наличии множества путей увеличения пролиферации стволоподобных неопластических клеток при возникновении рецидива после комплексной терапии. Увеличение количества пролиферирующих стволоподобных неопластических клеток в опухолях с мутацией *IDH* связано со снижением показателей общей выживаемости. Генетические изменения на фоне лечения могут менять клетки злокачественной диффузной глиомы в сторону более пролиферативного фенотипа.

Отсутствие значимого клинического ответа на ХТ алкилирующими агентами (темозоломидом) у пациентов со злокачественными ДГС также связано с экспрессией O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) [18, 33]. При аутопсии после комплексного лечения в клетках злокачественной ДГС обнаружена приобретенная повышенная передача сигналов MAPK в сигнальном пути фосфо-ERK1/2T202/Y204 (не выявлено при биопсии). Известно, что мутация гена *IDH* вызывает резистентность к ингибиторам EGFR и рецепторов тирозинкиназ [34].

Терапия ONC-201. ONC-201 — это селективный низкомолекулярный антагонист дофамина рецептора D2/3, первый в своем классе лиганд, индуцирующий апоптоз клеток, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), соединение, индуцирующее TIC-10. Также при воздействии на мишень этот препарат активирует комплексный ответ на стресс ATF4/CHOP, вызывая гибель опухолевых клеток через путь TRAIL/DEATH 5, ингибирует окислительное фосфорилирование через p-тус и деактивирует передачу сигнала Akt/ERK в опухолевых клетках. Данные процессы вызывают апоптоз опухолевых клеток, антипролиферативный эффект и остановку клеточного цикла опухоли.

При использовании ONC-201 при злокачественных ДГС у детей и взрослых, перенесших ЛТ, с подтвержденным рецидивом медиана выживаемости без прогрессирования составила около 14 нед, медиана общей выживаемости — 17 нед. Также на фоне терапии этим препаратом отмечены случаи полной регрессии заболевания (по рентгенологическим данным). На данный момент проводятся исследования эффективности терапии ONC-201 после ЛТ у детей. Препарат показывает

удовлетворительную переносимость. Наблюдение 22 педиатрических пациентов показало, что средняя продолжительность лечения ONC-201 после ЛТ и до прогрессирования заболевания составила 20,6 нед, при этом выживаемость 5 (22,7 %) больных достигла 2 лет после установления диагноза [18, 33, 35]. Эффективность терапии глиом с мутацией H3K27-M наиболее высока при использовании химиотерапевтических агентов [31].

Таргетная терапия. Исследования показали, что применение эверолимуса увеличивает продолжительность жизни пациентов со злокачественными ДГС с мутациями EGFR (избыточной экспрессией EGFR). При таких мутациях основным aberrантным путем в клетках опухоли является сигнальный путь PIK3/AKT/mTOR. Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) — белок серин/треонин-киназы, отвечающий за клеточный метаболизм и выживаемость. Ингибирование данного пути с помощью эверолимуса способно увеличивать показатели выживаемости пациентов со злокачественными ДГС до 20,47 мес [33].

С учетом наличия активирующей мутации ACRV1 у 31 % больных с такими опухолями проведены исследования комбинации вандетаниба и эверолимуса в мышинной модели. Получены данные о приемлемой переносимости этих препаратов и их умеренной токсичности. Отмечалось увеличение медианы выживаемости голых мышей с 38 (без лечения) до 60 дней [34, 36]. Назначение эверолимуса и вандетаниба 4 педиатрическим пациентам со злокачественными ДГС показало удовлетворительную переносимость (основной побочный эффект — развитие артериальной гипертензии), нарастание неврологической симптоматики на фоне лекарственной терапии, связанное с медленным прогрессированием заболевания. Лечение данными препаратами продолжалось от 2 до 6 мес и прекращалось на фоне ухудшения общего самочувствия пациентов. Продолжительность жизни больных варьировала от 9 до 20 мес [34].

Терапия онколитическими вирусами

Терапия злокачественных ДГС онколитическим аденовирусом DNX-2401 с введением препарата непосредственно в опухоль через заднюю ножку мозжечка на фоне ЛТ способна значительно увеличить медиану выживаемости (до 17,8 мес). Исследование 29 педиатрических пациентов показало уменьшение размеров опухоли у 9 больных. Частичный положительный ответ на лечение наблюдался у 3 пациентов, стабилизация заболевания — у 8. Однако терапия онколитическим аденовирусом DNX-2401 сопряжена с нарастанием токсичности. На фоне лечения зарегистрированы такие побочные эффекты, как утомляемость, общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, усиление явлений гемии и тетрапареза [37].

В ходе клинического исследования онколитического вируса H-1PV *in vivo* выявлено поражение клеток злокачественной глиомы (как глиобластомы головного мозга, так и злокачественной ДГС). Стволоподобные клетки, зараженные вирусом H-1PV, способны предотвратить приживание клеток злокачественной ДГС в мышинной модели. В 2011 г. начато исследование I фазы вируса H-1PV у пациентов с рецидивирующей злокачественной глиобластомой. Оно продолжается до сих пор и уже подтвердило клиническую безопасность такого лечения людей при внутриопухолевом и внутривенном введениях вируса [38].

Благодаря способности мезенхимальных стволовых клеток мигрировать в злокачественную опухоль они являются переносчиками противоопухолевых агентов. Стволовые клетки могут проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать тканей головного мозга. Внедрение онколитических вирусов в стволовые клетки и последующий их перенос в ткань злокачественной ДГС обеспечивают распространение вируса по всей площади опухоли.

Данный метод лечения злокачественных ДГС является перспективным и требует дальнейшего изучения [39].

Заключение

На сегодняшний день злокачественная ДГС с мутацией K27-M — редкая, но наиболее агрессивная и резистентная к любым видам терапии опухоль ЦНС человека, характеризующаяся плохим прогнозом и крайне низким качеством жизни пациентов, обусловленными неврологическим дефицитом. Данная патология возникает в основном в детском и молодом возрасте, что представляет социальную проблему. Магнитно-резонансная томография остается основным методом верификации заболевания, однако с развитием диагностических технологий люмбальная пункция, биопсия и молекулярные исследования становятся все более предпочтительными вариантами, позволяющими определить молекулярные терапевтические мишени.

Сочетание ЛТ и ХТ в данном случае следует рассматривать как вариант сдерживания опухоли с учетом низких показателей выживаемости во всех возрастных и молекулярных группах ДГС головного мозга. Применение современных молекулярнообоснованных методов воздействия расширяет возможности лечения этого заболевания. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T), NK-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-NK) и онколитическими вирусами продемонстрировала свою эффективность, а изучение иммунных механизмов позволит получить новые данные, которые помогут повысить эффективность лечения ДГС.

Представленный обзор призван привлечь внимание медицинского сообщества на важность изучения

не только молекулярно-генетической составляющей опухоли, но и вариантов иммунных механизмов воздействия. Благодаря многообразию активирующих

мутаций в клетках ДГС возможен поиск путей решения проблем лечения и резистентности к терапии этой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hargrave D., Bartels U., Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006;7(3):241–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70615-5
- Hennika T., Becher O.J. Diffuse Intrinsic pontine glioma: time for cautious optimism. *J Child Neurol* 2016;31(12):1377–85. DOI: 10.1177/0883073815601495
- Schroeder K.M., Hoeman C.M., Becher O.J. Children are not just little adults: recent advances in understanding of diffuse intrinsic pontine glioma biology. *Pediatr Res* 2014;75(1–2):205–9. DOI: 10.1038/pr.2013.194
- Tinkle C.L., Duncan E.C., Doubrovin M. et al. Evaluation of ¹¹C-methionine PET and anatomic MRI associations in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Nucl Med* 2019;60(3):312–9. DOI: 10.2967/jnumed.118.212514
- Kossatz S., Carney B., Schweitzer M. et al. Biomarker-based PET imaging of diffuse Intrinsic pontine glioma in mouse models. *Cancer Res* 2017;77(8):2112–23. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2850
- Grimm S.A., Chamberlain M.C. Brainstem glioma: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):346. DOI: 10.1007/s11910-013-0346-3
- 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
- Liu I., Jiang L., Samuelsson E.R. et al. The landscape of tumor cell states and spatial organization in H3-K27M mutant diffuse midline glioma across age and location. *Nat Genet* 2022;54(12):1881–94. DOI: 10.1038/s41588-022-01236-3
- Gwak H.-S., Park H.J. Developing chemotherapy for diffuse pontine intrinsic gliomas (DIPG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:111–9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.013
- Hoffman L.M., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Colditz N. et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG registries. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9308
- Miguel Llodes G., Medina Pérez V.M., Curto Simón B. et al. Epidemiology, diagnostic strategies, and therapeutic advances in diffuse midline glioma. *J Clin Med* 2023;12(16):5261. DOI: 10.3390/jcm12165261
- Gerstner E.R. MRI and PET: noninvasive tools to probe the biology of diffuse intrinsic pontine glioma. *J Nucl Med* 2017;8(8):1262–3. DOI: 10.2967/jnumed.117.192526
- Perrone M.G., Ruggiero A., Centonze A. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): breakthrough and clinical perspective. *Curr Med Chem* 2021;28(17):3287–317. DOI: 10.2174/0929867327666200806110206
- Robison N.J., Kieran M.W. Diffuse intrinsic pontine glioma: a reassessment. *J Neurooncol* 2014;119(1):7–15. DOI: 10.1007/s11060-014-1448-8
- Mackay A., Burford A., Carvalho D. et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 2017;32(4):520–37.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.017
- Yu J.-R., LeRoy G., Bready D. et al. The H3K36me2 writer-reader dependency in H3K27M-DIPG. *Sci Adv* 2021;7(9):eabg7444. DOI: 10.1126/sciadv.abg7444
- Buczkowicz P., Hoeman C., Rakopoulos P. et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* 2014;46(5):451–6. DOI: 10.1038/ng.2936
- Majzner R.G., Ramakrishna S., Yeom K.W. et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature* 2022;603(7903):934–41. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4
- Kurdi N., Mokanszki A., Mehes G., Bedekovics J. Histone H3 K27 alterations in central nervous system tumours: challenges and alternative diagnostic approaches. *Mol Cell Probes* 2022;66:101876. DOI: 10.1016/j.mcp.2022.101876
- Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S. et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014;46(5):444–50. DOI: 10.1038/ng.2938
- Chi A.S., Tarapore R.S., Hall M.D. et al. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201. *J Neurooncol* 2019;145(1):97–105. DOI: 10.1007/s11060-019-03271-3
- Carai A., Marcus H.J., Tisdall M., Aquilina K. Robot-assisted stereotactic biopsy of diffuse Intrinsic pontine glioma: a single-center experience. *World Neurosurg* 2017;101:584–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.088
- Morana G., Tortora D., Bottoni G. et al. Correlation of multimodal ¹⁸F-DOPA PET and conventional MRI with treatment response and survival in children with diffuse intrinsic pontine gliomas. *Theranostics* 2020;10(26):11881–91. DOI: 10.7150/thno.50598
- Wang Z.J., Rao L., Bhambhani K. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma biopsy: a single institution experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):163–5. DOI: 10.1002/psc.25224
- Rashed W.M., Maher E., Adel M. et al. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Cancer Metastasis Rev* 2019;38(4):759–70. DOI: 10.1007/s10555-019-09824-2
- Baker S.J., Ellison D.W., Gutmann D.H. Pediatric gliomas as neurodevelopmental disorders. *Glia* 2016;64(6):879–95. DOI: 10.1002/glia.22945
- Hu X., Fang Y., Hui X. et al. Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(6):CD010439. DOI: 10.1002/14651858.CD010439.pub2
- Kim H.J., Suh C.-O. Radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma: insufficient but indispensable. *Brain Tumor Res Treat* 2023;11(2):79–85. DOI: 10.14791/btrt.2022.0041
- Reyes-Botero G., Laigle-Donadey F., Mokhtari K. et al. Temozolomide after radiotherapy in recurrent „low grade“ diffuse brainstem glioma in adults. *J Neurooncol* 2014;120(3):581–6. DOI: 10.1007/s11060-014-1589-9
- Rizzo D., Scalzone M., Ruggiero A. et al. Temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: a broken promise? *J Chemother* 2015;27(2):106–10. DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000228
- Wierzbicki K., Ravi K., Franson A. et al. Targeting and therapeutic monitoring of H3K27M-mutant glioma. *Curr Oncol Rep* 2020;22(2):19. DOI: 10.1007/s11912-020-0877-0

32. Розанов И.Д., Лебедев С.С., Греков и др. Лекарственная терапия глиобластомы головного мозга. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2023;12(5):65–70. DOI: 10.17116/onkolog20231205165
Rozanov I.D., Lebedev S.S., Grekov et al. Drug therapy of glioblastoma of the brain. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2023;12(5): 65–70. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231205165
33. Warren K.E. Beyond the blood: brain barrier: the importance of central nervous system (CNS) pharmacokinetics for the treatment of CNS tumors, including diffuse intrinsic pontine glioma. Front Oncol 2018;8:239. DOI: 10.3389/fonc.2018.00239
34. Carvalho D.M., Richardson P.J., Olaciregui N. et al. Repurposing vandetanib plus everolimus for the treatment of ACVR1-mutant diffuse intrinsic pontine glioma. Cancer Discov 2022;12(2):416–31. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1201
35. Gardner S.L., Tarapore R.S., Allen J. et al. Phase I dose escalation and expansion trial of single agent ONC201 in pediatric diffuse midline gliomas following radiotherapy. Neurooncol Adv 2022;4(1):vdac143. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac143
36. Flannery P.C., DeSisto J.A., Amani V. et al. Preclinical analysis of MTOR complex 1/2 inhibition in diffuse intrinsic pontine glioma. Oncol Rep 2018;39(2):455–64. DOI: 10.3892/or.2017.6122
37. Gállego Pérez-Larraya J., Garcia-Moure M., Labiano S.P. et al. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. N Engl J Med 2022;386(26):2471–81. DOI: 10.1056/NEJMoa2202028
38. Josupeit R., Bender S., Kern S. et al. Pediatric and Adult high-grade glioma stem cell culture models are permissive to lytic infection with parvovirus H-1. Viruses 2016;8(5):138. DOI: 10.3390/v8050138
39. Chastkofsky M.I., Pituch K.C., Katagi H. et al. Mesenchymal stem cells successfully deliver oncolytic virotherapy to diffuse intrinsic pontine glioma. Clin Cancer Res 2021;27(6):1766–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1499

Вклад авторов

А.М. Крянев, И.Д. Розанов: написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор литературы по теме статьи; С.С. Лебедев, Д.Н. Греков, К.С. Титов, Т.А. Якушева, М.Х. Салпагаров: научное редактирование.

Authors' contribution

A.M. Kryanov, I.D. Rozanov: article writing, analysis and interpretation of data, review of the literature on the topic of the article; S.S. Lebedev, D.N. Grekov, K.S. Titov, T.A. Yakusheva, M.Kh. Salpagarov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.М. Крянев / A.M. Kryanov: <https://orcid.org/0000-0002-1505-2976>
И.Д. Розанов / I.D. Rozanov: <https://orcid.org/0000-0003-0626-5272>
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Т.А. Якушева / T.A. Yakusheva: <https://orcid.org/0009-0005-2715-3933>
М.Х. Салпагаров / M.Kh. Salpagarov: <https://orcid.org/0009-0002-1562-8944>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.04.2024. **Принята к публикации:** 06.05.2024.

Article submitted: 08.04.2024. **Accepted for publication:** 06.05.2024.