

Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы

М. В. Мацко^{1,2,3}, Е. Д. Мацко²

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Российская Федерация, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

² Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Российская Федерация, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72А

Для цитирования: Мацко М. В., Мацко Е. Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2022. Т. 17. Вып. 2. С. 88–100. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.202>

Представлен авторский перевод новой классификации Всемирной организации здравоохранения (2021 г.) опухолей центральной нервной системы. Рассмотрены ее принципиальные отличия от предыдущей редакции с перечислением основных новых нозологических единиц. Важно отметить, что опухоли центральной нервной системы были разделены на диффузные глиомы взрослого типа и диффузные глиомы детского типа (низкодифференцированные и высокодифференцированные). Появился новый раздел — «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли». В эту рубрику вошли эпендимарные опухоли и глионейрональные и нейрональные опухоли. В пятом издании классификации опухолей центральной нервной системы, полностью исчезли разделы «Другие астроцитарные опухоли» и «Другие глиомы». Многие нозологии из этих разделов по характеру роста сформировали новую рубрику — «Отграниченные астроцитарные глиомы». Принципиально изменен подход к классификации эпендимом. Впервые в ее основу положена анатомическая локализация и соответствующая ей генетическая абберация. Акцентировано внимание на возрастающей роли молекулярной диагностики, которая в части нозологий, является основополагающей, а также на сложности, связанные с переходом на новый вариант классификации. Приведены сведения о степени злокачественности наиболее часто встречающихся новообразований этой локализации.

Ключевые слова: классификация ВОЗ, опухоли ЦНС, степень злокачественности опухолей ЦНС, молекулярная генетика, нейроонкология.

Уже предыдущая (2016 г.) классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей центральной нервной системы (ЦНС) принципиально отличалась от предыдущих вариантов, поскольку впервые за всю историю существования «голубых книг» (так специалисты называют тома классификации ВОЗ)

молекулярно-генетические aberrации были внедрены непосредственно в диагноз [1]. Новая классификация опухолей ЦНС (2021 г.), стала еще более молекулярно направленной [2]. Диагноз первичных опухолей мозга в современных условиях перестал быть только гистологическим, он стал интегрированным, многослойным. В некоторых случаях та или иная генетическая aberrация теперь определяет не просто прогноз или тактику лечения, но в первую очередь сам диагноз. Пожалуй, только классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2017 г.), по степени интеграции молекулярно-генетических aberrации может конкурировать с пятым изданием классификации ВОЗ опухолей ЦНС.

По-прежнему ведущими маркерами в диагностике первичных опухолей ЦНС остаются мутации в генах *IDH1/IDH2* и коделеция 1p/19q. В зависимости от их присутствия выстраивается комплексный диагноз или логика диагностического поиска.

Ранее мы уже детально рассматривали роль генов *IDH1* и *IDH2* [3]. Напомним, что мутация в одном из них приводит к эпигенетической дезрегуляции из-за накопления 2-гидроксиглутурата (2HG), что обуславливает бесконтрольное метилирование гистонов и генов, определяя тем самым туморогенез [4]. Как заметил В. Велкулеску из Университета Джонса Хопкинса еще в 2006 г.: «Никто не ожидал, что именно ген *IDH1* окажется столь важным для процесса канцерогенеза» [5].

Мутации в генах *IDH1/IDH2* нечасто встречаются в опухолях за пределами ЦНС, хотя в данный момент во всем мире идут клинические разработки по изучению эффективности ингибитора метаболита мутантного гена *IDH1* (2-гидроксиглутарат) у пациентов с острым миелолейкозом, холангиокарциномой, миелиодиспластическим синдромом, солидными опухолями, включая глиомы [6; 7]. Согласно новой классификации, мутации в генах *IDH1/IDH2* не характерны для первичной глиобластомы, не зафиксированы они и в медуллобластомах.

Что касается коделеции 1p19q, то ее следует рассматривать диагностически важной для олигодендроглиом, хотя, на наш взгляд, вопрос об неоспоримости данного критерия остается открытым.

Прежде чем перейти непосредственно к краткому анализу этой классификации, приведем ее авторский перевод. В нем использован ряд условных обозначений. Биологическое поведение опухоли кодируется: /0 — для доброкачественных опухолей; /1 — для пограничных опухолей или опухолей с неясным поведением; /2 — для карциномы *in situ* и интраэпителиальной неоплазии III степени злокачественности; /3 — для злокачественных опухолей первичной локализации. Сокращение н/д обозначает, что недостаточно данных (временная единица). Коды, отмеченные звездочкой (*), были одобрены Комитетом IARC/ВОЗ по МКБ-О. Нозологии, отмеченные крестиком (†), претерпели изменения в терминологии.

ГЛИОМЫ, ГЛИОНЕЙРОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ И НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Диффузные глиомы у взрослых

Астроцитомы, с мутацией в генах IDH	
Астроцитомы, с мутацией в генах IDH, grade 2	9400/3
Астроцитомы, с мутацией в генах IDH, grade 3	9401/3
Астроцитомы, с мутацией в генах IDH, grade 4	9445/3

Олигодендроглиома, с мутацией в генах IDH и коделецией 1p/19q	
Олигодендроглиома, с мутацией в генах IDH и коделецией 1p/19q, grade 2	9450/3
Олигодендроглиома, с мутацией в генах IDH и коделецией 1p/19q, grade 3	9451/3
Глиобластома, без мутаций в генах IDH	9440/3
Диффузные глиомы у детей низкой степени злокачественности	
Диффузная астроцитома, с альтерацией в генах <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i> †	9421/1
Ангиоцентрическая глиома	9431/1
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых†	9413/0
Диффузная глиома низкой степени злокачественности, с альтерацией MAPK-пути†	9421/1
Диффузные глиомы у детей высокой степени злокачественности	
Диффузная срединная глиома, с альтерацией в гене <i>H3 K27</i> †	9385/3
Диффузная полушарная глиома, с мутацией в гене <i>H3 G34</i> †	9385/3
Диффузная детская глиома высокой степени злокачественности, без мутаций в генах <i>H3</i> и <i>IDH</i> †	9385/3
Инфантильная полушарная глиома†	9385/3
Отграниченные астроцитарные глиомы	
Пилоцитарная астроцитома	9421/1
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами	9421/3*
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	9384/1
Хордоидная глиома	9444/1
Астробластома, с альтерацией в гене <i>MNI</i> †	9430/3
Глионейрональные и нейрональные опухоли	
Ганглиоглиома	9505/1
Ганглиоцитома	9492/0
Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома	9412/1
Десмопластическая инфантильная астроцитома	9412/1
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0
н/д Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками, и кластерами ядер (временная единица)	
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1
Розеткообразующая глионейронная опухоль	9509/1
Миксоидная глионейронная опухоль†	9509/1
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	9509/3*
Многоузловая и вакуолизированная нейрональная опухоль	9509/0
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта — Дюкло)	9493/0
Центральная нейроцитома	9506/1
Экстравентрикулярная нейроцитома	9506/1
Липонейроцитома мозжечка	9506/1
Эпендимарные опухоли	
Супратенториальная эпендимома, NOS†	9391/3
Супратенториальная эпендимома, с <i>ZFTA</i> fusion-positive†	9396/3

Супратенториальная эпендимома, с <i>YAPI</i> fusion-positive†	9396/3
Эпендимома задней черепной ямки, NOS†	9391/3
Эпендимома задней черепной ямки группы А (PFA)†	9396/3
Эпендимома задней черепной ямки группы В (PFB)†	9396/3
Спинальная эпендимома, NOS†	9391/3
Спинальная эпендимома, с амплификацией гена <i>MYCN</i> †	9396/3
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1
Субэпендимома	9383/1

ОПУХОЛИ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ

Папиллома сосудистого сплетения	9390/0
Атипичная папиллома сосудистого сплетения	9390/1
Рак сосудистого сплетения	9390/3

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Медуллобластомы, определяемые на молекулярном уровне

Медуллобластома, с активацией сигнального каскада WNT	9475/3
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и без мутации в гене <i>TP53</i>	9471/3
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене <i>TP53</i>	9476/3
Медуллобластома, без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	9477/3

Медуллобластомы, определяемые на гистологическом уровне

Медуллобластома, определяемая на гистологическом уровне	9470/3
Десмопластическая нодулярная медуллобластома	9471/3
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3
Крупноклеточная медуллобластома	9474/3
Анапластическая медуллобластома	9474/3

Другие эмбриональные опухоли ЦНС

Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3
н/д Крибриформная нейроэпителиальная опухоль (временная единица)	
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками	9478/3
Нейробластома ЦНС, с активацией гена <i>FOXR2</i> †	9500/3
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена <i>BCOR</i> †	9500/3
Эмбриональная опухоль ЦНС, NEC/NOS	9473/3

ОПУХОЛИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пинеоцитома	9361/1
Пинеальная паренхиматозная опухоль промежуточной дифференцировки	9362/3
Пинеобластома	9362/3
Папиллярная опухоль пинеальной области	9395/3
н/д Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области, с мутацией в гене <i>SMARCB1</i> (временная единица)	

ОПУХОЛИ ЧЕРЕПНЫХ И ПАРАСПИНАЛЬНЫХ НЕРВОВ

Шваннома	9560/0
Нейрофиброма	9540/0
Плексиформная нейрофиброма	9550/0
Периневрома	9571/0
Гибридная опухоль оболочки нерва	9563/0
Злокачественная меланоцитарная опухоль оболочки нерва	9540/3
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	9540/3
Нейроэндокринная опухоль конского хвоста (ранее параганглиома)	8693/3

МЕНИНГИОМА

Менингиома	9530/0
------------	--------

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ НЕМЕНИНГОТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Фибробластические и миофибробластические опухоли

Солитарная фиброзная опухоль	8815/1
------------------------------	--------

Сосудистые опухоли

Кавернозная гемангиома	9121/0
Капиллярная гемангиома	9131/0
Артериовенозная мальформация	9123/0
Гемангиобластома	9161/1

Опухоли скелетных мышц

Эмбриональная рабдомиосаркома	8910/3
Альвеолярная рабдомиосаркома	8920/3
Рабдомиосаркома плеоморфного типа	8901/3
Веретеночлесточная рабдомиосаркома	8912/3

Опухоли неопределенной дифференцировки

н/д Внутрочерепная мезенхимальная опухоль, с FET::CREB fusion-positive (временная единица)	
Саркома с перестройкой в гене <i>CIC</i>	9367/3
Первичная внутрочерепная саркома, с мутацией в гене <i>DICER1</i> †	9480/3
Саркома Юинга	9364/3

Хондрогенные опухоли

Мезенхимальная хондросаркома	9240/3
Хондросаркома	9220/3
Дедифференцированная хондросаркома	9243/3

Нотохордальные опухоли

Хордома	9370/3
---------	--------

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ

Диффузные менингеальные меланоцитарные новообразования

Менингеальный меланоцитоз	8728/0
Менингеальный меланоматоз	8728/3

Отграниченные менингеальные меланоцитарные новообразования

Менингеальная меланоцитома	8728/1
Менингеальная меланома	8720/3

ГЕМАТОЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Лимфомы ЦНС

Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС	9680/3
Лимфоматоидный грануломатоз	9766/1
Лимфоматоидный грануломатоз, grade 1	9766/1
Лимфоматоидный грануломатоз, grade 2	9766/1
Лимфоматоидный грануломатоз, grade 3	9766/3
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	9712/3

Разные редкие лимфомы в ЦНС

MALT лимфома твердой мозговой оболочки	9699/3
Лимфоплазмочитарная лимфома	9671/3
Фолликулярная лимфома	9690/3
Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+/ALK-)	9714/3
Т-клеточная лимфома	9702/3
NK/Т-клеточная лимфома	9719/3

Гистиоцитарные опухоли

Болезнь Эрдгейма — Честера	9749/3
Болезнь Розаи — Дорфмана†	9749/3
Ювенильная ксантогранулома†	9749/1
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	9751/1
Гистиоцитарная саркома	9755/3

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Тератома с соматическим типом анаплазии	9084/3
Герминома	9064/3
Эмбриональная карцинома	9070/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Хориокарцинома	9100/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3

ОПУХОЛИ ОБЛАСТИ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Адамантиномоподобная краниофарингиома	9351/1
Папиллярная краниофарингиома	9352/1
Питуцитома	9432/1
Гранулоклеточная опухоль области турецкого седла	9582/0
Веретенклеточная онкоцитома	8290/0
Аденома гипофиза/нейроэндокринная опухоль гипофиза (PitNET)†	8272/3
Гипофизарная бластома	8273/3

МЕТАСТАЗЫ В ЦНС

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Хотелось бы обратить внимание на то, что с какой бы скоростью технологии в области молекулярной онкологии ни продвигались вперед, пока не удастся ликвидировать опухоли с *неопределенной дифференцировкой*, которые перемещаются из классификации в классификацию в разделе «Мезенхимальные опухоли» уже на протяжении нескольких редакций.

При сравнительном анализе двух последних классификаций ВОЗ стало очевидно, что почти все ее разделы претерпели те или иные изменения, наиболее значимые из них произошли с глиальными опухолями. Появился новый раздел «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли». В эту рубрику вошли «эпендимарные опухоли» и «глионейрональные и нейрональные опухоли». Значительные перестройки претерпели разделы «Мезенхимальные неменинготелиальные опухоли с поражением ЦНС» и «Гематолимфоидные опухоли с поражением ЦНС».

В новой редакции классификации полностью исчезли разделы: «Другие астроцитарные опухоли» и «Другие глиомы». Многие нозологии из этих разделов по характеру роста сформировали новую рубрику «Отграниченные астроцитарные глиомы». Не претерпели изменений (или они были минимальны) разделы «Опухоли сосудистого сплетения», «Опухоли шишковидной железы», «Меланоцитарные опухоли» и «Герминогенные опухоли».

Обратило на себя внимание возвращение в классификацию опухолей ЦНС опухолей гипофиза, которые на протяжении двух предыдущих редакций находились в томе, посвященном опухолям эндокринной системы.

Постараемся более подробно изложить суть изменений, касающихся раздела «Диффузные глиомы». Впервые в классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021 г.) «диффузные глиомы» у взрослых были отделены от «диффузных глиом» у детей. Последние были разбиты по степени злокачественности. Впервые «глиальные опухоли» с более сдержанным неинфильтративным характером роста были сконцентрированы под одним заголовком — «Отграниченные астроцитарные глиомы». А рубрика «Диффузные глиомы у взрослых» была упрощена до трех основных типов с указанием степени злокачественности в первых двух: астроцитомы с мутацией в генах *IDH* (grade 2 — grade 4); олигодендроглиома с мутацией в генах *IDH* и коделецией 1p/19q (grade 2 — grade 3); глиобластома без мутаций в генах *IDH*.

Удалена такая нозология, как глиобластома с мутацией в генах *IDH*. Теперь эти новообразования обозначаются как астроцитомы, с мутацией в генах *IDH*, grade 4.

Для постановки диагноза «глиобластома, без мутаций в генах *IDH*» у взрослых имеются три ключевых генетических параметра – мутация промотора гена *TERT*, амплификация гена *EGFR* и комбинация изменения числа копий хромосом (+7/–10). Диагностический алгоритм постановки интегрированного диагноза «глиобластома, без мутаций в генах *IDH*» представлен следующим образом.

Диагностические критерии для глиобластомы без мутаций в генах *IDH*

Основные	Диффузная астроцитарная глиома Один или более признаков: — микроваскулярная пролиферация; — некрозы; — мутация промотора гена <i>TERT</i> ; — амплификация гена <i>EGFR</i> ; — изменение числа копий хромосом (+7/–10)
Рекомендованные	ДНК метилиционный профиль — глиобластома без мутации в генах <i>IDH</i>

Серьезные изменения коснулись и диффузных астроцитом, поскольку обнаружение гомозиготной делеции *CDKN2A* и/или *CDKN2B* автоматически приводит к переоценке степени злокачественности. Если она обнаруживается в опухоли, даже в случае гистологической картины доброкачественной опухоли (при отсутствии микрососудистой пролиферации и некрозов) степень анаплазии будет соответствовать grade 4 (!) со всеми вытекающими последствиями и кардинальным изменением лечебной тактики.

Исчезло добавление «анапластическая» к grade 3 астроцитоме, олигодендроглиоме, эпендимоме.

Принципиально изменен подход к классификации эпендимом. Впервые в ее основу положена анатомическая локализация и соответствующая ей генетическая aberrация. Таким образом, эпендимомы разделены на биологические подтипы. В зависимости от локализации первичного очага выделяют три группы этих опухолей:

- 1) супратенториальная эпендимома, с *ZFTA* fusion-positive; супратенториальная эпендимома с *YAPI* fusion-positive;
- 2) эпендимома задней черепной ямки группы А (PFA); эпендимома задней черепной ямки группы В (PFB);
- 3) спинальная эпендимома, с амплификацией гена *MYCN*.

Как уже отмечалось выше, формулировка «анапластическая эпендимома» утратила свою силу, равно как и «анапластическая астроцитома».

Учитывая биологическую способность некоторых опухолей к метастатическому распространению (лептоменингеальной диссеминации), впервые в классификации приводится стадирование «М» для всех эмбриональных опухолей ЦНС за исключением крибриформной нейроэпителиальной опухоли (см. ниже), которое включает четыре степени (M0–M4) в зависимости от наличия или отсутствия признаков субарахноидального или гематогенного метастазирования в пределах спинномозговой оси и за ее пределами.

В настоящее время термин «примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС» считается устаревшим, хотя ранее охватывал многие эмбриональные опухоли. В современных условиях для «других эмбриональных опухолей ЦНС» диагностический подход должен быть направлен на поиск следующих альтераций:

- 1) биаллельная инактивация гена *SMARCB1* (или реже *SMARCA4*) / потеря ядерной экспрессии *SMARCB1* для атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли;
- 2) альтерация *C19MC* или мутация *DICER1* для эмбриональной опухоли с многослойными розетками;
- 3) активация гена *FOXR2* для нейробластомы ЦНС;
- 4) гетерозиготная ITD (внутренняя тандемная дупликация) в экзоне 15 гена *BCOR* для опухоли ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена *BCOR*.

Таким образом, благодаря лучшему пониманию гетерогенности новообразований и биологии этих опухолей в разделе «Другие эмбриональные опухоли» появились сразу три новые нозологии: крибриформная нейроэпителиальная опухоль (обозначена как временная единица); опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена *BCOR*; нейробластома ЦНС с активацией гена *FOXR2*.

«Исчезнувшие» ганглионейробластомы ЦНС вошли в состав группы «Нейробластома ЦНС с активацией гена *FOXR2*». При этом отмечено, что основополагающий диагностический критерий — высокая экспрессия гена *FOXR2* — может встречаться и в глиомах высокой степени злокачественности, и в медуллобластоме (хоть и редко).

Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией (ITD) *BCOR* представляет собой злокачественную опухоль ЦНС, которая характеризуется преимущественно солидным характером роста, фокальным образованием псевдорозеток и гетерозиготной ITD в экзоне 15 гена *BCOR*. Ключевую роль в патогенезе этого типа опухоли играет соматическая гетерозиготная ITD в гене *BCOR*. В тексте классификации также отмечается, что часто наблюдается активация сигнального пути WNT (как в части медуллобластом). Информации о них мало.

Крибриформная нейроэпителиальная опухоль (CRINET) предварительно определяется как нерабдоидная нейроэктодермальная опухоль, характеризующаяся наличием крибриформных тяжей или лент и демонстрирующая потерю ядерной экспрессии *SMARCB1*. В классификации она обозначена как временная единица, поскольку информации о ней крайне мало и от атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли ее пока отличить непросто, так как потеря ядерной экспрессии *SMARCB1* характерна для обеих нозологий. Стоит обратить внимание также на то, что присутствие мутации в гене *SMARCB1* является диагностически важной для «новой» опухоли шишковидной железы — десмопластической миксоидной опухоли пинеальной области — с мутацией в гене *SMARCB1* (временная единица), в которой пока не определена степень злокачественности (см. далее).

Самой стабильной рубрикой в разделе «Эмбриональные опухоли» оказалась «Медуллобластома». Это говорит о том, что принятое в предыдущей редакции разделение на биологические подтипы не противоречит ни клинической картине, ни тактике лечения, ни прогнозу.

Еще одна «новая» опухоль появилась в рубрике «Опухоли шишковидной железы». Это десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией в гене *SMARCB1*. Она представляет собой новообразование с десмоплазией

и миксоидными изменениями, но без гистологических признаков злокачественности. Появление данной нозологии в новом варианте классификации основывается на единственном исследовании с включением только 7 случаев (!). По единичным исследованиям с небольшим числом наблюдений внесены в классификацию и несколько других опухолей, таких как: диффузная глионеуральная опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками и кластерами ядер (временная единица) (26 случаев); крибриформная нейроэпителиальная опухоль (временная единица) (10 случаев); опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена *BCOR* (24 случая); спинальная эпендимома с амплификацией гена *MYCN* (27 случаев).

Достаточно серьезные изменения коснулись раздела «Мезенхимальные неменинготелиальные опухоли с поражением ЦНС». Он был структурирован с выделением следующих рубрик: «Фибробластические и миофибробластические опухоли», «Сосудистые опухоли», «Опухоли скелетных мышц», «Хондрогенные опухоли», «Нотохордальные опухоли» и «Опухоли неопределенной дифференцировки». Последняя, кроме саркомы Юинга, состоит практически целиком из новых нозологий, которые основаны на генетических абберациях: «саркома с перестройкой в гене *SIC*», «первичная внутричерепная саркома, с мутацией в гене *DICER1*» и «внутричерепная мезенхимальная опухоль, с *FET::CREB fusion-positive* (временная единица)». Первичные мезенхимальные опухоли ЦНС встречаются очень редко и преимущественно возникают супратенториально в мозговых оболочках вне зависимости от возраста.

Самым неожиданным новшеством оказалось введение в раздел «Мезенхимальные неменинготелиальные опухоли с поражением ЦНС» рубрики «Сосудистые опухоли», которые ранее рассматривались исключительно как сосудистая патология. Судя по разъяснениям, которые приведены в тексте классификации, мнения у специалистов на этот счет разделились. Однако благодаря обнаруженным генетическим абберациям в гемангиомах — в гене *PIK3CA*, в кавернозных мальформациях — генах *KRIT1 (CCM1)*, *CCM2* и *PDCD10 (CCM3)*, в артериовенозных мальформациях — генах *KRAS* и *BRAF*, в гемангиобластоме — альтерации в гене *VHL* (синдром Гиппеля — Линдау), появились: «кавернозная гемангиома», «капиллярная гемангиома», а также «артериовенозная мальформация» и «гемангиобластома» в качестве сосудистых опухолей.

В связи с появлением новых нозологических единиц появились определенные сложности с указанием степени злокачественности. Классический вариант таблицы в классификации пока отсутствует. Возможно, это связано с тем, что на данный момент доступна только ее beta-версия, а в статье, которая предшествовала выходу 5-й редакции классификации, приведены только несколько нозологий [8]. Приведем классификацию с обозначением степени злокачественности (grade) для некоторых опухолей ЦНС:

Опухоли ЦНС	Grade
Астроцитомы с мутацией в генах <i>IDH</i>	2/3/4
Олигодендроглиома с мутацией в генах <i>IDH</i> и коделецией 1p/19q	2/3
Глиобластома без мутаций в генах <i>IDH</i>	4
Диффузная астроцитомы с альтерацией в генах <i>MYB</i> или <i>MYBL1</i>	1

Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	1
Диффузная полушарная глиома с мутацией в гене <i>H3 G34</i>	4
Плеоморфная ксантоастроцитома	2/3
Ганглиogliома	1
Ганглиоцитома	1
Розеткообразующая глионейронная опухоль	1
Центральная нейроцитома	2
Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль	1
Супратенториальная эпендимома	2/3
Эпендимома задней черепной ямки	2/3
Миксопапиллярная эпендимома	2
Субэпендимома	1
Папиллома сосудистого сплетения	1
Рак сосудистого сплетения	3
Медуллобластома	4
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	4
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками	4
Нейробластома ЦНС с активацией гена <i>FOXR2</i>	4
Опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией гена <i>BCOR</i>	4
Пинеоцитома	1
Пинеобластома	4
Менингиома	1/2/3
Солитарная фиброзная опухоль	1/2/3
Саркома с перестройкой в гене <i>CIC</i>	4
Хондросаркома	1/2/3
Адамантиномоподобная краниофарингиома	1

Такие высокие достижения в нейроонкологии связаны с внедрением методики метилиционного профилирования ДНК с использованием Illumina HumanMethylation450 BeadChip (450k) или Illumina 850k/EPIC, сегодня применяющейся в единичных лабораториях за рубежом, а также в России, и полного экзомного секвенирования. Все методики очень дорогие и не оплачиваются по ОМС.

Новые требования к адекватной комплексной диагностике опухолей ЦНС в целом (а не только диффузных глиом, как в предыдущей редакции) создают очень серьезные вызовы для патологов, нейрохирургов и нейроонкологов. Последним как раз и придется отвечать за формирование окончательного диагноза и верно сложить мозаику из гистологического описания и результатов генетического исследования при условии, если такие возможности будут доступны. В тексте классификации для каждой нозологии приводятся отдельные таблицы с диагностически значимыми критериями.

Вполне очевидно, что в современных условиях одного только гистологического исследования для постановки диагноза недостаточно, диагноз стал многослойным, интегрированным. Вызовы времени становятся все серьезнее, наука не стоит на месте. Сможем ли мы идти в ногу с прогрессом? Совершенно очевидно, что нам

предстоит работать с новой редакцией классификации ближайшие пять лет и прилагать все усилия для определения тех генетических aberrаций, которые могут повлиять не только на постановку современного диагноза, но и в первую очередь на тактику лечения нейроонкологических пациентов.

Литература/References

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4th ed., rev. Lyon, IARC, 2016, 408 p.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Tumours Series*, 5th ed., 2021, vol. 6.
3. Matsko M. V., Matsko D. E., Imyanitov E. N., Ievleva A. G. IDH1/2 (isocitrate dehydrogenase) is an important prognostic marker in neuro-oncology. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal*, 2013, vol. V, p. 200. (In Russian)
4. Dang L., White D. W., Gross S., Bennett B. D., Bittinger M. A., Driggers E. M., Fantin V. R., Jang H. G., Jin S., Keenan M. C., Marks K. M., Prins R. M., Ward P. S., Yen K. E., Liao L. M., Rabinowitz J. D., Cantley L. C., Thompson C. B., Vander Heiden M. G., Su S. M. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, 2009, vol. 462, no. 727, pp. 739–744. <https://doi.org/10.1038/nature08617>
5. Parsons D. W., Jones S., Zhang X., Lin J. C., Leary R. J., Angenendt P., Mankoo P., Carter H., Siu I. M., Gallia G. L., Olivi A., McLendon R., Rasheed B. A., Keir S., Nikolskaya T., Nikolsky Y., Busam D. A., Tekleab H., Diaz L. A. Jr., Hartigan J., Smith D. R., Strausberg R. L., Marie S. K., Shinjo S. M., Yan H., Riggins G. J., Bigner D. D., Karchin R., Papadopoulos N., Parmigiani G., Vogelstein B., Velculescu V. E., Kinzler K. W. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*, 2008, vol. 321, no. 5897, pp. 1807–1812. <https://doi.org/10.1126/science.1164382>
6. Dang L., Yen K., Attar E. C. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol.*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 599–608. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw013>
7. Mondesir J., Willekens C., Touat M., de Botton S. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J. Blood Med.*, 2016, vol. 7, pp. 171–180. <https://doi.org/10.2147/JBM.S70716>
8. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D. J., Cree I. A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H. K., Pfister S. M., Reifenberger G., Soffiotti R., von Deimling A., Ellison D. W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.*, 2021, vol. 23, no. 8, pp. 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>

Статья поступила в редакцию 2 апреля 2022 г.;
рекомендована к печати 27 июня 2022 г.

Контактная информация:

Мацко Марина Витальевна — д-р мед. наук; marinamatsko@mail.ru

Мацко Евгений Дмитриевич — студент; zhenya.matsko@gmail.com

Neuro-oncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system

M. V. Matsko^{1,2,3}, E. D. Matsko²

¹ St Petersburg Clinical Scientific-Practical Center of Oncology,
68A, ul. Leningradskaya, Pesochny, St Petersburg, 197758, Russian Federation

² St Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya nab., St Petersburg, 199034, Russian Federation

³ St Petersburg Medical Social Institute,
72A, Kondratievsky pr., St Petersburg, 195271, Russian Federation

For citation: Matsko M. V., Matsko E. D. Neuro-oncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2022, vol. 17, issue 2, pp. 88–100. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.202> (In Russian)

The author's translation of the new World Health Organization classification (2021) of tumors of the central nervous system is presented. Its fundamental differences from the previous edi-

tion are considered with a list of the main new nosological units. It is important to note that central nervous system tumors were divided into “adult-type diffuse gliomas” and “paediatric-type diffuse gliomas” (low-grade and high-grade). A new section has appeared — “gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors”. This rubric includes “ependymal tumors” and “glioneuronal and neuronal tumors”. In the fifth-edition Central Nervous System Tumours volume of the Classification, the sections have disappeared: “other astrocytic tumors” and “other gliomas”. Many nosologies from these sections, according to growth patterns, have formed a new rubric — “circumscribed astrocytic gliomas. The approach to the classification of ependymomas has been fundamentally changed. Now it is based on anatomical localization and its corresponding genetic aberration. Attention is paid to the growing role of molecular diagnostics, which is fundamental in terms of nosology, and to the difficulties associated with the transition to the new version of classification. Information about the degree of malignancy of the most common neoplasms of this localization is given.

Keywords: WHO classification, tumors of the central nervous system, the degree of malignancy of the CNS tumors, molecular genetics, neuro-oncology.

Received: April 2, 2022

Accepted: June 27, 2022

Authors' information:

Marina V. Matsko — MD; marinamatsko@mail.ru

Evgeny D. Matsko — Student; zhenya.matsko@gmail.com