

М.В. Рыжова<sup>1</sup>, А.Г. Меликян<sup>1</sup>, Ю.В. Кушель<sup>1</sup>, О.Г. Желудкова<sup>2</sup>, Э.В. Кумирова<sup>3</sup>,  
Л.В. Шишкина<sup>1</sup>, Т.Н. Панина<sup>1</sup>, И.В. Шибалева<sup>1</sup>, С.В. Шугай<sup>1</sup>,  
Д.В. Старовойтов<sup>1</sup>, Р.В. Сычева<sup>1</sup>

## ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ ЦНС С ДИВЕРГЕНТНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ И МНОГОЧИСЛЕННЫМИ АМПЛИФИКАЦИЯМИ ОНКОГЕНОВ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (директор — акад. РАН, проф. А.А. Потапов), <sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Авторы описывают случай уникальной детской эмбриональной злокачественной быстро прогрессирующей опухоли ЦНС с дивергентной дифференцировкой с наличием нейроэктодермального, миогенного и эпителиального компонентов и амплификациями генов на локусах 3q26, 11q22 и 13q31. Опухоль не удалось классифицировать с помощью электронного классификатора опухолей головного мозга, созданного на основе исследования на матрице метилирования Illumina 450k. Иерархическое кластерирование выявило, что профиль опухоли не укладывался ни в один кластер детских опухолей ЦНС. Описание и молекулярное исследование подобных редких наблюдений представляется важной задачей для накопления опыта, сокращения ошибок в диагностике и поиска возможных способов таргетной терапии.

**Ключевые слова:** эмбриональная опухоль центральной нервной системы с дивергентной дифференцировкой, амплификации генов на локусах 3q26, 11q22 и 13q31.

**Цит.:** М.В. Рыжова, А.Г. Меликян, Ю.В. Кушель, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, Л.В. Шишкина, Т.Н. Панина, И.В. Шибалева, С.В. Шугай, Д.В. Старовойтов, Р.В. Сычева. Эмбриональная опухоль ЦНС с дивергентной дифференцировкой и многочисленными амплификациями онкогенов. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 269–275.

М.В. Ryzhova<sup>1</sup>, А.Г. Melikyan<sup>1</sup>, Ю.В. Kushel<sup>1</sup>, О.Г. Zheludkova<sup>2</sup>, Э.В. Kumirova<sup>3</sup>,  
Л.В. Shishkina<sup>1</sup>, Т.Н. Panina<sup>1</sup>, И.В. Shibaeva<sup>1</sup>, С.В. Shugay<sup>1</sup>, Д.В. Starovoytov<sup>1</sup>, Р.В. Sycheva<sup>1</sup>

## EMBRYONIC CNS TUMOR WITH DIVERGENT DIFFERENTIATION AND MULTIPLE ONCOGENES AMPLIFICATIONS

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery (director — academician of RAS prof. A.A. Potapov); <sup>2</sup>Russian Scientific Center of X-ray Radiology; <sup>3</sup>National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Authors authors describe the case of a unique pediatric embryonic malignant rapidly progressive CNS tumor with divergent differentiation with neuroectodermal, myogenic and epithelial components and gene amplifications at the 3q26, 11q22 and 13q31 loci. The tumor was not classified using the electronic classifier of brain tumors, created on the basis of a study on the Illumina 450k methylation matrix. Hierarchical clustering revealed that the tumor profile did not fit into any cluster of pediatric CNS tumors. The description and molecular study of such

### Контактная информация:

Рыжова Марина Владимировна — д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16  
Тел.: (903) 710-53-63, E-mail: mrizhova@nsi.ru  
Статья поступила 11.10.18, принята к печати 15.05.19.

### Contact Information:

Ryzhova Marina Vladimirovna — MD., head of Pathoanatomical Department, National Scientific and Practical Center for Neurosurgery  
Address: Russia, 125047, Moscow, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya str., 16  
Tel.: (903) 710-53-63, E-mail: mrizhova@nsi.ru  
Received on Oct. 11, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.

rare observations is an important task for gaining experience, reducing errors in diagnostics and finding possible ways of targeted therapy.

**Keywords:** embryonic tumor of the central nervous system with divergent differentiation, gene amplification at loci 3q26, 11q22 and 13q31.

**Quote:** M.V. Ryzhova, A.G. Melikyan, Yu.V. Kushel, O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, L.V. Shishkina, T.N. Panina, I.V. Shibaeva, S.V. Shugay, D.V. Starovoytov, R.V. Sycheva. Embryonic CNS tumor with divergent differentiation and multiple oncogenes amplifications. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 269–275.

В последнее время, благодаря исследованиям в области молекулярной биологии эмбриональных опухолей головного мозга у детей, наши знания в этом вопросе значительно расширились. Закономерным результатом этого процесса явились улучшение показателей общей выживаемости пациентов с злокачественными опухолями и усилия по повышению качества жизни таких пациентов. На сегодняшний день представляется разумным подход к лечению эмбриональных опухолей медуллобластом с редукцией дозы лучевой терапии (ЛТ) при опухолях группы низкого риска, хотя не исключено, что спустя некоторое время из-за накопления новых знаний о последствиях подобного лечения нам в очередной раз придется пересмотреть значимость выявляемых предиктивных маркеров и протоколы лечения [1–3]. К сожалению, для других эмбриональных опухолей прогресс не столь очевиден – текущая классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. [4] в разделе эмбриональных опухолей почти полностью повторяет предыдущую классификацию 2007 г. [5], за исключением переименования «примитивной нейроэктодермальной опухоли ЦНС» в «эмбриональную опухоль ЦНС» и выделения эмбриональной опухоли с многоядными розетками ETMR в самостоятельную нозологическую единицу. Тем не менее все больше авторитетных исследователей заявляют о группе эмбриональных опухолей, выделенной на основе изучения структуры метилирования ДНК на платформе Illumina 450k или 850k, как о полностью отличающейся группе нозологий от описываемых классификацией ВОЗ эмбриональных опухолей ЦНС [6, 7]. Однако в рутинной диагностике детских злокачественных новообразований ЦНС нередко мы сталкиваемся с опухолями, которые даже Illumina 850k в настоящее время признает «неклассифицируемыми». Детские опухоли по-прежнему остаются загадкой, которую нам только предстоит разгадать в будущем с использованием высокотехнологичных методов исследования. Описание подобных редких наблюдений представляется нам очень важной задачей для накопления опыта и снижения ошибок в диагностике.

#### **Описание клинического случая**

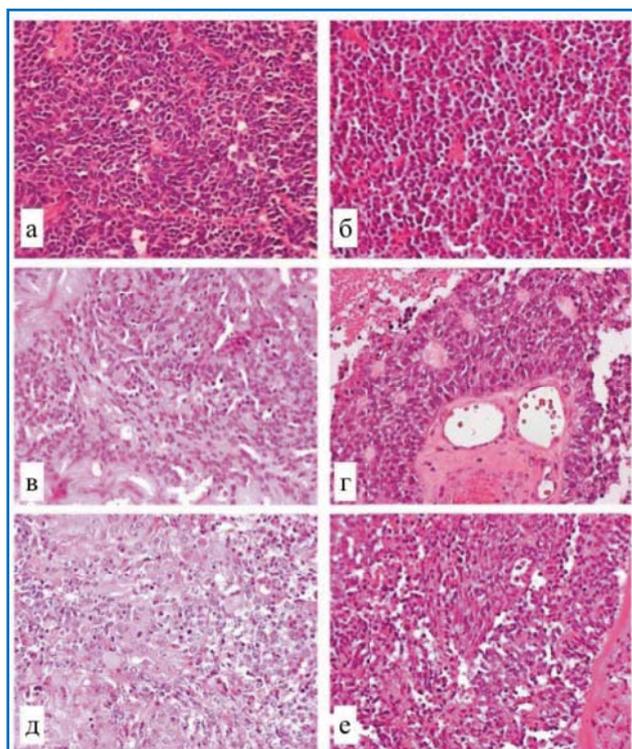
3-летний мальчик был госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии» МЗ РФ спустя 2 недели после появления первых симптомов. Заболевание началось со рвоты в утренние часы, первоначально расцененной родителями как диспептический синдром. На 3-и сутки периодической утренней рвоты мальчика госпитализировали в инфекционную больницу, однако появление резко выраженной слабости в правых руке и ноге, а также опущение правого угла рта послужили показаниями к проведению магнитно-резонанс-

ной томографии (МРТ) и госпитализации ребенка в нейрохирургическую клинику. МРТ показала гигантскую частично кистозную опухоль левой гемисферы мозжечка. Неврологический осмотр выявил стволовую атаксию. Пациент был оперирован, достигнута субтотальная резекция опухоли. Макроскопически опухоль представляла собой сероватые плотные массы со множественными кистами, опухоль местами инфильтрировала твердую мозговую оболочку и была достаточно хорошо отграничена от червя и левой гемисферы мозжечка. Послеоперационная МРТ выявила небольшой остаток опухоли в задней черепной ямке. Послеоперационная спинальная МРТ и цитологическое исследование ликвора не выявили признаков диссеминации опухоли, установлена M-0 стадия. Аджьювантного лечения пациент не получал. Через 5 месяцев после операции у мальчика произошло резкое ухудшение состояния. Появились шаткость при ходьбе, парез лицевого нерва справа и нарушения глотания. На МРТ выявлены локальная прогрессия и краниоспинальное распространение опухоли. Ребенку выполнена субтотальная резекция опухоли с последующим одним циклом высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме HIT SKK 2000 с интратекальным введением метотрексата (4 элемента). Далее ему проведены ЛТ 35 Грей, краниоспинальное облучение в дозе 45 Грей, бустами на ложе опухоли 55 Грей и параллельной метронимик-химиотерапией с Винкристином, 5 введений, мальчик получил 3 цикла метронимик-химиотерапии. Через 6 месяцев контрольная МРТ показала полный ответ на лечение с исчезновением спинальных метастазов, но был выявлен новый парастволовый очаг опухоли в задней черепной ямке, по поводу которого пациент был оперирован (3-я операция). После этого мальчик получил локальную ЛТ на область метастаза 35 Грей и 4 цикла метронимик-химиотерапии с Везезидом и Эндоксаном без бевацизумаба и интратекальной/интравентрикулярной химиотерапии. Однако через 3 месяца у ребенка выявлена повторная лептоменингеальная прогрессия заболевания, и через 15 месяцев после первой операции мальчик скончался.

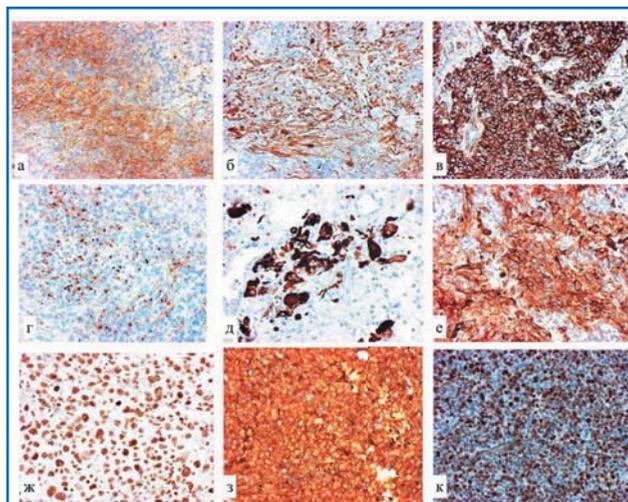
При гистологическом исследовании препаратов от первой операции была выявлена достаточно гетерогенная картина опухоли: обширные поля опухоли были построены из мелких округлых недифференцированных клеток, расположенных близко друг к другу и напоминающих типичную медуллобластому классического типа или эмбриональную опухоль, также встречались очаги фокальной анаплазии в виде крупных опухолевых клеток, местами лежащих отдельно друг от друга, местами плотно окружающих одна другую с элементами поглощения клетки клет-

кой. Четких розеток Homer Wright не наблюдалось; в участках опухоли, имеющих строение сходное с медуллобластомой/эмбриональной опухолью, обнаруживалось большое количество митозов (более 7–8 в поле зрения) и апоптозных телец. Другой выраженной особенностью опухоли было наличие хорошо отграниченных участков с миоидной дифференцировкой. Такие очаги состояли из крупных клеток с эксцентрично расположенными везикулярными ядрами и обильной розовой цитоплазмой, среди них были также обнаружены единичные клетки с поперечной исчерченностью. Еще одной составляющей гетерогенной опухоли было наличие участков с фасцикулярными структурами, состоящими из вытянутых клеток веретеновидной формы, напоминающих лейомиоматозную дифференцировку. В структуре опухоли отмечались немногочисленные участки эпителиоидной дифференцировки, содержащие железистые структуры и розеткоподобные образования с округлым просветом, заполненным розовым пластинчатым хлопьевидным содержимым (рис. 1).

Иммуногистохимическое исследование опухоли выявило выраженную положительную экспрессию синаптофизина, глиофибрилярного кислого белка GFAP, CD56 и фокальную экспрессию нейрофиламентов NF в участках, имеющих гистологическое строение медуллобластомы/эмбриональной опухоли. Выраженная положительная экспрессия десмина, миоглобина и миогенина наблюдалась в участках опухоли, имеющих сходство с «миоидной» структурой,



**Рис. 1.** Гистологические особенности первичной гетерогенной опухоли: а – участки опухоли, напоминающие классическую медуллобластому; б – участки опухоли крупноклеточного анапластического строения; в – участки опухоли, соответствующие медулломиобластому; г – железистые структуры в эпителиальной части опухоли; д – участки опухоли, имеющие строение рабдомиосаркомы; е – фрагменты, напоминающие лейомиосаркому; окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование первичной опухоли: а – положительная экспрессия синаптофизина, ув. 100; б – очаговая положительная экспрессия глиофибрилярного кислого белка GFAP, ув. 100; в – выраженная положительная экспрессия нестина, ув. 100; г – точечная экспрессия эпителиального мембранного антигена ЕМА в цитоплазме опухолевых клеток, ув. 100; д – положительная экспрессия десмина в крупных рабдоидных клетках, ув. 200; е – выраженная положительная экспрессия гладкомышечного актина, ув. 100; ж – тотальная ядерная экспрессия INI1, ув. 200; з – выраженная положительная экспрессия LIN28a, ув. 200; и – высокий индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67, ув. 100.

также выраженная позитивная экспрессия десмина и гладкомышечного актина была выявлена во фрагментах с фасцикулярной структурой. Клетки, образующие эпителиоидные структуры, были иммунопозитивны для эпителиального мембранного антигена ЕМА (dot-like экспрессия) и цитокератина АЕ1/3. Во всех структурах опухоли отмечались высокий индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 до 30–40%, тотальная ядерная экспрессия INI1, выраженная цитоплазматическая экспрессия нестина и LIN28 (рис. 2). Опухолевые клетки были иммунонегативны для маркеров герминотивно-клеточных опухолей:  $\alpha$ -фетопротейна, СЕА, CD117, CD30, OCT4, хорионического гонадотропина человека, PLAP, также не выявлялось экспрессии Neu N, CD99, melan A, HMB45 и экспрессии, характерной для молекулярных подгрупп медуллобластом ( $\beta$ -catenin, SFRP1, GAB, NPR3, KCNA1). Был установлен гистологический диагноз «эмбриональная опухоль с дивергентной дифференцировкой».

При изучении гистологических препаратов рецидивной опухоли выявлено, что структура новообразования изменилась: превалировали участки с эпителиоидной дифференцировкой; участки, имеющие строение классической медуллобластомы/эмбриональной опухоли, были представлены лишь немногочисленными фокусами; миоидная и лейомиоматозная дифференцировки полностью исчезли в рецидивной опухоли, что подтверждено иммуногистохимическим исследованием. Гистологическая оценка метастатической парастволовой опухоли выявила ее сходство с рецидивной опухолью.

ДНК была извлечена из всех 3 парафиновых блоков (один блок от первичной операции, второй блок –

локальная рецидивная опухоль и третий блок – парастволовый метастаз), затем проведено исследование метилирования ДНК на уровне генома с использованием матриц метилирования Illumina 450k [8]. Были проанализированы профили метилирования ДНК генома этих образцов, полученные результаты использованы для оценки нарушений копийности локусов и генов у каждого из 3 образцов. Профиль, полученный на основе матриц метилирования Illumina 450k в первичной опухоли, выявил немногочисленные нарушения копийности, включая добавку 9p и три ампликации на локусах 3q26.2, 11q22.1-22.3 и 13q31.3. Ампликон на локусе 3q26 охватывал 1,9 Мб и содержал несколько генов, в т.ч. *TERC* в качестве потенциального онкогена. Ампликон на 11q22 был гораздо крупнее, охватывал приблизительно 3,0 Мб и содержал набор генов, включая мощные онкогены *YAP1*, *BIRC2* и *BIRC3*. Ампликон на локусе 13q31 (4,5 Мб) содержал ген *GPC5*, который играет роль в канцерогенезе, а также кодирующий микроРНК miR-17/92 полицистрон. Геномный анализ рецидивной опухоли показал сохранение добавки 9p, но только две ампликации из трех, найденных в первичной опухоли – на локусах 11q22 и 13q31, в то время как ампликон на локусе 3q26 в рецидивной опухоли был потерян. Те же результаты были обнаружены в профиле 450k, полученном из парастволового метастаза; кроме того, в метастатической опухоли отмечалось появление добавки хромосомы 2 (рис. 3).

Для проверки наличия амплификаций была проведена флуоресцентная гибридизация *in situ* с помощью зондов к генам *TERC* (Kreatech), *YAP1* (Abnova) и *GPC5* (Abnova). FISH анализ образцов первичной опухоли подтвердил наличие совместных амплификаций на локусах 3q26/11q22/13q31. Флуоресцентная гибридизация *in situ*, выполненная на рецидивной и парастволовой метастатической опухолях, выявила ампликации генов *YAP1* и *GPC5*, при этом цитогенетический профиль локуса 3q26 оставался сбалансированным.

Нам не удалось классифицировать исследованные 3 образца с помощью электронного классификатора опухолей головного мозга, хотя по числовому коэффициенту все три опухоли были ближе всего к эмбриональной опухоли с многорядными розетками (ЕТМР). Данный классификатор был создан на основе исследования опухолей ЦНС на матрице метилирования Illumina 450k и содержит в себе около 3000 профилей метилирования структуры ДНК на уровне генома, полученных от более чем 50 нозологических единиц, выделяемых в текущей классификации ВОЗ опухолей ЦНС [4]. Несмотря на близость по числовому коэффициенту к ЕТМР, проведенное иерархическое кластерирование выявило, что профили опухолей не укладывались ни в один кластер детских опухолей ЦНС, включая ЕТМР.

Принимая во внимание широкий спектр дивергентной дифференцировки тканей в анализируемой опухоли и особенно наличие миогенной дифференцировки, мы сравнили выявленные молекулярные особенности данных опухолей с результатами, полученными для серии медуллобластом с миобластной

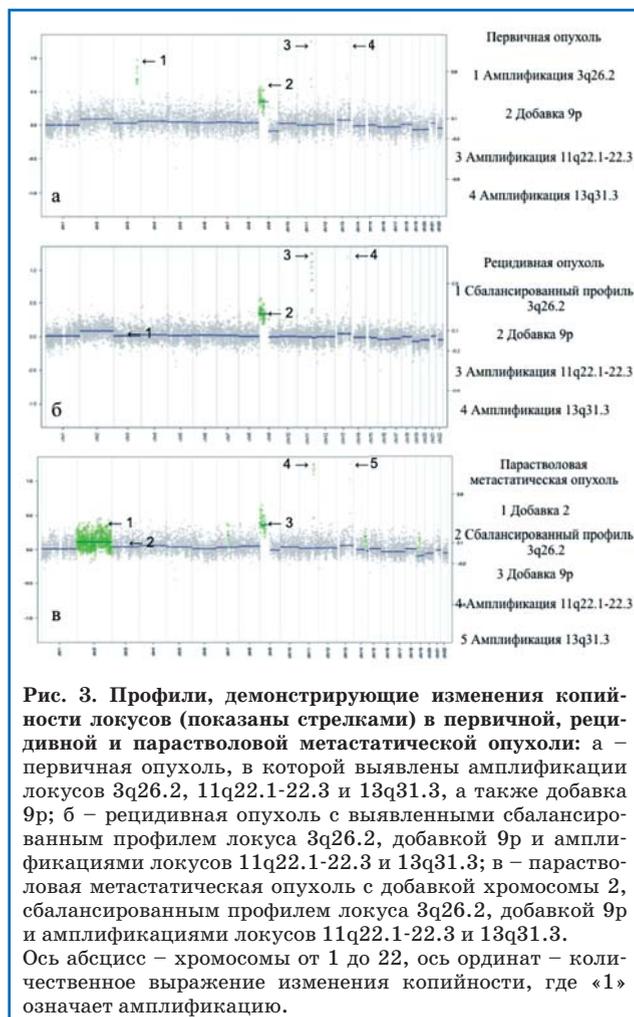


Рис. 3. Профили, демонстрирующие изменения копийности локусов (показаны стрелками) в первичной, рецидивной и парастволовой метастатической опухоли: а – первичная опухоль, в которой выявлены ампликации локусов 3q26.2, 11q22.1-22.3 и 13q31.3, а также добавка 9p; б – рецидивная опухоль с выявленными сбалансированным профилем локуса 3q26.2, добавкой 9p и амплификациями локусов 11q22.1-22.3 и 13q31.3; в – парастволовая метастатическая опухоль с добавкой хромосомы 2, сбалансированным профилем локуса 3q26.2, добавкой 9p и амплификациями локусов 11q22.1-22.3 и 13q31.3. Ось абсцисс – хромосомы от 1 до 22, ось ординат – количественное выражение изменения копийности, где «1» означает амплификацию.

дифференцировкой (медулломиобластомы). На первом этапе 298 детских медуллобластом были повторно пересмотрены на предмет наличия или отсутствия гистологических признаков миобластической дифференцировки, далее этим 298 медуллобластомам было проведено иммуногистохимическое исследование с десмином и миогенином. В результате положительная экспрессия десмина и миогенина была обнаружена в 16 медуллобластомах (5,3%), а количество иммуноположительных опухолевых клеток варьировало от 10 до 30%.

В 14 медулломиобластомах клетки с поперечной исчерченностью были выявлены уже при рутинном микроскопическом исследовании, в двух оставшихся образцах мелкие округлые клетки с экспрессией миогенных маркеров были выявлены с помощью иммуногистохимического исследования. Во всех 16 медулломиобластомах экспрессии гладкомышечного актина, эпителиальных маркеров и LIN28 выявлено не было.

Среди 16 пациентов с медулломиобластомами было 12 мальчиков и 4 девочки, их возраст варьировал от 3 до 17 лет (Me 6 лет). Каких-либо различий по клиническим признакам (возраст, M-стадия, показатели общей и безрецидивной выживаемости) между медулломиобластомами и медуллобластомами нам обнаружить не удалось. Цитогенетический анализ выявил, что ампликации гена *MYC* являлись наиболее частой геномной aberrацией в медулломиобластомах. Амплификация гена *MYC* была обнару-

жена у 8 медулломиобластом из 16 (50%), в то время как среди всех оставшихся 282 медуллобластом процент опухолей с амплификацией гена *MYC* был равен 4%. Кроме того, всем 16 медулломиобластам было проведено исследование молекулярной подгруппы с помощью анализа NanoString и Illumina 450k [9]. Соответственно, 14 медулломиобластом имели типичную молекулярную сигнатуру 3-й группы и два оставшихся образца были классифицированы как опухоли SHH-группы. Разницы в общей выживаемости пациентов с медулломиобластами и остальными медуллобластами группы 3 не выявлялось. Ни у одной из 16 медулломиобластом не было амплификации генов *TERC*, *YAP1* и *miR-17/92*, как не было этих трех амплификаций у всех оставшихся 282 медуллобластом и 45 случаев ETMR.

В течение последних 20 лет широкое применение молекулярного анализа улучшило наше понимание биологии эмбриональных опухолей ЦНС, а список подобных опухолей постоянно пополняется новыми нозологическими единицами, такими как атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, ETMR и новыми вариантами медуллобластомы [10–12]. В этой работе мы изучили и описали уникальную педиатрическую эмбриональную опухоль с дивергентной дифференцировкой, включающей нейроэктодермальный, мезенхимальный (миобластический) и эпителиальный компоненты. Отсутствие иммуногистохимической экспрессии различных маркеров, специфичных для опухолей герминативно-клеточных опухолей зародышевых клеток, позволило исключить диагноз «тератома». Это новообразование также показало выраженную положительную экспрессию LIN28, которая является специфическим маркером эмбриональной опухоли с многорядными розетками ETMR [13], поэтому диагноз «эмбриональной опухоли с многорядными розетками» рассматривался нами очень серьезно, лишь структура метилирования ДНК на платформе Illumina убедила нас отказаться от ETMR.

Более того, эта «мультипотентная» опухоль с дивергентной дифференцировкой показала уникальную цитогенетическую структуру и профиль метилирования, полностью отличающийся от тех, которые были получены путем исследования, анализа и кластерирования 50 опухолевых нозологий головного мозга, включая 45 образцов ETMR. Уникальная цитогенетическая картина этого необычного новообразования представлена амплификациями трех различных геномных областей, вышеуказанные амплификации ранее не описывались в опухолях головного мозга.

Три амплифицированных локуса содержали хорошо известные онкогены, играющие роль в процессе канцерогенеза различных злокачественных опухолей человека. Например, амплифицированный локус 3q26 включал онкоген *TERC* (*hTERC*) – этот ген кодирует теломеразный РНК-компонент, а его амплификация связана с канцерогенезом хронической миелоидной лейкемии и цервикальных карцином [14, 15]. Амплификации гена *TERC* не были описаны ранее в опухолях головного мозга, хотя мутации другого ассоциированного с длиной теломера гена *TERT* (5p15) встречаются в медуллобластомах [16]. Ампликон на

локусе 11q22 содержал онкоген *YAP1* (хорошо известный промотор тканевой пролиферации и трансформации тканей), амплификация которого, как было установлено, возникает при различных злокачественных опухолях, включая отдельные случаи медуллобластом группы SHH, а слияния генов *YAP1-MAMLD1* или *YAP1-FAM118B* являются нередким событием в супратенториальных эпендимомах [17–19]. Большой ампликон на 13q31 содержал онкоген *GPC5*, амплификация которого возникает в рабдомиосаркомах и лимфомах [20, 21], а также полицистрон *miR-17/92*, который, как было показано, способствует развитию различных опухолей, включая отдельные случаи медуллобластом группы SHH [22].

Исследование первичной, рецидивной и парастволовой метастатической опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявило некоторую неоднородность в распределении участков амплификации. При сравнении с гистологическим препаратом стало понятно, что амплификация гена *TERC* была ограничена участками «миобластической» дифференцировки, которые присутствовали лишь в первичной опухоли и исчезли в рецидивной и парастволовой метастатической опухолях, вместе с гистологическим исчезновением миобластических участков исчезла и амплификация гена *TERC*; FISH анализ показал сбалансированный профиль локуса 3q26 в рецидивной и парастволовой метастатической опухолях. Два других ампликона на локусах 11q22 и 13q31 возникали в участках опухоли с нейроэктодермальным и эпителиальным строением и были сохранены во всех трех опухолях. Возможно, амплификации различных онкогенов ответственны за развитие опухолевых областей с дивергентной дифференцировкой и за различные ответы опухоли на лечение. Четкая нозологическая принадлежность этого новообразования остается неясной. До недавнего времени подобные редкие случаи с дивергентной дифференцировкой описывались под названием «медулломиобластома». Эта опухоль была впервые описана G. Marinесco и M. Goldstein в 1933 г. [23]. С тех пор сообщения об этих редких опухолях в мировой литературе ограничивались лишь описанием единичных наблюдений [24–26]. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. определяла медулломиобластому как медуллобластому с миогенной дифференцировкой, текущее издание классификации более не выделяет медулломиобластому в отдельную нозологическую единицу [4, 5]. Наше исследование найденных 16 медулломиобластом среди серии из 298 медуллобластом доказывает, что наиболее часто медулломиобластомы представляют собой медуллобластомы группы 3.

Таким образом, описанный нами случай детской опухоли с дивергентной дифференцировкой, первоначально диагностированный как «эмбриональная опухоль ЦНС», не совсем укладывается в определение эмбриональной опухоли, данное текущей классификацией ВОЗ опухолей ЦНС. Согласно классификации, эмбриональная опухоль ЦНС представляет собой редкую опухоль, построенную из низкодифференцированных нейроэпителиальных клеток, способных к различной дифференцировке в нейрональную, астро-

цитарную, миогенную или меланокитарную линии. Возможно, существует особый класс детских злокачественных опухолей ЦНС с дивергентной дифференцировкой, включая миогенные и эпителиальные элементы. Большинство из этих опухолей, безусловно, являются тератомами, очагово иммунопозитивными для LIN28a, некоторые из этих опухолей могут быть медулломиобластомами и принадлежать к 3-й группе медуллобластом, и, наконец, некоторые редчайшие эмбриональные опухоли могут представлять собой странное сочетание различных фенотипов и геномных aberrаций. Подобные редкие случаи детских эмбриональных злокачественных опухолей с дивергентной дифференцировкой следует коллекционировать и изучать методами молекулярного анализа, чтобы оценить их характер, реальную частоту, распространенность в популяции и возможные способы таргетной терапии.

**Благодарности:** авторы исследования выражают глубокую признательность и сердечно благодарят

prof. Andrey Korshunov (Heidelberg, Germany) за оказанные неоценимые помощь, дружескую поддержку и ценные советы, а также за возможность проведения на базе отделения нейропатологии Хайдельберга исследований злокачественных опухолей головного мозга у детей и взрослых в рамках научного сотрудничества между ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии» МЗ РФ и Университетом Хайдельберга.

**Финансирование:** авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Ryzhova M.V.  0000-0001-7206-6365  
Kushel Yu.V.  0000-0001-7136-0693  
Zheludkova O.G.  0000-0002-8607-3635  
Kumirova E.V.  0000-0001-6125-2410  
Shibaeva I.V.  0000-0001-6594-1299  
Shugay S.V.  0000-0001-8079-8523

## Литература

1. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, Muraszko K, Rorke LB, Wara WM, Cohen BH, Boyett JM. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (7): 2127–2136.
2. Sirachainan N, Nuchprayoon I, Thanarattanakorn P, Pakakasama S, Lusawat A, Visudibhan A, Dhanachai M, Larbcharoensub N, Amornfa J, Shotelersuk K, Katanyuwong K, Tangkaratt S, Hongeng S. Outcome of medulloblastoma in children treated with reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18 (4): 515–519. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.012>
3. Wahba HA, Abu-Hegazy M, Wasel Y, Ismail EI, Zidan AS. Adjuvant chemotherapy after reduced craniospinal irradiation dose in children with average-risk medulloblastoma: a 5-year follow-up study. *J. BUON.* 2013; 18 (2): 425–429.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4<sup>th</sup> ed.). IARC: Lyon, 2016.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC (Lyon), 2007.
6. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, Sill M, Buchhalter I, Northcott PA, Leis I, Ryzhova M, Koelsche C, Pfaff E, Allen SJ, Balasubramanian G, Worst BC, Pajitler KW, Brabetz S, Johann PD, Sahm F, Reimand J, Mackay A, Carvalho DM, Remke M, Phillips JJ, Perry A, Cowdrey C, Drissi R, Fouladi M, Giangaspero F, Lastowska M, Grajkowska W, Scheurlen W, Pietsch T, Hagel C, Gojo J, Löttsch D, Berger W, Slavc I, Haberler C, Jouvett A, Holm S, Hofer S, Prinz M, Keohane C, Fried I, Mawrin C, Scheie D, Mobley BC, Schniederjan MJ, Santi M, Buccoliero AM, Dahiya S, Kramm CM, von Bueren AO, von Hoff K, Rutkowski S, Herold-Mende C, Frühwald MC, Milde T, Hasselblatt M, Wesseling P, Rößler J, Schüller U, Ebinger M, Schittenhelm J, Frank S, Grobholz R, Vajtai I, Hans V, Schneppenheim R, Zitterbart K, Collins VP, Aronica E, Varlet P, Puget S, Dufour C, Grill J, Figarella-Branger D, Wolter M, Schuhmann MU, Shalaby T, Grotzer M, van Meter T, Monoranu CM, Felsberg J, Reifenberger G, Snuderl M, Forrester LA, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, van Sluis P, Wolf S, Mikkelsen T, Gajjar A, Aldape K, Moore AS, Taylor MD, Jones C, Jabado N, Karajannis MA, Eils R, Schlesner M, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Ellison DW, Korshunov A, Kool M. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016; 164 (5): 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.015>
7. Capper D, Stichel D, Sahm F, Jones DTW, Schrimpf D, Sill M, Schmid S, Hovestadt V, Reuss DE, Koelsche C, Reinhardt A, Wefers AK, Huang K, Sievers P, Ebrahimi A, Schöler A, Teichmann D, Koch A, Hänggi D, Unterberg A, Platten M, Wick W, Witt O, Milde T, Korshunov A, Pfister SM, von Deimling A. Practical implementation of DNA methylation and copy-number based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018; 136 (2): 181–210. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1879-y>
8. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tönjes M, Sill M, Bender S, Kool M, Zapatka M, Becker N, Zucknick M, Hielscher T, Liu XY, Fontebasso AM, Ryzhova M, Albrecht S, Jacob K, Wolter M, Ebinger M, Schuhmann MU, van Meter T, Frühwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von Komorowski G, Dürken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von Deimling A, Monoranu C, Roggendorf W, Herold-Mende C, Unterberg A, Kramm CM, Felsberg J, Hartmann C, Wiestler B, Wick W, Milde T, Witt O, Lindroth AM, Schwartzentruber J, Faury D, Fleming A, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Morrissy S, Cavalli F, Taylor MD, van Sluis P, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, Mikkelsen T, Aldape K, Reifenberger G, Collins VP, Majewski J, Korshunov A, Lichter P, Plass C, Jabado N, Pfister SM. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012; 22 (4): 425–437. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.08.024>
9. Korshunov A, Chavez L, Northcott PA, Sharma T, Ryzhova M, Jones DTW, von Deimling A, Pfister SM, Kool M. DNA-methylation profiling discloses significant advantages over NanoString method for molecular classification of medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2017; 134 (6): 965–967. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1776-9>
10. Zuccoli G, Izzi G, Bacchini E, Tondelli MT, Ferrozzi F, Bellomi M. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumour of infancy. CT and MR findings. *Clin. Imaging.* 1999; 23 (6): 356–360.
11. Eberhart CG, Brat DJ, Cohen KJ, Burger PC. Pediatric neuroblastic brain tumors containing abundant neuropil and true rosettes. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2000; 3 (4): 346–352.
12. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S, Taylor MD. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (11): 1408–1414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324>
13. Korshunov A, Ryzhova M, Jones DT, Northcott PA, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Cowdrey C, Perry A, Picard D, Rosenblum M, Giangaspero F, Aronica E, Schüller U, Hasselblatt M, Collins VP, von Deimling A, Lichter P, Huang A, Pfister SM, Kool M. LIN28A immunoreactivity is a potent diagnostic marker of embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). *Acta Neuropathol.* 2012; 124 (6): 875–881. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1068-3>

14. Mohamad Ashari ZS, Sulong S, Hassan R, Husin A, Sim GA, Abdul Wahid SF. Low level of TERC gene amplification between chronic myeloid leukaemia patients resistant and respond to imatinib mesylate treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (4): 1863–1869.

15. Visnovsky J, Kudela E, Farkasova A, Balharek T, Krkoska M, Danko J. Amplification of TERT and TERC genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014; 35 (6): 518–522.

16. Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, Piro RM, Esparza LA, Markant SL, Remke M, Milde T, Bourdeaut F, Ryzhova M, Sturm D, Pfaff E, Stark S, Hutter S, Seker-Cin H, Johann P, Bender S, Schmidt C, Rausch T, Shih D, Reimand J, Sieber L, Wittmann A, Linke L, Witt H, Weber UD, Zapatka M, König R, Beroukhi R, Berghold G, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Schmidt S, Wolf S, Lawrenz C, Bartholomae CC, von Kalle C, Unterberg A, Herold-Mende C, Hofer S, Kulozik AE, von Deimling A, Scheurle W, Felsberg J, Reifenberger G, Hasselblatt M, Crawford JR, Grant GA, Jabado N, Perry A, Coudrey C, Croul S, Zadeh G, Korbel JO, Doz F, Delattre O, Bader GD, McCabe MG, Collins VP, Kieran MW, Cho YJ, Pomeroy SL, Witt O, Brors B, Taylor MD, Schüller U, Korshunov A, Eils R, Wechsler-Reya RJ, Lichter P, Pfister SM; ICGC PedBrain Tumor Project. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell.* 2014; 25 (3): 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.004>

17. Lorenzetto E, Brenca M, Boeri M, Verri C, Piccinin E, Gasparini P, Facchinetti F, Rossi S, Salvatore G, Massimino M, Sozzi G, Maestro R, Modena P. YAP1 acts as oncogenic target of 11q22 amplification in multiple cancer subtypes. *Oncotarget.* 2014; 5 (9): 2608–2621.

18. Dey A, Robitaille M, Remke M, Maier C, Malhotra A, Gregorieff A, Wrana JL, Taylor MD, Angers S, Kenney AM. YB-1 is elevated in medulloblastoma and drives proliferation in Sonic hedgehog-dependent cerebellar granule neuron progenitor cells and medulloblastoma cells. *Oncogene.* 2016; 35 (32): 4256–4268. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.491>

19. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevosian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van

Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fufts D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell.* 2015; 27 (5): 728–743. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.04.002>

20. Lynn M, Shah N, Conroy J, Ennis S, Morris T, Betts D, O'Sullivan M. A study of alveolar rhabdomyosarcoma copy number alterations by single nucleotide polymorphism analysis. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2014; 22 (3): 213–221. <https://doi.org/10.1097/PDM.000000000000030>

21. Yu W, Inoue J, Imoto I, Matsuo Y, Karpas A, Inazawa J. GPC5 is a possible target for the 13q31-q32 amplification detected in lymphoma cell lines. *J. Hum. Genet.* 2003; 48 (6): 331–335.

22. Northcott PA, Fernandez-L A, Hagan JP, Ellison DW, Grajkowska W, Gillespie Y, Grundy R, Van Meter T, Rutka JT, Croce CM, Kenney AM, Taylor MD. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res.* 2009; 69 (8): 3249–3255. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4710>

23. Catala M, Poirier J. Georges Marinesco (1863–1938): neurologist, neurohistologist and neuropathologist. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012; 53 (4): 869–877.

24. Aramaki Y, Shimokawa S, Nakashima S, Nakamura Y. A case of medulloblastoma. *No Shinkei Geka.* 2011; 39 (11): 1073–1077.

25. Benson R, Mallick S, Bhanu Prasad V, Haresh KP, Gupta S, Julka PK, Rath GK. Medulloblastoma treated with craniospinal radiation and adjuvant chemotherapy: Report of 4 cases and review of the literature. *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2015; 27 (2): 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.03.001>

26. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the Central Nervous System (AFIP atlas of tumor pathology, Series 4. Fascicle 7). *Am. Reg. Pathol. (Washington DC).* 2007; 596: xiv.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-275-281  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-275-281>

Г.Б. Сагоян, Д.Ю. Качанов, М.А. Курникова, А.М. Сулейманова, Н.А. Большаков, В.Ю. Роцин, Г.В. Терещенко, А.В. Пшонкин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ФИБРОСАРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРАВОГО ПЛЕЧА

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ



Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей первого года жизни имеют самый высокий показатель заболеваемости среди детей всех возрастов и составляют 20–25 случаев на 100 000 детей. Показана ассоциация целого ряда наследственных синдромов с развитием ЗНО у детей.

### Контактная информация:

Сагоян Гарик Барисович – врач детский онколог клинической онкологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: sagoyan-garik@mail.ru  
Статья поступила 3.06.19, принята к печати 20.07.19.

### Contact Information:

Sagoyan Garik Barisovich – pediatric oncologist of clinical oncology, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: sagoyan-garik@mail.ru  
Received on Jun. 3, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.