



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оригинальная статья

УДК 616-006.04

<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-4-22-40>

Лучевая семиотика генетических форм медуллобластом у детей

Галина Викторовна Терещенко¹, Александр Евгеньевич Друй²,
Людмила Ивановна Папуша³, Игорь Николаевич Пронин⁴

^{1, 2, 3} ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия

¹ Galina.Tereshenko@dgoi.ru, orcid.org/0000-0001-7317-7104

² Alexander.Drui@dgoi.ru, orcid.org/0000-0003-1308-8622

³ Lyudmila.Papusha@dgoi.ru, orcid.org/0000-0001-7750-5216

⁴ Pronin@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-4480-0275

Автор, ответственный за переписку: Галина Викторовна Терещенко,
Galina.Tereshenko@dgoi.ru

Аннотация

Цель исследования. Определить возможную вероятность верификации генетической группы медуллобластом на основании МРТ-признаков визуализации и количественной оценки.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы МРТ данные 60 пациентов с верифицированной молекулярно-генетической подгруппой на основе уровня экспрессии селектированных генов на платформе Nano String.

Результаты. На основании МРТ-признаков формы и интенсивности контрастирования опухоли, с учетом возраста пациентов 76 % медуллобластом правильно определено по генетическим группам.

Выводы. Возможность предположить генетическую группу заболевания у детей с медуллобластомой при первичном МРТ-исследовании с точностью до 76 % представляется нам важной и актуальной. Сделаны только первые шаги в развитии радиогеномики медуллобластом у детей.

Появление в классификации опухолей ЦНС молекулярных подгрупп медуллобластом позволило современной педиатрической онкологической практике применять дифференцированный подход в стратификации групп риска и прогнозе заболевания. Группа риска влияет на определение объема и тактики лечения. Целью исследования была попытка систематизации и выделения характерных лучевых диагностических признаков известных на

© Терещенко Г. В., Друй А. Е., Папуша Л. И., Пронин И. Н., 2024

данный момент четырех молекулярных подгрупп медуллобластом у детей. В результате статистического анализа верно классифицировано по генетическим группам 39 (76 %) пациентов с диагнозом медуллобластома на основании лучевых признаков формы, интенсивности контрастирования и возраста пациентов.

Ключевые слова: педиатрия, онкология, медуллобластома, МРТ, радиогеномика

Для цитирования: Терещенко Г. В., Друй А. Е., Папуша Л. И., Пронин И. Н. Лучевая семиотика генетических форм медуллобластом у детей // Радиология — практика. 2024;4:22-40. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-4-22-40>

Источники финансирования

Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Мнения, изложенные в статье, принадлежат авторам рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Соответствие принципам этики

Работа соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003.

ORIGINAL RESEARCH

Original research

Radiation Semiotics of Genetic Forms of Medulloblastomas

Galina V. Tereshchenko¹, Alexander E. Druy², Lyudmila I. Papusha³, Igor N. Pronin⁴

^{1,2,3} Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

¹ Galina.Tereshchenko@dgoi.ru, orcid.org/0000-0001-7317-7104

² Alexander.Druy@dgoi.ru, orcid.org/0000-0003-1308-8622

³ Lyudmila.Papusha@dgoi.ru, orcid.org/0000-0001-7750-5216

⁴ Pronin@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-4480-0275

Corresponding author: Galina V. Tereshchenko, Galina.Tereshchenko@dgoi.ru

Abstract

Objective. To determine a possible assessment of the verification of the genetic group of medulloblastomas based on MRI imaging and quantitative assessment indicators.

Materials and Methods. MRI data of 60 patients with a verified molecular genetic subgroup based on the expression level of selected genes on the Nano String platform were retrospectively analyzed.

Results. Based on MRI signs of the shape and contrast intensity of the tumor, taking into account the age of the patients, 76 % of medulloblastomas were correctly identified by genetic groups.

Conclusion. The ability to predict the genetic group of the disease in children with medulloblastoma during an initial MRI study with an accuracy of 76 % seems to us important and relevant. Only the first steps have been taken in the development of radiogenomics of medulloblastomas in children.

The classification of CNS tumors with the molecular subgroups of medulloblastomas has allowed modern pediatric oncological practice to apply a differentiated approach to stratification of risk groups and prognosis of the disease. This affects the determination of the scope and the tactics of treatment. The aim of our study was an attempt to systematize and define the diagnostic radiological signs of the currently known four molecular subgroups of medulloblastomas in children. Thirty-nine (76%) patients diagnosed with medulloblastoma were correctly classified into genetic groups based on radiographic features of shape, contrast intensity, and patient age.

Keywords: Pediatrics, Oncology, Medulloblastoma, MRI, Radiogenomics

For citation: Tereshchenko G. V., Druy A. E., Papusha L. I., Pronin I. N. Radiation Semiotics of Genetic Forms of Medulloblastomas. *Radiology – Practice*. 2024;4:22-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2024-4-22-40>

Funding

The study was not funded by any sources.

Conflicts of Interest

The authors state that this work, its topic, subject and content do not affect competing interests. The opinions expressed in the article belong to the authors of the manuscript. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Compliance with Ethical Standards

The work complies with the ethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical Principles of conducting scientific medical research with human participation» as amended in 2008 and the «Rules of Clinical Practice in the Russian Federation» approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06/19/2003.

Актуальность

В 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила актуальную классификацию опухолей ЦНС.

В представленной классификации сохранилось гистологическое деление

медуллобластом на классические, десмопластические/нодулярные, с экстенсивной нодулярностью и анапластические/крупноклеточные. Вместе с тем в современной номенклатуре выделены четыре подгруппы медуллобластом: WNT (Wingless), SHH (Sonic Hed-

gehog), подгруппа 3 и подгруппа 4. Данные подгруппы отличаются не только генетическим — экспрессионным, эпигеномным и мутационным профилем, но и характером течения заболевания, уровнем ответа на терапию и частотой возникновения рецидива [6, 7]. При этом пациенты с медуллобластомой подгруппы WNT характеризуются наиболее благоприятным прогнозом, SHH и подгруппы 4 — промежуточным, представляя собой наиболее гетерогенные популяции, а подгруппы 3 — неблагоприятным. Не вызывает сомнения, что данная классификация будет являться основой для пересмотра имеющихся и разработки новых протоколов терапии, поэтому необходима надежная, точная и быстрая методика определения варианта опухоли [2, 6, 11, 12].

Основными молекулярно-генетическими технологиями, позволяющими провести определение молекулярной подгруппы медуллобластомы, являются анализ экспрессии генов и исследование профиля метилирования ДНК в опухолевых клетках. Данные методики признаны равнозначными и отражают две стороны процесса транскрипции генов: гиперметилированные гены имеют низкий уровень экспрессии, гипометилированные — высокий [4, 8]. Р. А. Northcott с соавт. показали, что для надежной классификации медуллобластом достаточно знать уровень мРНК 22 генов, экспрессия которых наиболее значимо различается в клетках опухолей различных подгрупп [9].

Цель: систематизация и выделения характерных лучевых диагностических признаков известных на данный момент четырех молекулярных подгрупп медуллобластом у детей.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 60 пациентов, проходивших терапию или получавших консультативное заключение в НМИЦ «ДГОИ имени

Дмитрия Рогачева» с диагнозом медуллобластома с первичным МРТ-исследованием головного мозга в период с 2014 по 2019 г.

Определение молекулярно-генетической подгруппы медуллобластомы проводилось с помощью анализа уровня экспрессии селектированных генов на платформе NanoString [8]. Данная технология позволяет осуществлять анализ высокофрагментированной РНК, в том числе выделенной из ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафиновый блок [2].

Общая РНК была выделена из фиксированного образца опухоли, использованного при постановке диагноза и содержащего не менее 70 % опухолевых клеток. У всех пациентов было выполнено предоперационное МРТ-исследование головного мозга в стандартном объеме, с использованием последовательностей T1-взвешенные изображения (T1-ВИ), T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с последующим автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и постконтрастные T1-ВИ, выполненные в аксиальной плоскости. Количество пациентов в каждой генетической группе представлено в табл. 1.

Проанализированы лучевые характеристики опухолей данных групп. Выбран ряд количественных показателей и рентгено-семиотических признаков, по которым характеризовали и сравнили все четыре генетические группы медуллобластом:

1. Гистологические варианты опухоли: классические, десмопластические, с экстенсивной нодулярностью, анапластические и круглоклеточные.
2. Локализация опухоли: срединно — в четвертом желудочке, в полушарии мозжечка.
3. Форма опухоли: шаровидная, многоузловая.

Таблица 1

Распределение пациентов с медуллобластомой по генетическим группам

Генетическая группа	WNT	SHH	3-я группа	4-я группа
Количество пациентов	9	12	15	24

Примечание: WNT — активация сигнального пути Wingless, SHH — активация сигнального пути Sonic Hedgehog.

4. Структура опухоли: солидная, солидная с единичными кистозными компонентами.
5. Среднее значение измеряемого коэффициента диффузии.
6. Характер контрастирования тканей опухоли: интенсивность, однородность контрастирования, отсутствие изменения сигнала после введения контрастного вещества.
7. Среднее значение объема опухоли.

Результаты. Медиана возраста пациентов в группе WNT составила 9,8 года, возрастной диапазон в этой группе от 3,2 до 16,8 года. В группе WNT все опухоли были представлены классическим гистологическим вариантом (100 %). Все опухоли генетической группы WNT располагались срединно в проекции четвертого желудочка (100 %). У всех пациентов опухоль была представлена солидным образованием, с единичными участками кистозной структуры от 2–5 до 25 мм (100 %). Медиана ИКД составила $675 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У всех пациентов (100 %) отмечалось интенсивное однородное или интенсивное неоднородное повышение МР-сигнала тканями опухоли после введения контрастного вещества. Медиана объема медуллобластом группы WNT на момент первого МРТ-исследования около 41 см³. Все опухоли имели шаровидную форму с четкими, ровными контурами.

В группе SHH медиана возраста составила 2,6 года, возрастной диапазон от 0,1 до 8,3 года. У четырех пациентов (44 %) опухоли были представлены десмопластическим гистологическим ва-

риантом, у двух пациентов (22 %) — анапластическим гистологическим вариантом, у двух пациентов (22 %) — медуллобластомой с экстенсивной нодулярностью и у одного пациента (11 %) выставлен анапластический и десмопластический гистологические варианты. По локализации опухолей в группе SHH выявлено два возможных варианта: асимметрично от средней линии в полушарии мозжечка (6 человек — 50 %) и срединно с ростом до намета мозжечка и распространением в область краниовертебрального перехода (6 пациентов — 50 %). Почти все медуллобластомы из группы SHH (11 пациентов — 92 %) имели солидную структуру с наличием кистозных участков размерами от 2–5 до 15 мм. И у одного пациента (8 %) структура опухоли имела солидный характер, но с наличием массивного кровоизлияния в толще опухоли на момент первого исследования. Медиана ИКД — $690 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У всех пациентов (100 %) отмечалось интенсивное однородное или интенсивное неоднородное повышение МР-сигнала тканями опухоли после введения контрастного вещества. Медиана объема опухолей на момент первого МРТ-исследования составила 62 см³. Следует отметить, что 11 из 12 опухолей (92 %) в группе SHH имели неправильную, не шаровидную, многоузловую форму, и только одна (8 %) срединно расположенная опухоль с массивным, практически тотальным кровоизлиянием в своей структуре имела форму, приближающуюся к шаровидной.

В генетической группе 3 медиана возраста составила 5,2 года, диапазон возраста от 1,6 до 10,7 года. У 14 пациентов (93 %) был установлен классический гистологический тип медуллобластомы, у 1 пациента (7 %) — анапластический гистологический вариант медуллобластомы. Все опухоли имели срединное расположение в проекции четвертого желудочка. У 10 (71 %) пациентов опухоль была представлена солидным образованием, с единичными участками кистозной структуры от 1–4 до 12 мм, у 4 пациентов (29 %) имела солидный характер. Медиана значения ИКД — $690 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У 10 пациентов (83 %) отмечалось интенсивное повышение МР-сигнала тканями опухоли после введения контрастного вещества. У двух пациентов (17 %) отмечалось неинтенсивное частичное контрастирование опухоли. Медиана объема опухолей группы 3 на момент первого МРТ-исследования составила 32 см³. Следует отметить, что у 8 (53 %) опухолей из данной группы была выявлена особенность роста опухоли в виде распространения в ближайшие ликворные пространства задней черепной ямки, мы назвали этот признак латерализацией. Такой характер роста, односторонний или двусторонний, приводил к изменению формы медулло-

бластомы, к потере типичной округлой, шаровидной формы.

В генетической группе 4 медиана возраста составила 6,8 года, диапазон возраста от 1,2 до 16,4 года. У 23 пациентов (96 %) был установлен классический гистологический тип медуллобластомы. У одного пациента (4 %) был выявлен десмопластический гистологический вариант медуллобластомы. Все опухоли имели срединное расположение в проекции четвертого желудочка (100 %). У всех пациентов опухоль была представлена солидным образованием, с единичными участками кистозной структуры от 2–5 до 15 мм (100 %). Медиана значения ИКД — $749 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. У 11 пациентов (61 %) не было выявлено повышение МР-сигнала тканями опухоли после введения контрастного препарата. Медиана объема опухолей группы 4 на момент первого МРТ-исследования составила 37 см³. Следует отметить, что у 16 опухолей (67 %) были выявлены признаки латерализации роста в ликворные пространства задней черепной ямки.

Комбинации гистологических вариантов, локализации, формы опухолей, средние значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и объемов опухолей, характеристики контрастирования медуллобластом четырех генетических групп представлены в сводной табл. 2.

Таблица 2

**Сочетание выбранных количественных показателей медуллобластом
и рентгено-семиотических признаков**

	WNT n = 9 ¹	SHH n = 12 ¹	3-я группа n = 15 ¹	4-я группа n = 24 ¹	Всего n = 60 ¹
Возраст					
Median (Range)	9,8 (3,2, 16,8)	2,6 (0,1, 8,3)	5,2 (1,6, 10,7)	6,8 (1,2, 16,4)	6,0 (0,1, 16,8)
Median (IQR)	9,8 (8,1, 11,7)	2,6 (2,3, 3,2)	5,2 (2,8, 6,4)	6,8 (4,1, 9,2)	6,0 (3,1, 8,8)
Mean ± SD	10,3 ± 4,3	3,0 ± 2,3	5,1 ± 2,9	7,0 ± 3,5	6,2 ± 3,9
Гистологический вариант					
Классическая	8 (100 %)	0 (0 %)	14 (93 %)	23 (96 %)	45 (80 %)

	WNT n = 9 ¹	SHH n = 12 ¹	3-я группа n = 15 ¹	4-я группа n = 24 ¹	Всего n = 60 ¹
Десмопластическая	0 (0 %)	4 (44 %)	0 (0 %)	1 (4 %)	5 (9 %)
Анапластическая	0 (0 %)	2 (22 %)	1 (7 %)	0 (0 %)	3 (5 %)
С экстенсивной нодулярностью	0 (0 %)	2 (22 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
Классическая + десмопластическая	0 (0 %)	1 (11 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Неизвестна	1	3	0	0	4
Локализация опухоли					
Срединно в IV желудочке	9 (100 %)	6 (50 %)	15 (100 %)	24 (100 %)	54 (90 %)
В полушарии мозжечка	0 (0 %)	6 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (10 %)
Форма опухоли					
Шаровидная	9 (100 %)	1 (8 %)	15 (100 %)	24 (100 %)	49 (82 %)
С латерализацией	0 (0 %)	0	8 (53 %)	16 (67 %)	24 (40 %)
Многоузловая	0	11 (92 %)	0	0	11 (18 %)
Медиана ИКД ($\times 10^{-3}$ мм ² /с)	675	690	690	749	700
Медиана объема опухоли (см ³)	41	62	32	37	36
Характеристики контрастирования					
Интенсивно	9 (100 %)	12 (100 %)	10 (83 %)	5 (28 %)	36 (39 %)
Неинтенсивно	0	0	2 (17 %)	2 (11 %)	4 (7 %)
Не контрастируется	0	0	0	11 (61 %)	11 (18 %)

Примечание: Median (Range) — медиана (диапазон), Median (IQR) — медиана (интерквартильный размах), Mean $\pm$ SD — среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

В группе WNT характерное изображение медуллобластомы представлено на рис 1.

Опухоли из группы SHH легко отличимы при локализации в полушарии мозжечка и по формированию многоузлового образования по мере роста опухоли (рис. 2, 3, 4).

Предположение о принадлежности медуллобластомы к 3-й генетической группе возможно в случае интенсивного контрастирования тканей опухоли, неправильной формы опухоли с признаками распространения в ликворные пространства задней черепной ямки (рис. 5).

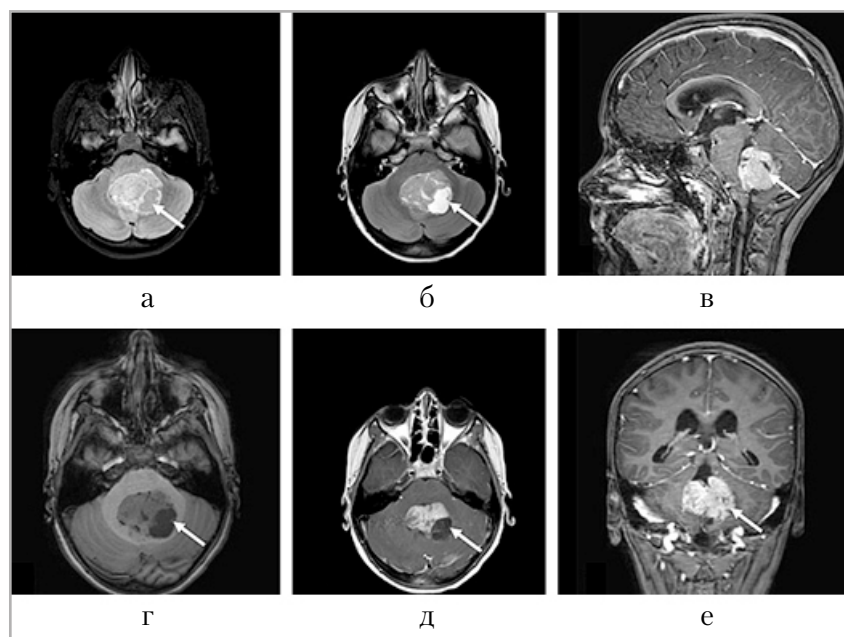


Рис. 1. МРТ-исследование головного мозга. *а* — T2 FLAIR в аксиальной проекции неравномерно повышенный МР-сигнал срединно расположенной медуллобластомы; *б* — T2-ВИ в аксиальной проекции неравномерно повышенный МР-сигнал — кистозно-солидное строение опухоли; *в* — T1-ВИ в сагиттальной проекции интенсивное контрастирование опухоли шаровидной формы; *г* — T1-ВИ в аксиальной проекции кистозно-солидная структура опухоли; *д* — T1-ВИ в аксиальной проекции интенсивное контрастирование опухоли; *е* — T1-ВИ в коронарной проекции интенсивное контрастирование опухоли. На всех изображениях опухоль имеет правильную шаровидную форму, четкие, ровные контуры

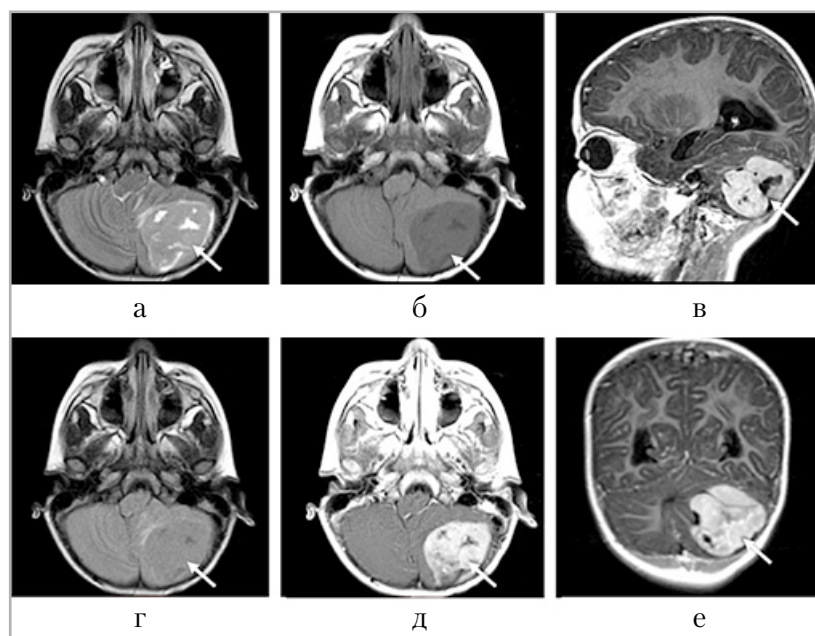


Рис. 2. МРТ головного мозга. *а* — T2-ВИ в аксиальной проекции солидная опухоль в левом полушарии мозжечка с мелкими кистами в структуре; *б* — T1-ВИ в аксиальной проекции умеренно гипоинтенсивный сигнал ткани опухоли; *в* — T1-ВИ в сагиттальной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы; *г* — T2 FLAIR в аксиальной проекции кистозно-солидная структура опухоли с небольшими проявлениями перифокального отека; *д* — T1-ВИ в аксиальной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы; *е* — T1-ВИ в коронарной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы

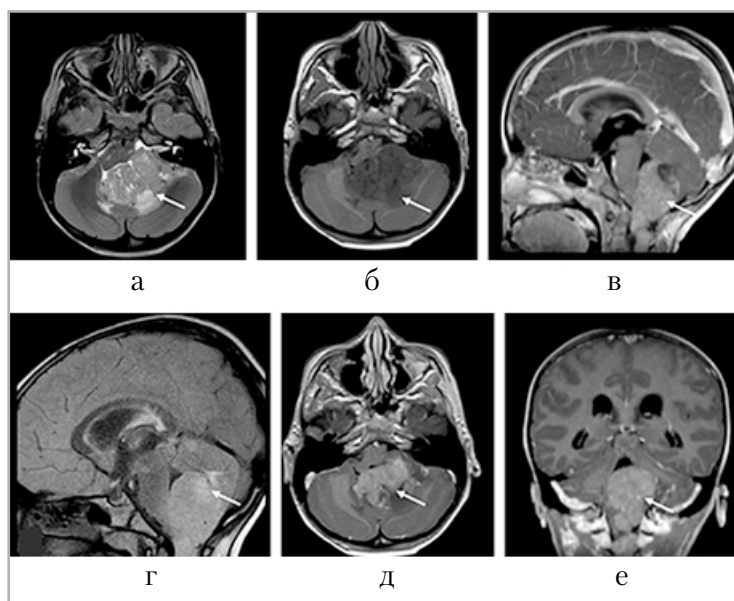


Рис. 3. МРТ головного мозга. *а* — T2-ВИ в аксиальной проекции солидная опухоль с мелкими кистами в структуре, небольшой перифокальный отек; *б* — T1-ВИ в аксиальной проекции умеренно гипоинтенсивный сигнал ткани опухоли; *в* — T1-ВИ в сагиттальной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы, неправильная неокруглая форма опухоли; *г* — T2 FLAIR в сагиттальной проекции кистозно-солидная структура опухоли, срединное расположение; *д* — T1-ВИ в аксиальной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы, опухоль имеет неправильную многоузловую форму; *е* — T1-ВИ в коронарной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы, опухоль распространяется в ликворные пространства задней черепной ямки, краниовертебрального перехода

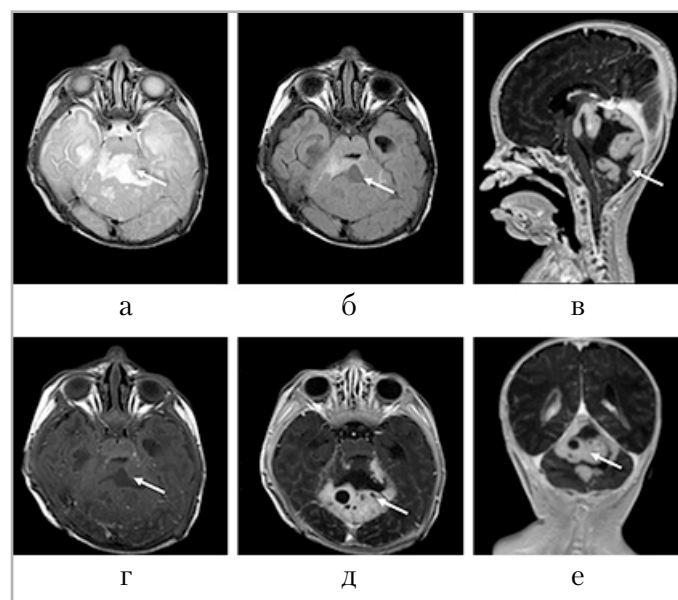


Рис. 4. МРТ головного мозга. *а* — T2-ВИ в аксиальной проекции кистозно-солидное строение срединно расположенной опухоли; *б* — T2 FLAIR в аксиальной проекции кистозно-солидная узловатая структура опухоли, с небольшим перифокальным отеком; *в* — T1-ВИ в сагиттальной проекции интенсивное «гроздьевидное» контрастирование медуллобластомы; *г* — T1-ВИ в аксиальной проекции неравномерно гипоинтенсивный сигнал ткани опухоли; *д* — T1-ВИ в аксиальной проекции интенсивное неравномерное контрастирование медуллобластомы; *е* — T1-ВИ в коронарной проекции интенсивное неравномерное контрастирование медуллобластомы, отмечается рост опухоли до намета мозжечка с обеих сторон

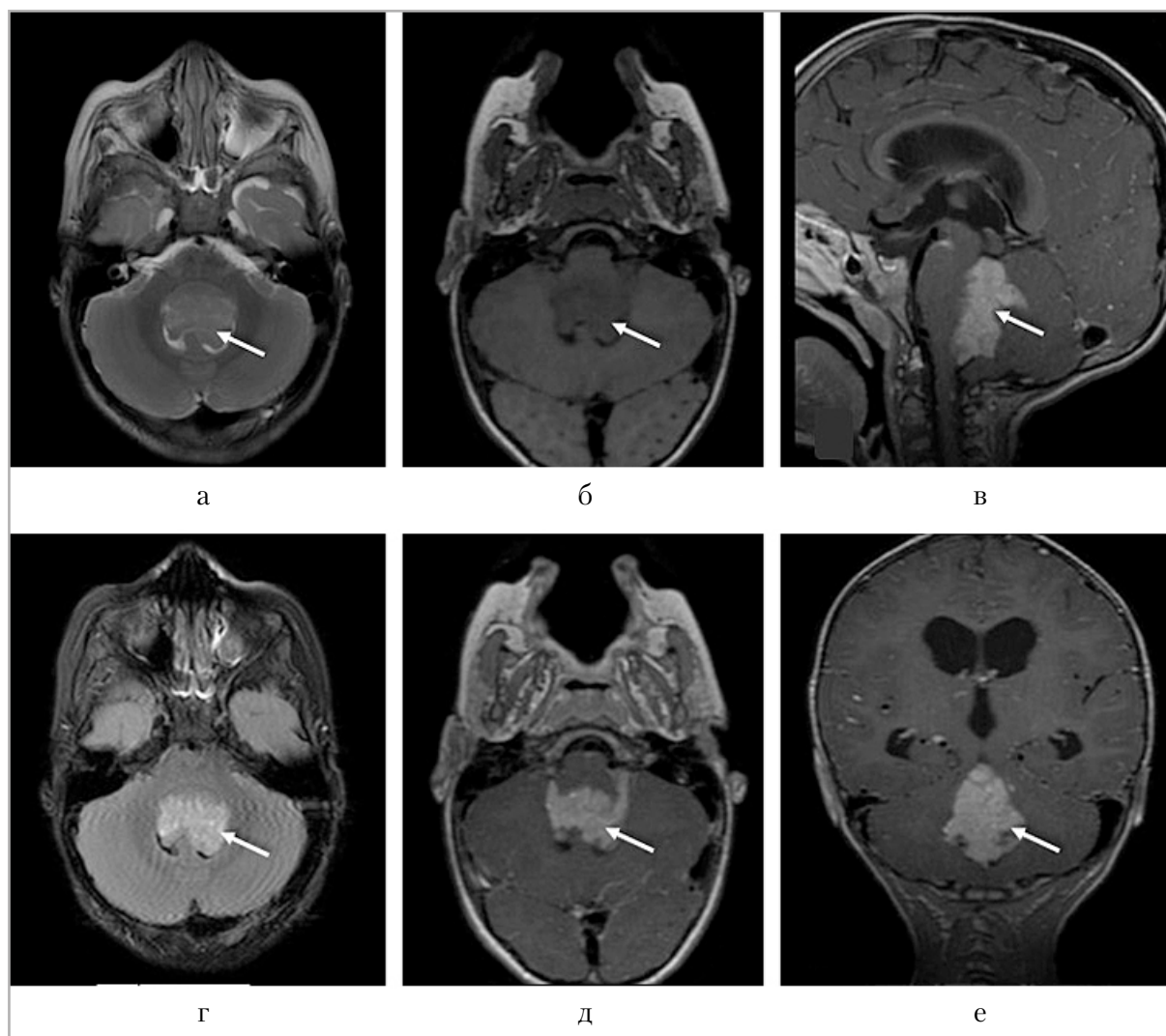


Рис. 5. МРТ головного мозга. *а* — T2-ВИ в аксиальной проекции солидное строение срединно расположенной опухоли; *б* — T1-ВИ в аксиальной проекции неравномерно гипоинтенсивный сигнал ткани опухоли; *в* — T1-ВИ в сагиттальной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы, неправильная неокруглая форма опухоли; *г* — T2 FLAIR — мелкокистозная структура опухоли, срединное расположение; *д* — T1-ВИ в аксиальной проекции интенсивное контрастирование медуллобластомы, распространяется в область мосто-мозжечковых цистерн — признаки латерализации, опухоль имеет неправильную форму; *е* — T1-ВИ в коронарной проекции интенсивное неравномерное контрастирование, распространяется в ликворные пространства задней черепной ямки

Предположение о принадлежности медуллобластомы к 4-й генетической группе возможно в случае отсутствия контрастирования опухоли или при ее частичном контрастировании, в пределах 5–10 % объема тканей медуллобластомы, интенсивном контрастировании (рис. 6).

Исходя из стандартного набора визуальной оценки данных МРТ можно

построить следующий алгоритм диагностики (рис. 7).

По инициальному объему опухоли визуально отличимы медуллобластомы группы SHH, достигающие наибольшего размера на момент первичной диагностики, что объясняется в том числе локализацией в полушарии мозжечка (рис. 8).

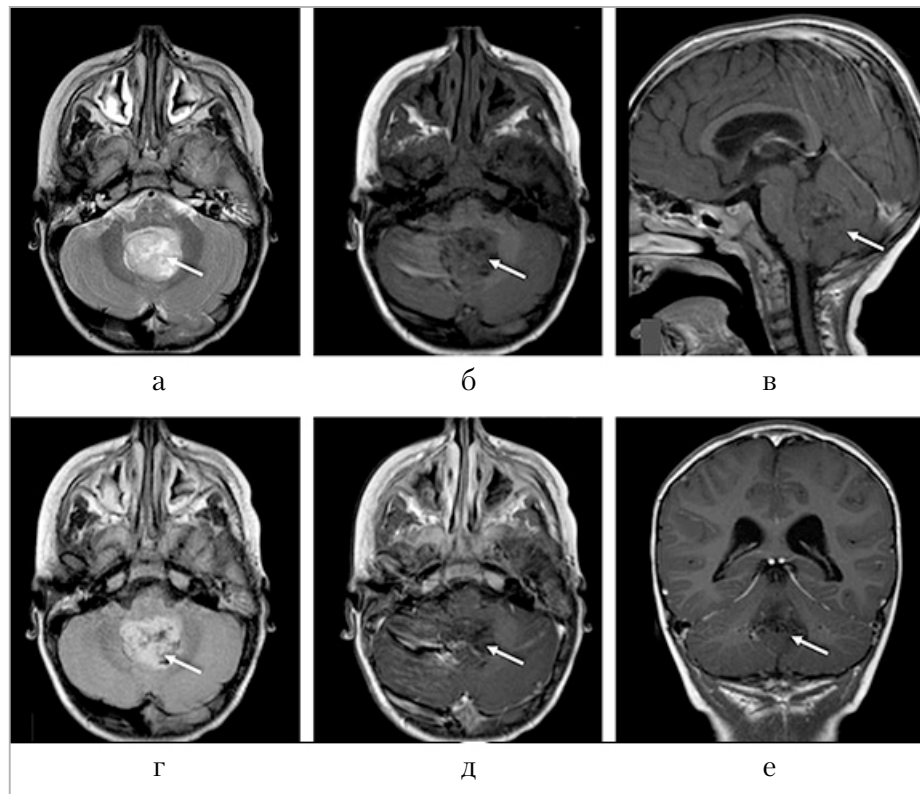


Рис. 6. МРТ головного мозга. *а* — T2-ВИ в аксиальной проекции солидная опухоль с кистами в структуре; *б* — T1-ВИ в аксиальной проекции неравномерно гипоинтенсивный сигнал ткани срединно расположенной опухоли; *в* — T1-ВИ в сагиттальной проекции нет контрастирования медуллобластомы, неправильная неокруглая форма опухоли; *г* — T2 FLAIR — кистозно-солидная структура опухоли, срединное расположение; *д* — T1-ВИ в аксиальной проекции без достоверных признаков контрастирования; *е* — T1-ВИ в коронарной проекции без достоверных признаков контрастирования

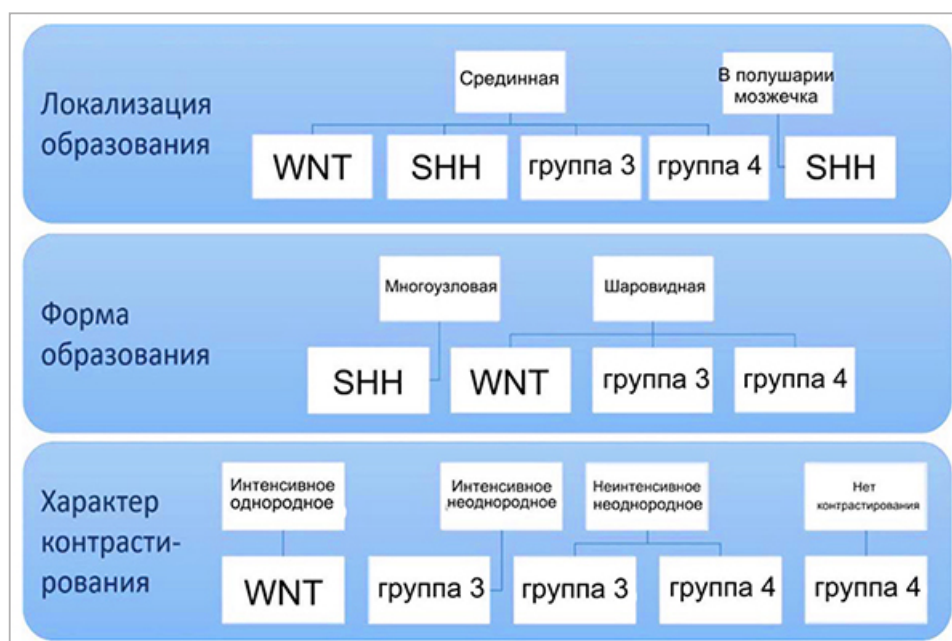


Рис. 7. Алгоритм визуального различия генетических групп медуллобластом

Примечание: WNT — активация сигнального пути Wingless, SHH — активация сигнального пути Sonic Hedgehog.

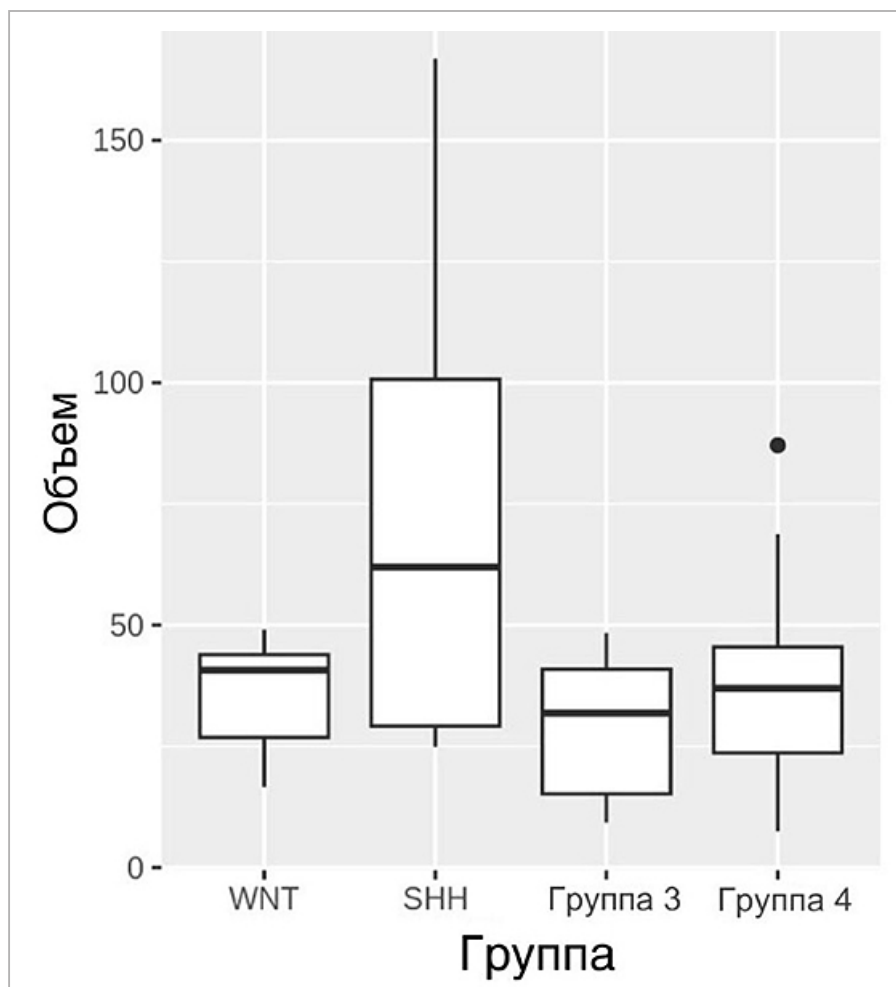


Рис. 8. Медианы и диапазоны значений объемов опухолей в генетических группах: WNT — активация сигнального пути Wingless, SHH — активация сигнального пути Sonic Hedgehog

По ИКД генетические группы медуллобластом неотличимы. Очевидно, количественная оценка должна осуществляться в иной методологии или по иным параметрам, что будет темой нашей дальнейшей работы (рис. 9).

Проведен статистический анализ используемых МРТ-признаков для построения единого классификатора, получено следующее дерево принятия решений с использованием метрик качества: PPV (Positive Predictive Value — положительная прогностическая ценность) — процент опухолей, действительно относящихся к этой группе, среди всех опухолей, предсказанных как эта группа, NPV (Negative Predictive Value — отрицательная прогнозируемая цен-

ность) — процент опухолей, действительно не относящихся к этой группе, среди всех опухолей, предсказанных как не эта группа, TPR (True Positive Rate истинно положительный показатель) — процент опухолей, верно предсказанных как эта группа, среди всех опухолей, действительно относящихся к этой группе, TNR (True Negative Rate — истинно отрицательный показатель) — процент опухолей, верно предсказанных как не эта группа, среди всех опухолей, действительно не относящихся к этой группе (рис. 10).

Групповые характеристики статистического анализа представлены в табл. 3.

Распределение пациентов всех генетических групп медуллобластом по возрасту представлено на рис. 11.

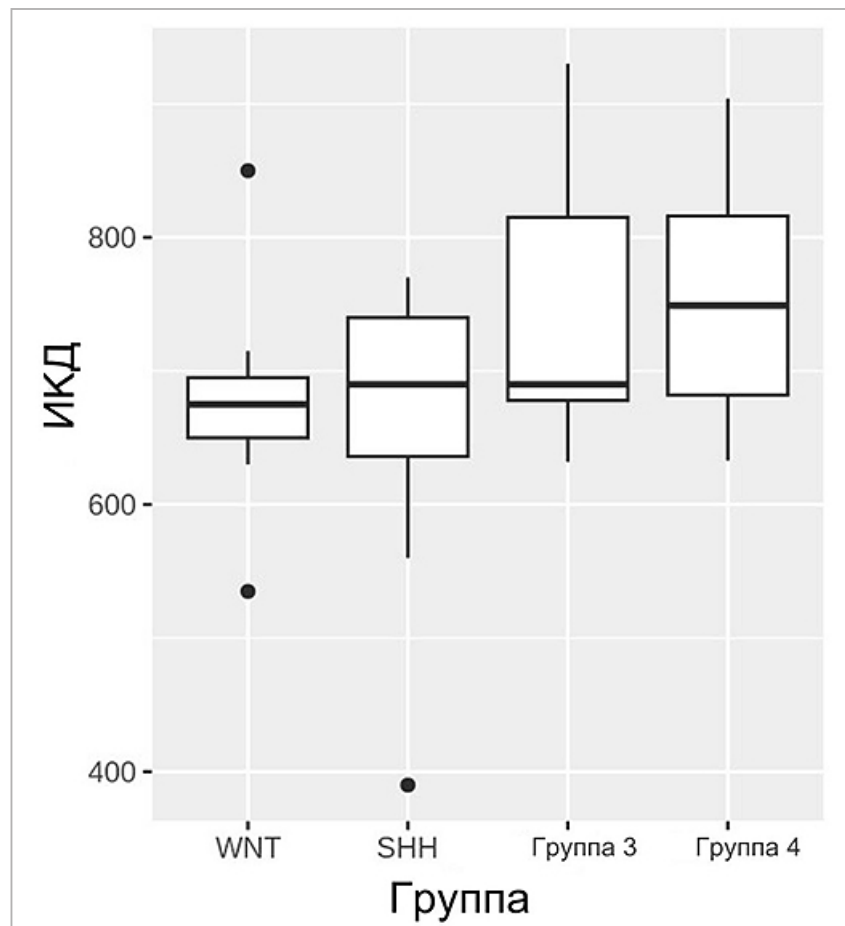


Рис. 9. Медианы и диапазоны значений ИКД медуллобластом в генетических группах: WNT — активация сигнального пути Wingless, SHH — активация сигнального пути Sonic Hedgehog

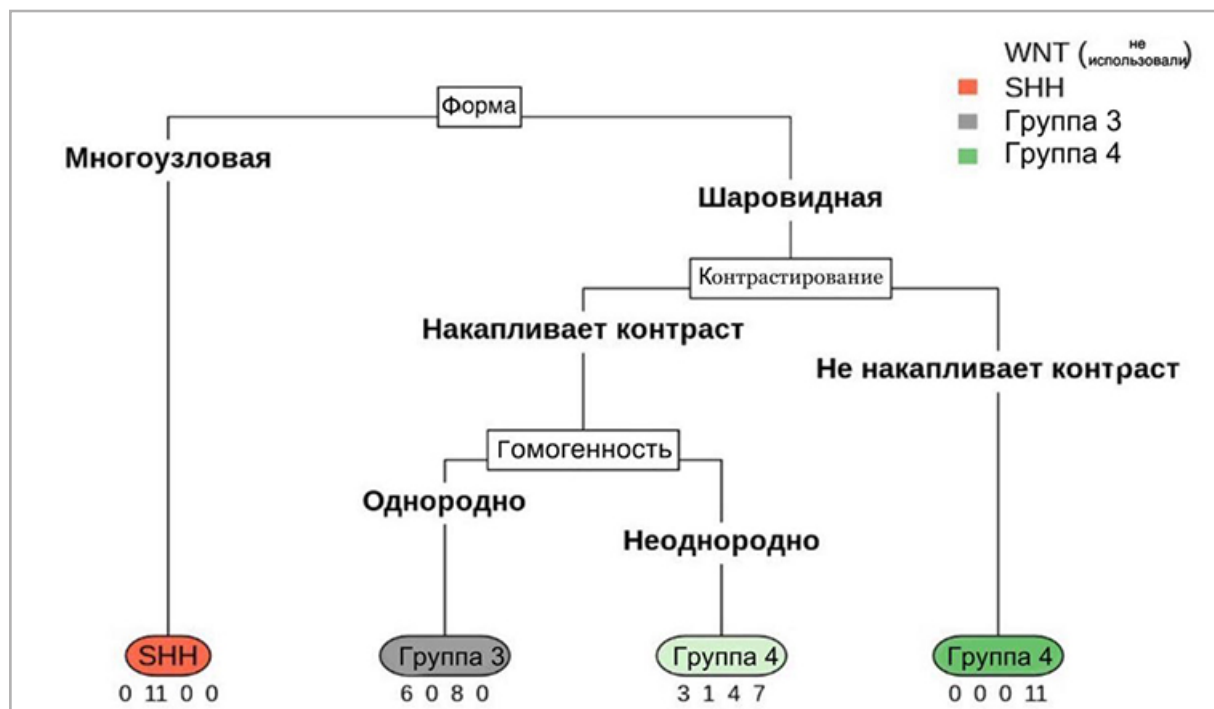


Рис. 10. Дерево решений на основе выбранных рентгенологических признаков, всего верно классифицировано пациентов в генетических группах $(11 + 8 + 7 + 11) / 50$, т. е. 37 из 50 (74 %)

Таблица 3

Групповые характеристики статистического анализа

	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
PPV — положительная прогностическая ценность	0 %	92 %	57 %	72 %
NPV — отрицательная прогнозируемая ценность	82 %	100 %	89 %	82 %
TPR — истинно положительный показатель	0 %	92 %	66 %	100 %
TNR — истинно отрицательный показатель	100 %	100 %	84 %	75 %

Примечание: метрики качества классификации: 66 % (mean TPR), 57 % (mean PPV).

Оптимальное дерево решений было создано с учетом возраста пациентов групп WNT и группы 3 (рис. 12).

Групповые характеристики статистического анализа представлены в табл. 4.

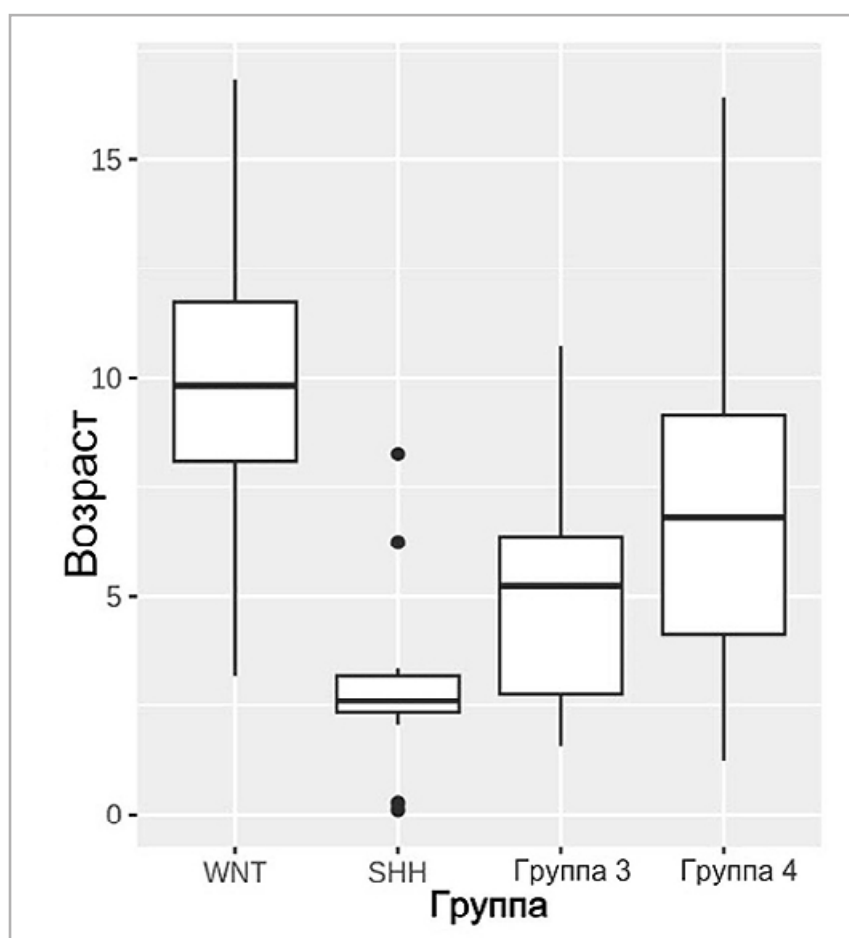


Рис. 11. Медиана и диапазон распределения возраста пациентов с медуллобластомой в каждой генетической группе: WNT — активация сигнального пути Wingless, SHH — активация сигнального пути Sonic Hedgehog

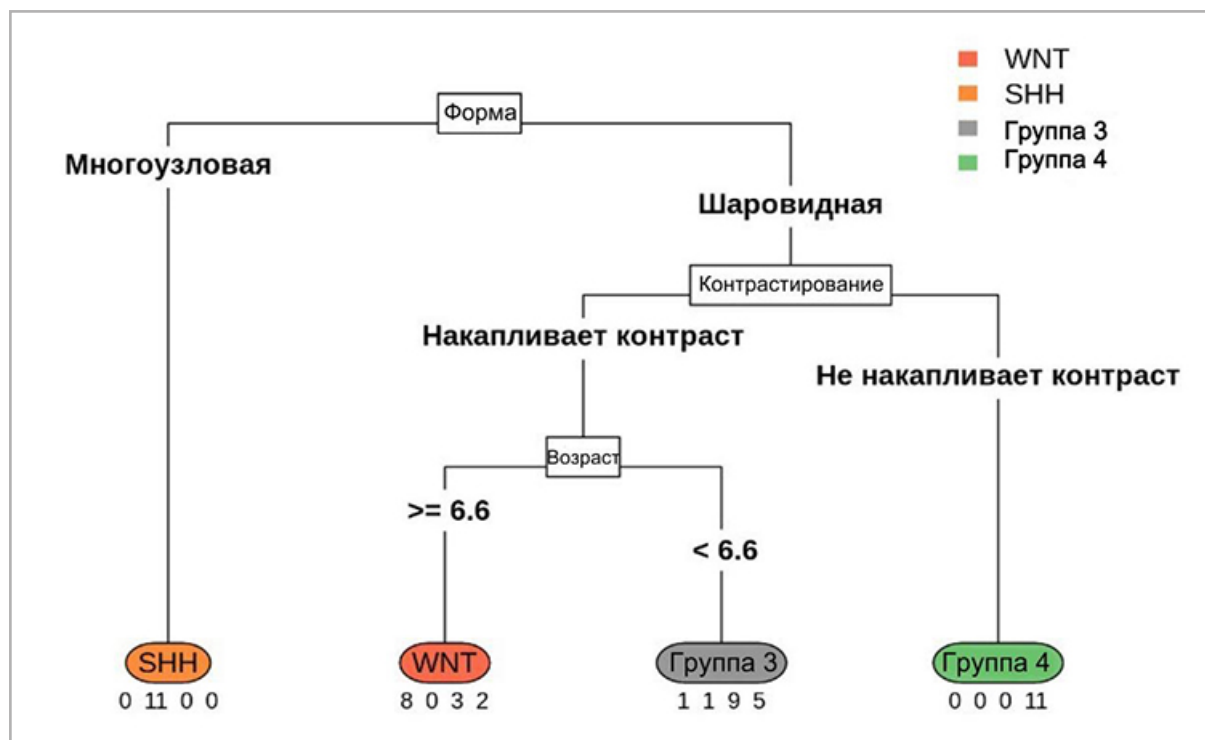


Рис. 12. Дерево решений на основе выбранных рентгенологических признаков, всего верно классифицировано $(11 + 8 + 9 + 11) / 51$, т.е. 39 из 51 (76 %)

Таблица 4

Групповые характеристики статистического анализа

	WNT	SHH	Group 3	Group 4
PPV – положительная прогностическая ценность	62 %	100 %	56 %	100 %
NPV – отрицательная прогнозируемая ценность	97 %	980 %	91 %	83 %
TPR – истинно положительный показатель	89 %	92 %	75 %	61 %
TNR – истинно отрицательный показатель	88 %	100 %	82 %	100 %

Примечание: метрики качества классификации: 79,5 % (mean PPV), 79,25 % (mean TPR).

Полученные данные по МР-семиотике медуллобластом у детей совпадают с представленными результатами подобных исследований зарубежных коллег [5, 10, 12]. Представленный диагностический алгоритм — это первые результаты работы оценки врачей двух федеральных центров по тематике радиогеномика. Работа ретроспективная.

Инициальные МРТ-исследования выполнялись в различных клиниках по месту жительства пациентов. Исследования выполнялись в объеме стандартного рутинного исследования.

Заключение

Возможность предположить генетическую группу заболевания у детей

с медуллобластомой при первичном МРТ-исследовании представляется нам важной и актуальной. Определение наиболее характерных МРТ-признаков молекулярных групп медуллобластом (WNT, SHH, группа 3 и группа 4) позволит с определенной степенью достоверности предположить правильный диагноз на первичном диагностическом этапе. Что, в свою очередь, может влиять на формирование правильного алгоритма исследования пациента. Работа представляет собой только первый шаг в попытке осуществить корреляцию между данными лучевой диагностики и данными генетики — радиогеномики в российской педиатрии. По мере понимания процесса развития медуллобластом, их биологии и генетики, расширения возможностей методов лучевой диагностики, безусловно, будут найдены характерные семиотические лучевые признаки генетических форм медуллобластом у детей.

Список источников

1. Друй А. Е., Папуша Л. И., Ясько Л. А., Коновалов Д. М. Молекулярно-генетическая классификация медуллобластомы на основании исследования уровня экспрессии генов. Клеточные технологии – практическому здравоохранению: материалы X межрегиональной научно-практической конференции, 26 ноября 2021 г. / под общ. ред. проф. С. В. Сазонова. Екатеринбург: Вестник Уральской медицинской академической науки, 2021. С. 42–53. <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>
2. Coluccia D., Figueredo C., Isik S., Smith C., Rutka J. T. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm. *Curr Neurol. Neurosci. Rep.* 2016;16(5):43-54. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0644-7>
3. Geiss G. K., Bumgarner R. E., Birditt B., Dahl T., Dowidar N., Dunaway D. L., Fell H. P., Ferree S., George R. D., Grogan T., James J. J., Maysuria M., Mitton J. D., Oliveri P., Osborn J. L., Peng T., Ratcliffe A. L., Webster P. J., Davidson E. H., Hood L., Dimitrov K. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat. Biotechnol.* 2008 Mar;26(3):317-25. <https://doi.org/10.1038/nbt1385>
4. Hovestadt V., Remke M., Kool M., Pietsch T., Northcott P. A., Fischer R., Cavalli F. M., Ramaswamy V., Zapatka M., Reifengerger G., Rutkowski S., Schick M., Bewerunge-Hudler M., Korshunov A., Lichter P., Taylor M. D., Pfister S. M., Jones D. T. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol.* 2013 Jun;125(6):913-6. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1126-5>
5. Koeller K. K., Rushing E. J. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2003 Nov-Dec;23(6):1613-37. <https://doi.org/10.1148/rg236035168>
6. Korshunov A., Sahm F., Zheludkova O., Golanov A., Stichel D., Schrimpf D., Ryzhova M., Potapov A., Habel A., Meyer J., Lichter P., Jones T. W. D., von Deimling A., Pfister S. M., Kool M. DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas. *Neuro-Oncology.* 2018 Sep;21(2):214-221. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy155>
7. Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W. K., Ohgaki H., Wiestler O. D., Kleihues P., Ellison D. W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
8. Northcott P. A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C. G., Mack S., Bouffet E., Clifford S. C., Hawkins C. E., French P., Rutka J. T., Pfister S., Taylor

- M. D. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2011 Apr;29(11):1408-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324>
9. Northcott P. A., Shih D. J., Remke M., Cho Y. J., Kool M., Hawkins C., Eberhart C. G., Dubuc A., Guettouche T., Cardentey Y., Bouffet E., Pomeroy S. L., Marra M., Malkin D., Rutka J. T., Korshunov A., Pfister S., Taylor M. D. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):615-26. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0899-7>
 10. Perreault S., Ramaswamy V., Achrol A. S., Chao K., Liu T. T., Shih D., Remke M., Schubert S., Bouffet E., Fisher P. G., Partap S., Vogel H., Taylor M. D., Cho Y. J., Yeom K. W. MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014 Jul;35(7):1263-9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3990>
 11. Taylor M. D., Northcott P. A., Korshunov A., Remke M., Cho Y. J., Clifford S. C., Eberhart C. G., Parsons D. W., Rutkowski S., Gajjar A., Ellison D. W., Lichter P., Gilbertson R. J., Pomeroy S. L., Kool M., Pfister S. M. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):465-72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
 12. Zhang M., Wong S., Wright J., Wagner M., Tam L., Zhou Q. et al. MRI Radiogenomics of Pediatric Medulloblastoma: A Multicenter Study Published Online: Apr 19, 2022. <https://doi.org/10.1148/radiol.212137>
- ## References
1. Drui A. E., Papusha L. I., Yasko L. A., Konovalov D. M. Molecular genetic classification of medulloblastoma based on a study of the level of gene expression. Cellular technologies for practical healthcare: proceedings of the X Interregional Scientific and practical conference, November 26, 2021, under the general editorship of Prof. S. V. Sazonov. Yekaterinburg: Bulletin of the Ural Medical Academic Science, 2021. P. 42–53. (In Russ.) <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>
 2. Coluccia D., Figueredo C., Isik S., Smith C., Rutka J. T. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm. *Curr Neurol. Neurosci. Rep.* 2016;16(5):43-54. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0644-7>
 3. Geiss G. K., Bumgarner R. E., Birditt B., Dahl T., Dowidar N., Dunaway D. L., Fell H. P., Ferree S., George R. D., Grogan T., James J. J., Maysuria M., Mitton J. D., Oliveri P., Osborn J. L., Peng T., Ratcliffe A. L., Webster P. J., Davidson E. H., Hood L., Dimitrov K. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat. Biotechnol.* 2008 Mar;26(3):317-25. <https://doi.org/10.1038/nbt1385>
 4. Hovestadt V., Remke M., Kool M., Pietsch T., Northcott P. A., Fischer R., Cavalli F. M., Ramaswamy V., Zapatka M., Reifenger G., Rutkowski S., Schick M., Bewerunge-Hudler M., Korshunov A., Lichter P., Taylor M. D., Pfister S. M., Jones D. T. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol.* 2013 Jun;125(6):913-6. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1126-5>
 5. Koeller K. K., Rushing E. J. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2003 Nov-Dec;23(6):1613-37. <https://doi.org/10.1148/rg236035168>
 6. Korshunov A., Sahm F., Zheludkova O., Golanov A., Stichel D., Schrimpf D., Ryzhova M., Potapov A., Habel A., Meyer J., Lichter P., Jones T. W. D., von Deimling A., Pfister S. M., Kool M. DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas. *Neuro-*

- Oncology*. 2018 Sep;21(2):214-221. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy155>
7. Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W. K., Ohgaki H., Wiestler O. D., Kleihues P., Ellison D. W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta. Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
 8. Northcott P. A., Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Eberhart C. G., Mack S., Bouffet E., Clifford S. C., Hawkins C. E., French P., Rutka J. T., Pfister S., Taylor M. D. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J. Clin. Oncol.* 2011 Apr;29(11):1408-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324>
 9. Northcott P. A., Shih D. J., Remke M., Cho Y. J., Kool M., Hawkins C., Eberhart C. G., Dubuc A., Guettouche T., Cardentey Y., Bouffet E., Pomeroy S. L., Marra M., Malkin D., Rutka J. T., Korshunov A., Pfister S., Taylor M. D. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):615-26. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0899-7>
 10. Perreault S., Ramaswamy V., Achrol A. S., Chao K., Liu T. T., Shih D., Remke M., Schubert S., Bouffet E., Fisher P. G., Partap S., Vogel H., Taylor M. D., Cho Y. J., Yeom K. W. MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014 Jul;35(7):1263-9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3990>
 11. Taylor M. D., Northcott P. A., Korshunov A., Remke M., Cho Y. J., Clifford S. C., Eberhart C. G., Parsons D. W., Rutkowski S., Gajjar A., Ellison D. W., Lichter P., Gilbertson R. J., Pomeroy S. L., Kool M., Pfister S. M. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):465-72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
 12. Zhang M., Wong S., Wright J., Wagner M., Tam L., Zhou Q. et al. MRI Radiogenomics of Pediatric Medulloblastoma: A Multicenter Study Published Online: Apr 19, 2022. <https://doi.org/10.1148/radiol.212137>

Сведения об авторах / Information about the authors

Терещенко Галина Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики, заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ «ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, Россия.

117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.
+7 (495) 287-65-70 (доб. 1220)

Вклад автора: разработка дизайна исследования, сбор материала, написание текста рукописи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, подбор изображений, создание таблиц и графиков.

Tereshchenko Galina Viktorovna, Ph. D., Senior Researcher and Head of Radiology department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

1, Samory Mashela st., Moscow, 117997, Russia.
+7 (495) 287-65-70 (add. 1220)

Author's contribution: development of study design, collection of material, writing the manuscript, analysis of the data obtained, review of publications on the topic, selection of images, creation of tables and graphs.

Друй Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии, НМИЦ «ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, Россия.

117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1,
+7 (495) 287-65-70 (доб. 5427)

Вклад автора: разработка дизайна исследования, сбор материала, написание текста рукописи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме, подбор изображений, создание таблиц и графиков.

Drui Alexander Evgenievich, Ph. D, Head of the Laboratory of Molecular Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

1, Samory Mashela st., Moscow, 117997, Russia.

+7 (495) 287-65-70 (5427)

Author's contribution: development of study design, collection of material, writing the manuscript, analysis of the data obtained, review of publications on the topic, selection of images, creation of tables and graphs.

Папуша Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением нейроонкологии, НМИЦ «ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, Россия.

117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1,

+7 (495) 287-65-70 (доб. 8305)

Вклад автора: сбор материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме.

Papusha Lyudmila Ivanovna, Ph. D., Head of the Department of Neuro-Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

1, Samory Mashela st., Moscow, 117997, Russia.

+7 (495) 287-65-70 (8305)

Author's contribution: collection of material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic.

Пронин Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия.

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16.

+7 (499) 972-85-55

Вклад автора: разработка концепции и идеи исследования, дизайна исследования, формирование алгоритма статистической обработки данных, анализ полученных данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей.

Pronin Igor Nikolaevich, M.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods of the National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko, of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

16, 4th Tverskaya-Yamskaya st., Moscow, 125047, Russia.

+7 (499) 972-85-55

Author's contribution: development of the concept and idea of the study, study design, formation of an algorithm for statistical data processing, analysis of the data obtained, approval of the final version of the article before submission.

Статья поступила в редакцию 14.02.2024;
одобрена после рецензирования 29.04.2024;
принята к публикации 29.04.2024.

The article was submitted 14.02.2024;
approved after reviewing 29.04.2024;
accepted for publication 29.04.2024.