

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114>

Подходы к диагностике и терапии НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом у детей: обзор литературы

Д.А. Моргачева¹, Д.А. Ситовская², Ю.В. Диникина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

Контакты: Дарья Андреевна Моргачева morgacheva_da@almazovcentre.ru

НЗК27М-измененные диффузные срединные глиомы представляют собой наиболее агрессивный тип глиом детского возраста. Эти опухоли характеризуются поражением срединных структур центральной нервной системы, диффузным инфильтративным ростом и фатальным прогнозом. В основе патогенеза НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом лежат уникальные эпигенетические и генетические изменения, ассоциированные с альтерациями вариантов гистона 3 (H3). Клиническая картина неспецифична, что может затруднять своевременную постановку диагноза и определяет высокую частоту распространенных форм заболевания. В диагностике данного типа глиом используется нейровизуализация, а также различные методы лабораторной и молекулярной диагностики, включая высокопроизводительное секвенирование, что позволяет оценить наличие потенциальных мишеней для направленной терапии. Несмотря на доступность противоопухолевых технологий, включая таргетную и иммунотерапию, стандартом лечения НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом остается лучевая терапия, которая не позволяет достигать длительной бессобытийной выживаемости. Неблагоприятный прогноз и ограниченность куративных опций данного типа опухоли обуславливают необходимость поиска новых методов лечения, способных увеличить выживаемость пациентов этой группы. В статье представлены современные данные мировой литературы по диагностике и трендам в лечении НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом у детей.

Ключевые слова: детская онкология, диффузная срединная глиома, НЗК27М, секвенирование, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Моргачева Д.А., Ситовская Д.А., Диникина Ю.В. Подходы к диагностике и терапии НЗК27М-измененных диффузных срединных глиом у детей: обзор литературы. Онкогематология 2023;18(4):104–14. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114>

Diagnostic and therapeutical approaches to H3K27M-altered diffuse midline glioma in children: a review

D.A. Morgacheva¹, D.A. Sitovskaia², Yu. V. Dinikina¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²A.L. Polenov Neurosurgical Institute — branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia

Contacts: Daria Andreevna Morgacheva morgacheva_da@almazovcentre.ru

H3K27M-altered diffuse midline gliomas are the most devastating pediatric brain tumors. These tumors are characterized by lesion of central nervous system midline structures, diffuse infiltrative growth and fatal prognosis. The pathogenesis of H3K27M-altered diffuse midline glioma is based on unique epigenetic and genetic changes which are associated with histone 3 (H3) alterations. Clinical disease course usually is non-specific, that could hamper diagnosis establishment and defines high prevalence of disseminated tumor stages. Diagnostic approach includes neuroimaging, various laboratory and molecular methods, including high throughput sequencing, which allows finding potential targets for precise therapy. Despite the availability of anti-tumor technologies, including targeted therapy and immunotherapy, the standard of care for H3K27M-altered diffuse midline glioma is radiation therapy, which does not allow

achieving long-term event-free survival. A dismal prognosis and absence of curative options for these tumors determine the necessity of new treatment methods search that could improve patients' outcome. In this article we present current worldwide data of the diagnosis and treatment trends in H3K27M-altered diffuse midline glioma.

Keywords: pediatric oncology, diffuse midline glioma, H3K27M, sequencing, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Morgacheva D.A., Sitovskaia D.A., Dinikina Yu.V. Diagnostic and therapeutical approaches to H3K27M-altered diffuse midline glioma in children: a review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):104–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-104-114>

Введение

Педиатрические глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) составляют от 8 до 12 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Несмотря на относительно низкую заболеваемость ГВЗ (1,1–1,78 случая на 100 тыс. детского населения), они обуславливают около 40 % летальных случаев всех новообразований ЦНС [2, 3]. Согласно актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г., педиатрические ГВЗ разделяют на основании локализации и ключевых молекулярно-генетических альтераций в опухолевой ткани [4].

Одной из самых распространенных и агрессивных ГВЗ детского возраста является H3K27M-измененная диффузная срединная глиома (ДСГ), впервые вынесенная в отдельную группу в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. под термином «диффузная срединная глиома, H3K27M-мутантная» [5]. Согласно ВОЗ, такие опухоли характеризуются диффузным паттерном роста, срединной локализацией с поражением таламусов, ствола головного мозга и спинного мозга, а также наличием патогномичной мутации K27M в гистоне H3 гена *H3F3A* или реже в гене *HIST1H3B*. В последней версии классификации, изданной в 2021 г., были внесены изменения в терминологию, что связано с обнаружением альтернативных патогенетических механизмов помимо мутаций, и на сегодняшний день данный тип опухоли определяется как «диффузная срединная глиома, H3K27M-измененная» [6]. По данным разных источников, таковые составляют от 70 до 90 % всех ДСГ понтинной локализации, т.е. диффузных внутренних глиом моста, характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом и отсутствием эффективных терапевтических опций [7]. Единственным существующим вариантом лечения, способствующим улучшению прогноза у таких больных, является лучевая терапия (ЛТ). Однако у большинства пациентов и этот метод носит паллиативный характер, позволяя лишь незначительно увеличить продолжительность жизни.

Патогенез заболевания

На сегодняшний день не существует доказанных генетических или внешних факторов, предрасполагающих к возникновению H3K27M-измененных глиом, но характерные патогенетические события описаны довольно детально. Причиной заболевания считается возникновение молекулярных перестроек в генах,

кодирующих гистон H3, который является одним из 5 основных белков-гистонов, ответственных за структуру хроматина и регуляцию эпигенетических процессов в эукариотических клетках. При этом выделяют различные варианты гистона H3, включающие H3.1, H3.2 и H3.3, которые отличаются аминокислотной последовательностью и кодируются разными генами [8]. Аббревиатура H3K27M обозначает наличие характерной соматической мутации с заменой лизина в позиции 27 на метионин в вариантах гистона H3 (рис. 1). Замена K27 возникает в вариантах гистона H3.3 или H3.1 вследствие мутаций в генах *H3F3A* (более 70 % случаев) и *HIST1H3B/C* соответственно [9]. Эти генетические события приводят к глобальной потере триметилирования *H3K27* с последующим его ацетилированием, что запускает процесс онкогенеза путем активации протоонкогенов и подавления клеточной дифференцировки [10]. Другими альтерациями, которые часто встречаются в H3K27M-измененных глиомах, являются соматические мутации генов *TP53*, *PDGFRA*, *ACVR1* и *EGFR*, при этом наличие мутаций в последнем коррелирует с таламической локализацией опухоли [9, 11].

Феномен трансформации глиом низкой степени злокачественности в ГВЗ хорошо описан у взрослых пациентов и чрезвычайно редко встречается у детей [1]. Как правило, его ассоциируют с наличием наследственных опухолевых синдромов, характеризующихся патогенными мутациями (герминальными) в генах, определяющих предрасположенность к онкологическим заболеваниям. В качестве примера можно привести синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (мутации в генах *PMS2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) и нейрофиброматоз 1-го типа [1, 12]. При этом следует отметить, что ГВЗ, возникающие на их фоне или индуцированные предшествующей ЛТ, принадлежат к глиомам с «диким» типом H3 и IDH, т.е. не имеющим альтерации H3K27M, что подчеркивает спорадический характер возникновения H3K27M-измененных ДСГ [13, 14].

Эпидемиология и клинические характеристики

На сегодняшний день эпидемиологических данных о H3K27M-измененных глиомах очень мало, что в первую очередь связано с относительно недавним выделением этого типа опухоли в отдельную нозологическую группу. Медиана возраста пациентов при постановке

диагноза H3K27M-измененной ДСГ приходится на 3–10 лет, при этом стволовая локализация опухоли характерна для детей младшей возрастной категории, тогда как таламическая и спинальная чаще встречаются у подростков и молодых взрослых [15]. С учетом срединного расположения, агрессивного и инфильтративного диффузного характера роста H3K27M-измененных глиом длительность анамнеза заболевания обычно не превышает 1–2 мес, а симптомы имеют прогрессирующее течение. Клиническая картина не

имеет уникальных патогномоничных характеристик, а неврологическая симптоматика будет определяться локализацией опухоли и объемом поражения. Общезлобная симптоматика чаще всего представлена головокружением и головной болью, рвотой, в ряде случаев являющихся признаком гидроцефалии (10 %) [15]. В случае стволовой локализации опухоли характерна триада симптомов, включающих паралич черепных нервов, симптоматику поражения длинных проводящих трактов (например, пирамидального) и мозжечка [16].

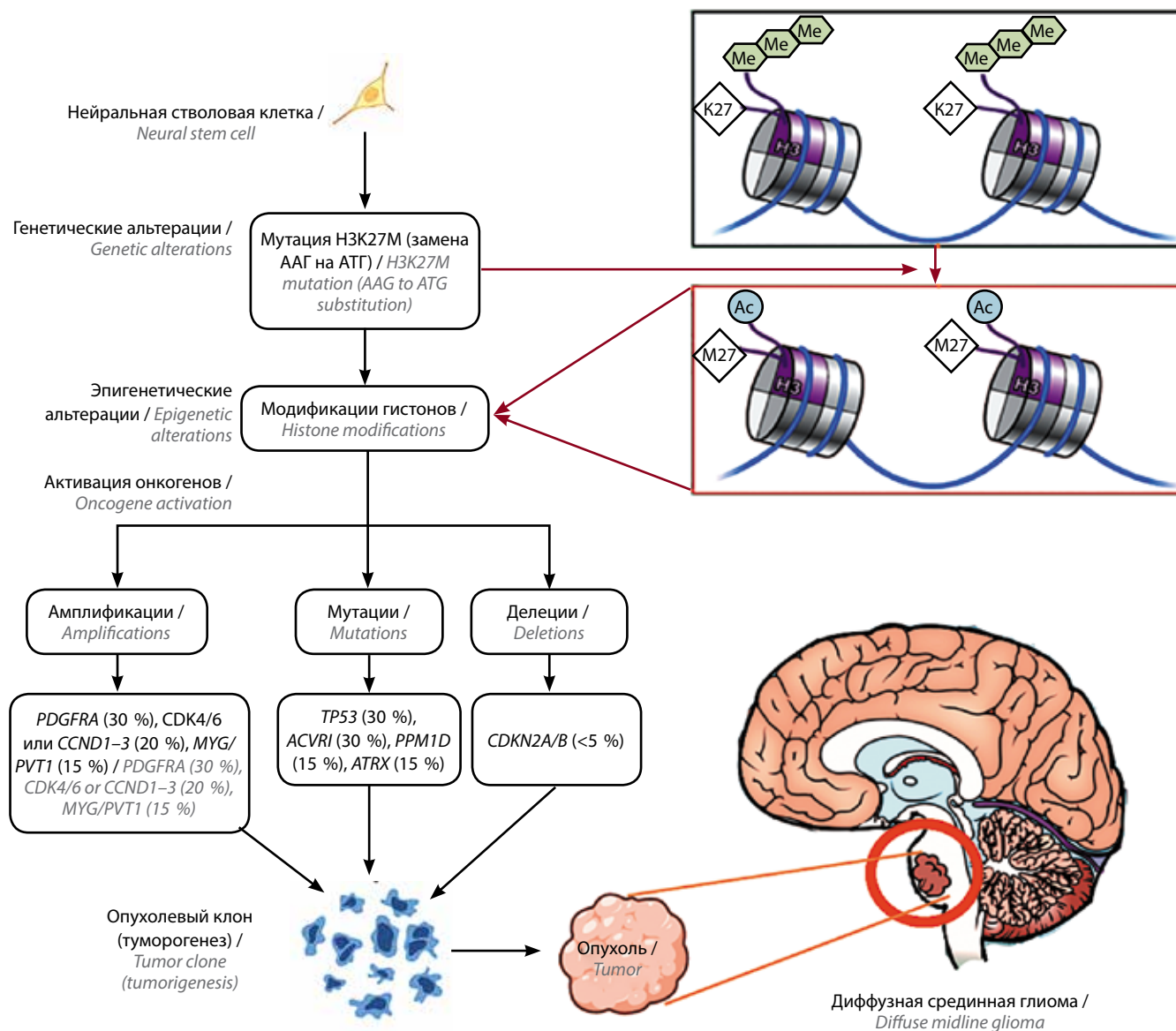


Рис. 1. Альтерация H3K27M и туморогенез в диффузной срединной глиоме (воспроизведено из [9] с разрешения авторов). H3K27M — патогномоничная соматическая миссенс-мутация (замещение кодона ААГ на АТГ), приводящая к замене лизина на метионин в позиции 27 вариантов гистона 3 (H3). Голубые линии обозначают двуцепочечную ДНК, обернутую вокруг белков-гистонов (короткие, сегментированные цилиндры), которые регулируют нормальную экспрессию генов. Альтерация H3K27M приводит к глобальной потере триметилирования H3K27 (зеленые шестиугольники) и последующему ацетилированию H3K27 (голубые круги), что связано с онкогенезом (амплификация генов, мутации и делеции) и последующим туморогенезом

Fig. 1. H3K27M alteration and tumorigenesis in diffuse midline glioma (reproduced from [9] with permission of the authors). H3K27M is a pathognomonic somatic missense mutation (replacement of AAG codon to ATG), which leads to lysine-to-methionine substitution on position 27 in histone 3 (H3) variants. Blue lines denote double-stranded DNA wrapped around histone proteins (short, segmented cylinders), which regulate normal gene expression. H3K27M alteration leads to global loss of H3K27 trimethylation (green hexagons) and subsequent H3K27 acetylation (blue circles), which is associated with oncogenesis (gene amplifications, mutations and deletions) followed by tumorigenesis

Однако классическая триада будет диагностироваться не более чем в половине случаев. Другими возможными проявлениями могут быть моторный и сенсорный дефицит, характерные для таламической локализации опухоли [17].

Диагностика

Обязательным методом диагностики НЗК27М-измененных глиом является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. При этом радиологическая картина зависит от локализации опухоли и характеризуется большой вариабельностью магнитно-резонансных (МР) характеристик, не всегда специфичных именно для этого типа ГВЗ. Тем не менее на сегодняшний день определены некоторые отличительные параметры с использованием ряда режимов и последовательностей при МРТ, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с другими злокачественными новообразованиями ЦНС. Так, для понтинной локализации опухоли характерна картина образования, исходящего из центральной части моста, вызывающего его специфическое диффузное увеличение с вовлечением в патологический процесс более 50 % структуры (рис. 2) [18]. Ввиду инфильтративного характера роста часто имеет место распространение в латеральном направлении к ножкам мозжечка, краниально к среднему мозгу и каудально к мозжечку [19]. Опухоли таламической локализации могут характеризоваться уни- или билатеральным распространением (рис. 3). К классическим МР-признакам ДСГ относят гипо- и гиперинтенсивность сигнала в режимах T1 и T2 соответствен-

но, а также отсутствие или минимальное накопление контрастного вещества [19].

Однако, согласно результатам недавних исследований, паттерны контрастирования в НЗК27М-измененных глиомах демонстрируют выраженную вариабельность. Так, в ретроспективном исследовании M.S. Aboian и соавт., включившем 33 пациента с педиатрическими ДСГ (24 — с альтерацией НЗК27М и 9 — без нее), было отмечено накопление контраста в 67 % понтинных и 50 % случаев таламических глиом [6]. Аналогичные результаты были продемонстрированы при анализе данных международного регистра диффузных внутренних глиом моста при оценке 347 МР-изображений ДСГ: накопление контрастного вещества было выявлено в 69 % случаев [20].

Наличие участков некроза и кровоизлияний, феномен ограничения диффузии также являются вариабельными радиологическими характеристиками НЗК27М-измененных глиом и обнаруживаются лишь в ряде случаев [21].

Метастатическая форма болезни редко встречается изначально и, как правило, возникает вследствие прогрессии опухоли, что определяет необходимость проведения регулярных МР-исследований не только головного, но и спинного мозга в дебюте, в период наблюдения и после завершения терапевтической программы. Реальная частота лептоменингеального метастазирования при данном типе глиом точно не установлена, что может быть в том числе связано и с нерегулярным выполнением МРТ спинного мозга

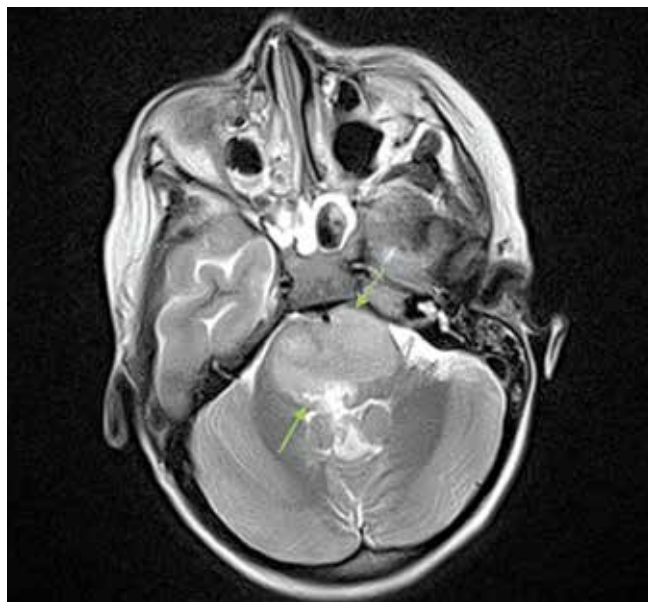


Рис. 2. Магнитно-резонансное изображение (аксиальная проекция, режим T2) головного мозга пациента с НЗК27М-измененной диффузной срединной глиомой с поражением моста (стрелки)
Fig. 2. MR-image (axial, T2-weighted) of patient with H3K27M-altered diffuse midline glioma with pontine localization (arrows)



Рис. 3. Магнитно-резонансное изображение (аксиальная проекция, режим T2) головного мозга пациента с НЗК27М-измененной диффузной срединной глиомой с поражением правого таламуса (стрелки)
Fig. 3. MR-image (axial, T2-weighted) of patient with H3K27M-altered diffuse midline glioma with localization in the right thalamus (arrows)

у этих пациентов. Согласно данным литературы, диссеминация H3K27M-измененных глиом может встречаться с частотой в диапазоне от 17 до 56 % [22].

Вышеизложенное подчеркивает, что МР-исследование позволяет получить данные о локализации опухоли, ее объеме, степени распространенности процесса, а также способствовать выбору терапевтической тактики. В настоящее время получены результаты исследований, в которых показана возможность проведения неинвазивной оценки статуса H3 (наличие или отсутствие альтерации H3K27M) по различным МР-параметрам [23].

Другим методом, рекомендованным к использованию в качестве дополнительного к стандартной МР-визуализации, является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией или МРТ. При этом в качестве радиофармацевтического препарата выступают радиоактивно меченные изотопами аминокислоты, характеризующиеся минимальным накоплением нормальной тканью мозга, но активно поглощающиеся опухолевыми клетками, например ^{11}C -метионин, ^{18}F -фторэтилтирозин и ^{18}F -дигидроксифенилаланин [21]. Применение неспецифического туморотропного агента ^{18}F -фтордезоксиглюкозы ограничено при опухолях ЦНС ввиду его высокого физиологического накопления структурами головного мозга, что значительно снижает чувствительность метода [24]. Показаниями к назначению позитронно-эмиссионной томографии могут являться оценка метаболического объема, активности опухоли на момент постановки диагноза и эффективности проводимой терапии, дифференциальная диагностика с глиомами низкой степени злокачественности, постлучевыми изменениями, мониторинг рецидива заболевания [21, 25, 26].

Несмотря на то что диагноз ДСГ может быть установлен на основании клинических и радиологических данных, во всех возможных случаях должно быть рекомендовано хирургическое вмешательство в целях выполнения максимально возможной безопасной резекции (например, при таламической локализации образования) или биопсия опухоли. Несмотря на сложную локализацию H3K27M-измененных ДСГ, в ряде исследований была продемонстрирована безопасность и эффективность стереотаксической биопсии [27–29]. В большинстве случаев данный метод позволяет получить достаточное количество опухолевого материала для проведения гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического исследований, что важно не только для верификации диагноза, но и для поиска потенциальных таргетных мишеней [2, 29].

При стандартном гистологическом исследовании H3K27M-измененные глиомы обычно имеют морфологию опухоли астроцитарного ряда, характерную для анапластической астроцитомы или глиобластомы (рис. 4, 5) [7]. Однако около 20 % H3K27M-изме-

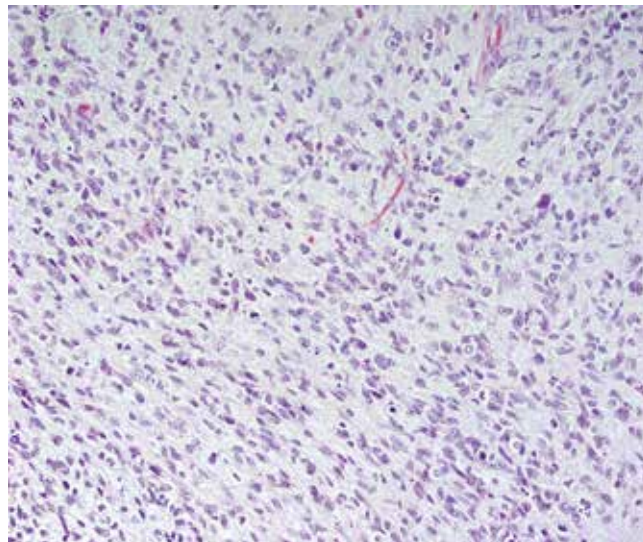


Рис. 4. Морфологическая картина H3K27M-измененной диффузной срединной глиомы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Плотноклеточная астроцитарная опухоль с диффузным характером роста, клеточно-ядерным полиморфизмом

Fig. 4. Morphologic picture of H3K27M-altered diffuse midline glioma (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$). Dense-cell astrocytic tumor with diffuse growth pattern, cell-nuclear polymorphism

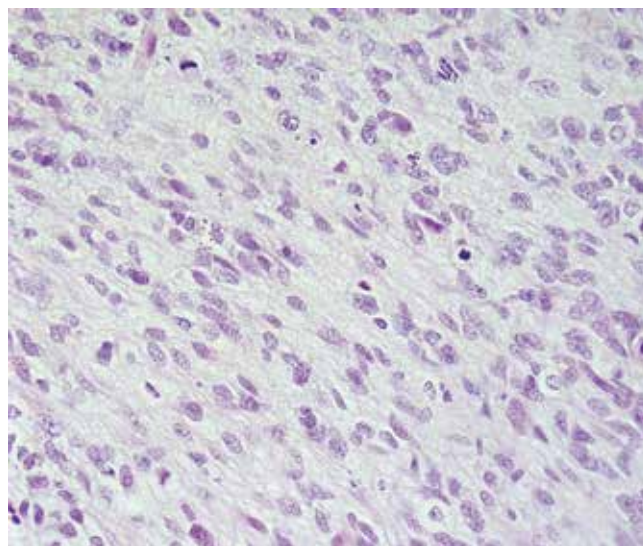


Рис. 5. Морфологическая картина H3K27M-измененной диффузной срединной глиомы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$). Высокая методическая активность: 3 фигуры митоза в 1 поле зрения, апоптотические тельца

Fig. 5. Morphologic picture of H3K27M-altered diffuse midline glioma (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$). High mitotic activity: 3 mitotic figures in 1 field of view, apoptotic bodies

ненных ДСГ могут иметь морфологическую картину глиом низкой степени злокачественности, что может затруднять гистологическую верификацию, приводить к постановке неверного диагноза и ошибочной терапевтической тактике [15].

Принимая во внимание неспецифическую морфологическую картину H3K27M-измененных глиом, в случае ДСГ оправдан переход от сугубо гистологического

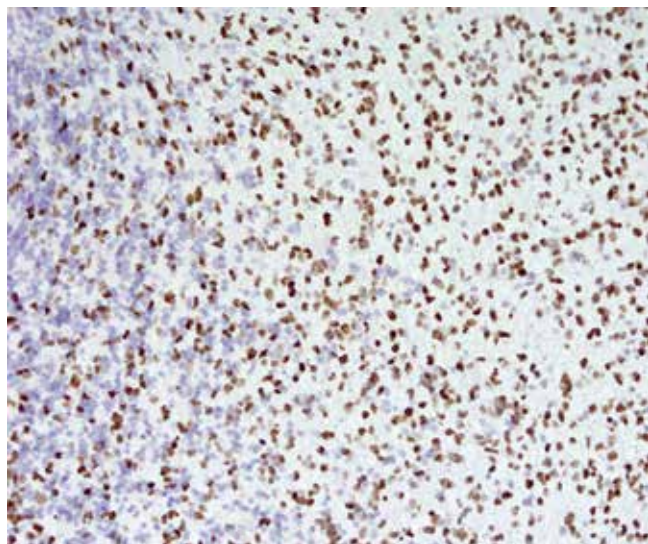


Рис. 6. Микрофотография иммуногистохимического исследования, которая демонстрирует положительное ядерное окрашивание опухолевых клеток с антителами к H3K27M (справа); опухолевые клетки инвазируют зернистый слой мозжечка (слева) ($\times 200$)

Fig. 6. Microphotography of immunohistochemical test, which demonstrate positive nuclear staining of tumor cells with H3K27M antibodies (right); tumor cells invade granular layer of cerebellum (left) ($\times 200$)

грейдирования к молекулярному [7]. Так, при выявлении опухоли ЦНС со срединной локализацией и диффузным паттерном роста обязательным считается проведение дополнительных исследований в целях поиска альтерации H3K27M. При обнаружении данной перестройки выставляется диагноз высокозлокачественной ДСГ, независимо от морфологической картины опухоли.

Альтерация H3K27M может быть обнаружена методом ИГХ, который является менее затратным, быстрым и доступным. В таком случае патогномичным ИГХ-признаком будет являться положительное ядерное окрашивание опухолевых клеток в ходе их реакции с антителами к H3K27M (рис. 6). Специфичность теста может быть повышена при сочетанном использовании антител к H3K27M с антителами к H3K27me3 (отмечается утеря ядерной экспрессии данного маркера) [30]. Ввиду высокой чувствительности и специфичности метода (100 и 94,4 % соответственно) для подтверждения наличия альтерации H3K27M достаточно изолированного применения ИГХ [31, 32]. Тем не менее в редких случаях может отмечаться слабая положительная реакция или мозаичный паттерн окрашивания H3K27M-измененных клеток, что будет затруднять верификацию диагноза и обуславливать необходимость дополнительных исследований, в частности молекулярно-генетической диагностики [31].

К молекулярным методам исследования относится выявление альтераций H3K27M путем полимеразной цепной реакции или разными типами секвенирования (по Сэнгеру, пиросеквенирование, высокопроизводительное секвенирование или секвенирование нового поколения). Перечисленные методы хоть и обладают

высокими чувствительностью и специфичностью в выявлении повреждений H3K27M, но при этом сопряжены с более высокой стоимостью, техническими сложностями и увеличением длительности диагностики [31, 32]. Важно также подчеркнуть значение молекулярных методов для поиска других патогенных вариантов в генах, которые могут служить мишенями для применения таргетной терапии. Одним из возможных ограничений может быть малый объем биопсийного материала, что связано со сложной локализацией ДСГ и невозможностью получения достаточного количества опухолевой ткани. Тем не менее в случаях имеющейся технической возможности выполнения расширенного таргетного секвенирования/молекулярно-генетического профилирования образца опухоли его следует использовать у всех пациентов с диагнозом H3K27M-измененной ДСГ [33]. В случаях невозможности проведения биопсии опухоли альтернативным вариантом может являться жидкостная биопсия, направленная на поиск циркулирующей опухолевой ДНК в спинномозговой жидкости или сыворотке крови [34, 35]. При этом выявление клеток с альтерацией H3K27M позволяет не только подтвердить диагноз и провести поиск дополнительных соматических мутаций в опухолевых клетках, но также оценить эффективность терапии по снижению уровня циркулирующей ДНК [34]. На сегодняшний день применение метода жидкостной биопсии в диагностике H3K27M-измененных глиом имеет ограничения в рутинной клинической практике, что в первую очередь связано с техническими сложностями проведения анализа, а также с недостаточной стандартизацией метода, что может вести к неверной интерпретации результатов.

Лечение

Несмотря на то что максимально возможная безопасная хирургическая резекция является центральным методом в лечении других типов ГВЗ, в терапии ДСГ применение этого метода ограничено ввиду срединной локализации и инфильтративного роста опухоли. Стандартом лечения ДСГ остается локальная ЛТ в суммарной дозе 54–60 Гр, однако у большей части пациентов она носит паллиативный характер и лишь отсрочивает прогрессию опухоли до 3 мес у 70–80 % пациентов [9]. В большинстве учреждений пациентам с ДСГ проводится не изолированно лучевая, а химиолучевая терапия с потенцирующими введениями темозоломида на фоне ЛТ и после нее. Темозоломид является эффективным препаратом и широко используется в лечении MGMT-метилированных глиобластом у взрослых пациентов [36]. Однако ни темозоломид, ни комбинации других цитостатиков не продемонстрировали выраженной эффективности в лечении детей с ДСГ [37–40]. На сегодняшний день проводится большое количество исследований по оценке эффективности разных методов терапии пациентов

данной группы, включая использование препаратов таргетного механизма действия, иммунотерапии, а также локализованной терапии опухоли.

Таргетная терапия Н3К27М-измененных диффузных срединных глиом

По данным литературы, потенциально таргетируемые молекулярные альтерации выявляются примерно в 90 % случаев Н3К27М-измененных ДСГ [33]. При этом, по данным отдельных исследований, частота объективного ответа при использовании таргетной терапии может достигать 78 %, что оправдывает попытку ее применения [33]. Несмотря на столь частую встречаемость патогенных генетических вариантов и соответствующие широкие возможности таргетной терапии, крупных исследований по ее применению у пациентов с Н3К27М-измененными глиомами нет, что связано с относительно низкой заболеваемостью и трудностями молекулярного анализа этих опухолей. Существующие данные об эффективности той или иной группы таргетных препаратов у таких пациентов получены в основном из описаний единичных клинических случаев или небольших когорт пациентов [9, 33, 41, 42].

Поскольку в основе патогенеза Н3К27М-измененных ДСГ лежат уникальные эпигенетические изменения, большое количество исследований было сосредоточено именно на возможности прямого таргетирования модификаций гистонов препаратами из группы ингибиторов гистондеацетилаз. J.M. Su и соавт. оценили эффективность вориноста в терапии ДСГ на фоне ЛТ и после ее завершения, продемонстрировав удовлетворительный профиль токсичности, но без увеличения выживаемости пациентов [43]. В другом исследовании оценивалась эффективность вальпроевой кислоты в комбинации с ЛТ и бевацизумабом, однако данная схема также не привела к эффекту у пациентов с ДСГ в сравнении с историческим контролем [44].

Широко используемым препаратом в лечении рецидивов глиобластом у взрослых пациентов является моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста типа А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) бевацизумаб, однако его роль в терапии детских ДСГ окончательно не установлена [45]. Так, согласно результатам систематического обзора М. Evans и соавт., бевацизумаб может улучшать качество жизни пациентов и уменьшать потребность в применении глюкокортикостероидов, но данных о его противоопухолевом эффекте в отношении ДСГ на сегодняшний день нет [46].

При Н3К27М-измененных ДСГ достаточно часто выявляются альтерации или гиперэкспрессия гена *EGFR*, что обуславливает возможность применения *EGFR*-ингибиторов [11]. В исследовании F.E. El-Khouly и соавт. была проведена оценка эффективности схемы бевацизумаб + иринотекан с ежедневным приемом

EGFR-ингибитора эрлотиниба у пациентов с прогрессирующей ДСГ. Данная схема имела удовлетворительный профиль токсичности, но статистически значимых различий в выживаемости не получено. Тем не менее медиана общей выживаемости у пациентов была несколько выше по сравнению с группой контроля [41]. В настоящее время широко исследуется возможность применения препарата из группы антагонистов допаминовых рецепторов DRD2/3 — молекулы ONC201. В доклинических и ранних фазах клинических исследований данный препарат продемонстрировал очень хорошую переносимость, а также способность индуцировать относительно продолжительную стабилизацию роста Н3К27М-измененных глиом [47, 48]. К другим потенциально таргетируемым мишеням, выявляемым при Н3К27М-измененных глиомах, относят патогенные варианты генов *PIK3CA*, *BRAF*, *ACVR1*, *KRAS*, *SMARCB1* и *PDGFRA* [33, 42].

Иммунотерапия Н3К27М-измененных диффузных срединных глиом

Диффузные срединные глиомы являются иммунологически «холодными» опухолями и используют механизмы маскировки от иммунного надзора, что затрудняет применение иммунотерапевтических методик в их отношении [49]. Тем не менее на сегодняшний день проводится большое количество исследований, изучающих эффективность чекпойнт-ингибиторов, онколитических вирусов, противоопухолевых вакцин, CAR-T-клеточной терапии (CAR — chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор), а также комбинации этих методов [50]. Одним из многообещающих вариантов иммунотерапии ДСГ является анти-GD2 CAR-T-клеточная терапия. В исследовании R.G. Majzner и соавт. выполнена оценка эффективности и безопасности данного метода у 4 пациентов с Н3К37М-измененной глиомой, получивших ранее ЛТ. Пациентам вводились аутологичные CAR-T-клетки внутривенно (1-й этап), а также при наличии признаков клинической эффективности — интравентрикулярно через резервуар Оммаи (2-й этап). Основной профиль токсичности был связан с неврологическими осложнениями, индуцированными воспалением в зоне локализации опухоли, что купировалось на фоне интенсивной сопроводительной терапии. У 3 из 4 пациентов был зарегистрирован хороший клинический и радиологический ответ, а также увеличение показателей выживаемости до 26 мес, что определяется как длительная стабилизация заболевания относительно группы сравнения [51].

Новые методы локальной терапии Н3К27М-измененных диффузных срединных глиом

Потенциальный интерес в лечении Н3К27М-измененных глиом представляет также метод терапии электрическими полями (tumor-treating fields, TTF),

при котором создается постоянное воздействие на опухоль за счет размещения на скальпе устройства, генерирующего низкоинтенсивные электрические поля [52, 53]. Метод TTF имеет удовлетворительный профиль токсичности, однако его эффективность в лечении детей с ДСГ окончательно не установлена [42].

Очевидной проблемой лечения H3K27M-измененных глиом является ограниченное проникновение лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает необходимость поиска новых путей их введения. Метод конвекционно-усиленной доставки (convective-enhanced delivery, CED) подразумевает установку специального катетера, ведущего напрямую в ложе опухоли [54]. В настоящее

время проводятся клинические исследования возможностей доставки различных противоопухолевых препаратов, например липосомального иринотекана и панобиностата, с использованием метода CED у пациентов с ДСГ [54]. Другой способ, позволяющий повысить концентрацию лекарственного препарата в зоне опухоли, — фокусированный ультразвук (focused ultrasound, FUS). Суть метода заключается во внутривенном введении микропузырьков, которые под действием FUS осциллируют внутри сосудов и повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, позволяя лекарственным препаратам проникать в зону опухоли. Согласно данным доклинических и ранних фаз клинических исследований FUS может быть

Активные интервенционные клинические исследования эффективности различных препаратов в лечении H3K27M-измененных диффузных срединных глиом. Большая часть представленных исследований включает комбинации разных лечебных опций с применением лекарственной терапии и локально-направленных методов. Активно исследуются возможности нового препарата ONC201, а также способ фокусированного ультразвука в сочетании с цитостатиками и таргетными препаратами

Active interventional clinical trials of different drugs efficacy in the treatment of H3K27M-altered diffuse midline glioma. Most of the presented studies include combinations of various treatment options with the use of drug therapy and locally-directed methods. The new molecule ONC201 and focused ultrasound with cytotoxic and targeted agents are actively under investigation

Идентификатор исследования [57] Trial identifier [57]	Фаза Phase	Лечение Treatment	Статус исследования Study status
NCT05544526	I	GD2 CAR-T-клетки GD2 CAR-T-cells	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05835687	I	B7-H3-CAR-T-клетки B7-H3-CAR-T-cells	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT05478837	I	Циклофосфамид, флударабин, аутологичные анти-H3.3K27M T-клетки Cyclophosphamide, fludarabine, autologous anti-H3.3K27M T-cells	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT04943848	I	Балстилимаб, залифрелимаб, противоопухолевая вакцина Balstilimab, zalifrelimab, anti-tumor vaccine	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT02960230	I, II	Ниволумаб, противоопухолевая вакцина Nivolumab, anti-tumor vaccine	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05009992	II	Молекула ONC201, паксалисиб, лучевая терапия ONC201 molecule, paxalisib, radiation therapy	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT05476939	III	Этопозид, лучевая терапия, молекула ONC201 Etoposide, radiation therapy, ONC201 molecule	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT02525692	II	Молекула ONC201 ONC201 molecule	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05099003	I, II	Лучевая терапия, селинексор Radiation therapy, selinexor	Ведется набор пациентов Recruiting
NCT05843253	II	Рибоциклиб, эверолимус Ribociclib, everolimus	Активное, набор пациентов еще не ведется Active, not yet recruiting
NCT04804709	I	Панобиностат, фокусированный ультразвук Panobinostat, focused ultrasound	Активное, набор пациентов не ведется Active, not recruiting
NCT05762419	I	Этопозид, фокусированный ультразвук Etoposide, focused ultrasound	Ведется набор пациентов Recruiting

эффективен в лечении ДСГ за счет достижения повышенной концентрации цитостатиков в зоне опухоли, а также потенцирования эффектов ЛТ и иммунотерапии [55, 56].

Всего на сегодняшний день проводится более 20 ранних фаз клинических исследований, сфокусированных на поиске эффективных терапевтических опций у пациентов с Н3К27М-измененными ДСГ (см. таблицу). Только получение большого объема клинических данных в рамках проводимых многоцентровых клинических исследований может способствовать получению достоверных сведений об эффективности новых терапевтических опций. Следует подчеркнуть, что включение пациентов с такой редкой инкурабельной патологией в клинические исследования делает доступной для них самую современную инновационную терапию.

Паллиативная помощь

Несмотря на большое количество клинических исследований новых методов терапии Н3К27М-измененных глиом, прогноз заболевания остается фатальным, что обуславливает необходимость оказания качественной паллиативной помощи пациентам и их семьям. Такой подход должен быть сфокусирован на улучшении качества жизни ребенка и его близких, что включает удовлетворение физических, эмоциональных, психосоциальных и духовных потребностей. Для адекватного оказания паллиативной помощи важным аспектом является своевременное обращение или передача пациента в учреждение соответствующего профиля.

Прогноз и прогностические факторы

Н3К27М-измененные глиомы характеризуются самым неблагоприятным прогнозом среди всех ГВЗ, для которых медиана общей выживаемости составляет 9–12 мес с момента постановки диагноза, а 2-летняя общая выживаемость не превышает 10 % [18]. Для более точного определения прогноза у пациента с Н3К27М-

измененной ДСГ следует учитывать не только клинические, но и молекулярные и радиологические факторы риска. В исследовании L. M. Hoffman и соавт. было выделено несколько клинических предикторов пролонгированной выживаемости у пациентов с ДСГ, к которым отнесены возраст менее 3 лет или более 10 лет, длительный анамнез заболевания (более 24 нед), а также проведение системной терапии [18]. Радиологическими факторами неблагоприятного прогноза являются экстрапонтинное распространение, большой размер опухоли, накопление контрастного вещества, наличие участков некроза, ограничение диффузии и метастатического поражения [18, 20]. Среди молекулярных факторов следует отметить ассоциацию с алтерациями в гене *H3F3A* (вариант Н3.3К27М), что обуславливает более агрессивную форму заболевания в сравнении с перестройкой в гене *HIST1H3B* (вариант Н3.1К27М).

Заключение

Н3К27М-измененные ДСГ представляют собой молекулярно-гетерогенную группу опухолей, на сегодняшний день характеризующихся фатальным прогнозом. Зачастую верификация диагноза осуществляется на этапах распространенных форм заболевания, что также будет являться неблагоприятным фактором риска. Настороженность в отношении онкологических заболеваний у пациентов детского возраста, использование современных высокочувствительных методов визуализации будут способствовать своевременной постановке диагноза и началу противоопухолевой терапии. Тем не менее, несмотря на большое количество данных о патогенезе роста опухоли и ее молекулярно-генетическом ландшафте, до настоящего времени не разработано высокоэффективных методов лечения, позволяющих достигать длительной беспрогрессивной выживаемости/выздоровления больных этой когорты. Очевидной является необходимость поиска инновационных подходов к терапии в рамках трансляционной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol* 2012;2:105. DOI: 10.3389/fonc.2012.00105
2. Mackay A., Burford A., Carvalho D. et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 2017;32(4):520–37.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.017
3. Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 2015;17(Suppl. 4):iv1–62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
4. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
5. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
6. Aboian M.S., Solomon D.A., Felton E. et al. Imaging characteristics of pediatric diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(4):795–800. DOI: 10.3174/ajnr.A5076
7. Mosaab A., El-Ayadi M., Khorshed E.N. et al. Histone H3K27M mutation overrides histological grading in pediatric gliomas. *Sci Rep* 2020;10(1):8368. DOI: 10.1038/s41598-020-65272-x
8. Shi L., Wen H., Shi X. The histone variant H3.3 in transcriptional regulation and human disease. *J Mol Biol* 2017;429(13):1934–45. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.11.019
9. Argersinger D.P., Rivas S.R., Shah A.H. et al. New developments in the pathogenesis, therapeutic targeting, and treatment of H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5280. DOI: 10.3390/cancers13215280

10. Krug B., De Jay N., Harutyunyan A.S. et al. Pervasive H3K27 acetylation leads to ERV expression and a therapeutic vulnerability in H3K27M gliomas. *Cancer Cell* 2019;36(3):338–9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.08.012
11. Sievers P., Sill M., Schrimpf D. et al. A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR. *Neuro Oncol* 2021;23(1):34–43. DOI: 10.1093/neuonc/noaa251
12. Durno C., Ercan A.B., Bianchi V. et al. Survival benefit for individuals with constitutional mismatch repair deficiency undergoing surveillance. *J Clin Oncol* 2021;39(25):2779–90. DOI: 10.1200/JCO.20.02636
13. Deng M.Y., Sturm D., Pfaff E. et al. Radiation-induced gliomas represent H3-/IDH-wild type pediatric gliomas with recurrent PDGFRA amplification and loss of CDKN2A/B. *Nat Commun* 2021;12(1):5530. DOI: 10.1038/s41467-021-25708-y
14. Rao S., Sahay A., Epari S. Paediatric type diffuse high grade gliomas in the WHO CNS5 classification: what the pathologist needs to know? *Indian J Pathol Microbiol* 2022;65(Suppl):S50–8. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm_1202_21
15. Zheng L., Gong J., Yu T. et al. Diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation in adults and children: a retrospective series of 164 cases. *Am J Surg Pathol* 2022;46(6):863–71. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001897
16. Johung T.B., Monje M. Diffuse intrinsic pontine glioma: new pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(1):88–97. DOI: 10.2174/1570159x14666160509123229
17. Esquenazi Y., Moss N., Tabar V. In reply: thalamic glioblastoma: clinical presentation, management strategies, and outcomes. *Neurosurgery* 2019;84(5):E289–90. DOI: 10.1093/neuros/nyz010
18. Hoffman L.M., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Colditz N. et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the international and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9308
19. Tisnado J., Young R., Peck K.K. et al. Conventional and advanced imaging of diffuse intrinsic pontine glioma. *J Child Neurol* 2016;31(12):1386–93. DOI: 10.1177/0883073816634855
20. Leach J.L., Roebker J., Schafer A. et al. MR imaging features of diffuse intrinsic pontine glioma and relationship to overall survival: report from the International DIPG Registry. *Neuro Oncol* 2020;22(11):1647–57. DOI: 10.1093/neuonc/noaa140
21. Lovibond S., Gewirtz A.N., Pasquini L. et al. The promise of metabolic imaging in diffuse midline glioma. *Neoplasia* 2023;39:100896. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100896
22. Navarro R.E., Golub D., Hill T. et al. Pediatric midline H3K27M-mutant tumor with disseminated leptomeningeal disease and glioneuronal features: case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2021;37(7):2347–56. DOI: 10.1007/s00381-020-04892-0
23. Kurokawa R., Kurokawa M., Baba A. et al. Dynamic susceptibility contrast-MRI parameters, ADC values, and the T2-FLAIR mismatch sign are useful to differentiate between H3-mutant and H3-wild-type high-grade midline glioma. *Eur Radiol* 2022;32(6):3672–82. DOI: 10.1007/s00330-021-08476-7
24. Demetriades A.K., Almeida A.C., Bhargoo R.S. et al. Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surgeon* 2014;12(3):148–57. DOI: 10.1016/j.surge.2013.12.001
25. Falk Delgado A., Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with (11)C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. *Br J Radiol* 2018;91(1082):20170426. DOI: 10.1259/bjr.20170426
26. Cui M., Zorrilla-Veloz R.I., Hu J. et al. Diagnostic accuracy of PET for differentiating true glioma progression from post treatment-related changes: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:671867. DOI: 10.3389/fneur.2021.671867
27. Hamisch C., Kickingeder P., Fischer M. et al. Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20(3):261–8. DOI: 10.3171/2017.2.PEDS1665
28. Dawes W., Marcus H.J., Tisdall M. et al. Robot-assisted stereotactic brainstem biopsy in children: prospective cohort study. *J Robot Surg* 2019;13(4):575–9. DOI: 10.1007/s11701-018-0899-x
29. Pfaff E., El Damaty A., Balasubramanian G.P. et al. Brainstem biopsy in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma in the era of precision medicine: the INFORM study experience. *Eur J Cancer* 2019;114:27–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.03.019
30. Bechet D., Gielen G.G., Korshunov A. et al. Specific detection of methionine 27 mutation in histone 3 variants (H3K27M) in fixed tissue from high-grade astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2014;128(5):733–41. DOI: 10.1007/s00401-014-1337-4
31. Zhao H., Fang X., Xue B. Four methods to analyze H3K27M mutation in diffuse midline gliomas. *Pathol Res Pract* 2020;216(9):153065. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153065
32. Huang T., Garcia R., Qi J. et al. Detection of histone H3 K27M mutation and post-translational modifications in pediatric diffuse midline glioma via tissue immunohistochemistry informs diagnosis and clinical outcomes. *Oncotarget* 2018;9(98):37112–24. DOI: 10.18632/oncotarget.26430
33. Gojo J., Pavelka Z., Zapletalova D. et al. Personalized treatment of H3K27M-mutant pediatric diffuse gliomas provides improved therapeutic opportunities. *Front Oncol* 2019;9:1436. DOI: 10.3389/fonc.2019.01436
34. Panditharatna E., Kilburn L.B., Aboian M.S. et al. Clinically Relevant and minimally invasive tumor surveillance of pediatric diffuse midline gliomas using patient-derived liquid biopsy. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5850–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1345
35. Mueller S., Jain P., Liang W.S. et al. A pilot precision medicine trial for children with diffuse intrinsic pontine glioma-PNOC003: a report from the Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium. *Int J Cancer* 2019;145(7):1889–901. DOI: 10.1002/ijc.32258
36. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. et al. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331
37. Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011;13(3):317–23. DOI: 10.1093/neuonc/noq191
38. Grimm S.A., Chamberlain M.C. Brainstem glioma: a review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):346. DOI: 10.1007/s11910-013-0346-3
39. Vanan M.I., Eisenstat D.D. DIPG in children – what can we learn from the past? *Front Oncol* 2015;5:237. DOI: 10.3389/fonc.2015.00237
40. Frazier J.L., Lee J., Thomale U.W. et al. Treatment of diffuse intrinsic brainstem gliomas: failed approaches and future strategies. *J Neurosurg Pediatr* 2009;3(4):259–69. DOI: 10.3171/2008.11.PEDS08281
41. El-Khouly F.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A. et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 2021;153(2):263–71. DOI: 10.1007/s11060-021-03763-1
42. Perwein T., Giese B., Nussbaumer G. et al. How I treat recurrent pediatric high-grade glioma (pHGG): a Europe-wide survey study. *J Neurooncol* 2023;161(3):525–38. DOI: 10.1007/s11060-023-04241-6
43. Su J.M., Kilburn L.B., Mansur D.B. et al. Phase I/II trial of vorinostat and radiation and maintenance vorinostat in children with diffuse intrinsic pontine glioma: a Children's Oncology Group report. *Neuro Oncol* 2022;24(4):655–64. DOI: 10.1093/neuonc/noab188
44. Su J.M., Murray J.C., McNall-Knapp R.Y. et al. A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(6):e28283. DOI: 10.1002/pbc.28283

45. Fisher J.P., Adamson D.C. Current FDA-approved therapies for high-grade malignant gliomas. *Biomedicines* 2021;9(3):324. DOI: 10.3390/biomedicines9030324
46. Evans M., Gill R., Bull K.S. Does a bevacizumab-based regime have a role in the treatment of children with diffuse intrinsic pontine glioma? A systematic review. *Neurooncol Adv* 2022;4(1):vdac100. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac100
47. Gardner S.L., Tarapore R.S., Allen J. et al. Phase I dose escalation and expansion trial of single agent ONC201 in pediatric diffuse midline gliomas following radiotherapy. *Neurooncol Adv* 2022;4(1):vdac143. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac143
48. Chi A.S., Tarapore R.S., Hall M.D. et al. Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201. *J Neurooncol* 2019;145(1):97–105. DOI: 10.1007/s11060-019-03271-3
49. Pachocki C.J., Hol E.M. Current perspectives on diffuse midline glioma and a different role for the immune microenvironment compared to glioblastoma. *J Neuroinflammation* 2022;19(1):276. DOI: 10.1186/s12974-022-02630-8
50. Persson M.L., Douglas A.M., Alvaro F. et al. The intrinsic and microenvironmental features of diffuse midline glioma: Implications for the development of effective immunotherapeutic treatment strategies. *Neuro Oncol* 2022;24(9):1408–22. DOI: 10.1093/neuonc/noac117
51. Majzner R.G., Ramakrishna S., Yeom K.W. et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature* 2022;603(7903):934–41. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4
52. Crawford J., Saria M.G., Dhall G. et al. Feasibility of treating high grade gliomas in children with tumor-treating fields: a case series. *Cureus* 2020;12(10):e10804. DOI: 10.7759/cureus.10804
53. Goldman S., Margol A., Hwang E.I. et al. Safety of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in pediatric patients with malignant brain tumors: Post-marketing surveillance data. *Front Oncol* 2022;12:958637. DOI: 10.3389/fonc.2022.958637
54. Himes B.T., Zhang L., Daniels D.J. Treatment strategies in diffuse midline gliomas with the H3K27M mutation: the role of convection-enhanced delivery in overcoming anatomic challenges. *Front Oncol* 2019;9:31. DOI: 10.3389/fonc.2019.00031
55. Parekh K., LeBlang S., Nazarian J. et al. Past, present and future of Focused Ultrasound as an adjunct or complement to DIPG/DMG therapy: a consensus of the 2021 FUSF DIPG meeting. *Neoplasia* 2023;37:100876. DOI: 10.1016/j.neo.2023.100876
56. Englander Z.K., Wei H.J., Pouliopoulos A.N. et al. Focused ultrasound mediated blood-brain barrier opening is safe and feasible in a murine pontine glioma model. *Sci Rep* 2021;11(1):6521. DOI: 10.1038/s41598-021-85180-y
57. ClinicalTrials.gov. 2023, May 23. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=H3+K27M&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=.

Вклад авторов

Д.А. Моргачева: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление списка литературы;

Д.А. Ситовская: анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала;

Ю.В. Диникина: анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

D.A. Morgacheva: data collection, analysis of the data obtained, article writing, compiling a list of references;

D.A. Sitovskaia: analysis of the data obtained, preparation of illustrative materials;

Yu.V. Dinikina: analysis of the data obtained, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Моргачева / D.A. Morgacheva: <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>

Д.А. Ситовская / D.A. Sitovskaia: <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).