

Impact Factor: 5.723

ISSN: 2181-0982
DOI: 10.26739/2181-0982
www.tadqiqot.uz

JNNR

JOURNAL OF NEUROLOGY AND
NEUROSURGERY RESEARCH



VOLUME 3, ISSUE 4

2022

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТОМ 3 НОМЕР 4

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGERY RESEARCH

VOLUME 3, ISSUE 4



ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Бухарский государственный медицинский институт и tadqiqot.uz

Главный редактор:

Ходжиева Дилбар Таджиевна
доктор медицинских наук, профессор
Бухарского государственного медицинского
института. (Узбекистан).
ORCID ID: 0000-0002-5883-9533

Зам. главного редактора:

Хайдарова Дилдора Кадировна
доктор медицинских наук, доцент
Ташкентской медицинской академии.
(Узбекистан).
ORCID ID: 0000-0002-4980-6158

Рецензируемый
научно-практический журнал
“Журнал неврологии
и нейрохирургических исследований”
Публикуется 4 раза в год
№4 (03), 2022
ISSN 2181-0982

Адрес редакции:

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
web: <http://www.tadqiqot.uz/>;
Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Макет и подготовка к печати
проводились в редакции журнала.

Дизайн - оформления: Хуршид Мирзахмедов

Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и
информации г. Ташкента Рег. №
от 01.07.2020 г.

“Неврологии и нейрохирургических
исследований” 4/2022

Электронная версия
журнала на сайтах:
<https://tadqiqot.uz>
www.bsmi.uz

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Иноятов Амрилло Шодиевич - доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель министра здравоохранения. (Узбекистан)

Хайдаров Нодиржон Кадинович – доктор медицинских наук, ректор Ташкентского государственного стоматологического института. (Узбекистан).

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич - доктор медицинских наук, профессор, иммунолог, микробиолог, проректор по научной работе и инновациям Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Кариев Гайрат Маратович – доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научного центра нейрохирургии Узбекистана. (Узбекистан).

Федин Анатолий Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. (Россия).

Маджидова Екутхон Набиевна - доктор медицинских наук, профессор, Ташкентского педиатрического медицинского института. (Узбекистан).

Рахимбаева Гулнора Саттаровна - доктор медицинских наук, профессор, Ташкентской медицинской академии. (Узбекистан).

Джурабекова Азиза Тахировна – доктор медицинских наук, профессор Самаркандского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Чутко Леонид Семенович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра поведенческой неврологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой. (Россия).

Шамансуров Шаанвар Шамуратович - доктор медицинских наук, профессор, главный детский невролог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, председатель Ассоциации детских неврологов РУз, Ташкентского института усовершенствования врачей. (Узбекистан).

Дьяконова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Ивановская государственная медицинская академия. (Россия).

Труфанов Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. (Россия)

Норов Абдурахмон Убайдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор Ташкентского института усовершенствования врачей. Заместитель директора Республиканского специализированного научно- практического центра нейрохирургии. (Узбекистан)

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна – доктор медицинских наук, профессор Самаркандского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Азизова Раъно Баходировна - доктор медицинских наук, доцент Ташкентской медицинской академии. (Узбекистан).

Давлатов Салим Сулаймонович - Начальник отдела надзора качества образования, доцент Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Саноева Матлюба Жахонкуловна - доктор медицинских наук, доцент Ташкентского медицинского академии. (Узбекистан).

Артыкова Мавлюда Абдурахмановна - доктор медицинских наук, профессор Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Уринов Мусо Болтаевич - доктор медицинских наук, доцент Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Киличев Ибодулла Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. (Узбекистан).

Нарзуллаев Нуриддин Умарович – доктор наук, доцент Бухарского государственного медицинского института. (Узбекистан).

Ганиева Манижа Тимуровна - кандидат медицинских наук, доцент Таджикского государственного медицинского университета (Таджикистан).

Нуралиева Хафиза Отаевна - кандидат медицинских наук, доцент Ташкентского фармацевтического института. (Узбекистан).

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGICAL RESEARCH

Bukhara State Medical Institute and tadqiqot.uz

Chief Editor:

Hodjjeva Dilbar Tagieva

Doctor of medical Sciences, Professor,
Bukhara state medical Institute. (Uzbekistan).
ORCID ID: 0000-0002-5883-9533

Deputy editor-in-chief:

Khaydarova Dildora Kadirovna

Doctor of Medical Sciences,
associate Professor of the Tashkent
Medical Academy. (Uzbekistan).
ORCID ID: 0000-0002-4980-6158

Peer-reviewed scientific and
practical journal "Journal of Neurology
and Neurosurgical Research"
Published 4 times a year
#4 (03), 2022
ISSN 2181-0982

Editorial address:

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>;
Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Layout and preparation for printing
held in the editorial office of the
journal.

Design – pagemaker:
Khurshid Mirzakhmedov

Journal is registered at the Office of
Press and Information Tashkent city,
Reg. No. July 1, 2020

"Neurology and neurosurgical
research" 4/2022

**Electronic version of the
Journal on sites:**
www.tadqiqot.uz,
www.bsmi.uz

EDITORIAL TEAM:

Inoyatov Amrillo Shodievich - doctor of medical Sciences, Professor, first Deputy Minister of health. (Uzbekistan).

Khaydarov Nodirjon Kadirovich - Doctor of Medicine, Rector of Toshkent State Dental Institute. (Uzbekistan).

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich - Doctor of Medical Sciences, Professor, Immunologist, Microbiologist, Vice-Rector for Research and Innovation of the Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Kariev Gayrat Maratovich - Doctor of Medicine, Professor, Director of the Republican Scientific Center for Neurosurgery of Uzbekistan. (Uzbekistan).

Anatoly Ivanovich Fedin - Doctor of Medical Sciences, professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova. (Russia).

Madjidova Yokutxon Nabieva - Doctor of Medicine, Professor, Tashkent Pediatric Medical Institute. (Uzbekistan).

Rakhimbaeva Gulnora Sattarovna - Doctor of Medical Sciences, Professor, the Tashkent Medical Academy. (Uzbekistan).

Djurabekova Aziza Taxirovna - Doctor of Medicine, Professor, the Samarkand State Medical Institute. (Uzbekistan).

Chutko Leonid Semenovich - Doctor of Medicine, Head of the Center for Behavioral Neurology of the Institute of Human Brain named after N.P. Bekhtereva. (Russia).

Shamansurov Shaanvar Shamuratovich – Doctor of Medical Sciences, professor, chief pediatric neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, chairman of the Association of Pediatric Neurologists of the Republic of Uzbekistan, the Tashkent Institute of Advanced Medical Doctors. (Uzbekistan).

Dyakonova Elena Nikolaevna - Doctor of Medicine, professor of the Ivanovo State Medical Academy. (Russia).

Trufanov Evgeniy Aleksandrovich - Doctor of Medicine, Professor, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupika. (Russia).

Norov Abdurakhmon Ubaydullaevich - Doctor of Medicine, professor of the Tashkent Institute for Advanced Medical Studies. Deputy Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Neurosurgery. (Uzbekistan).

Abdullaeva Nargiza Nurmamatovna - Doctor of Medicine, professor of the Samarkand State Medical Institute. (Uzbekistan).

Azizova Rano Baxodirovna - doctor of medical Sciences, associate Professor of the Tashkent Medical Academy. (Uzbekistan).

Davlatov Salim Sulaimonovich - Head of the Department of education quality supervision, associate Professor of the Bukhara state medical Institute. (Uzbekistan).

Sanoeva Matlyuba Jakhonkulovna - Doctor of Medicine, Associate Professor, Tashkent Medical Academy. (Uzbekistan).

Artykova Mavlyuda Abdurakhmanovna - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Urinov Muso Boltaevich - Doctor of Medicine, Associate Professor, Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Kilichev Ibdulla Abdullaevich - Doctor of Medicine, professor of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy. (Uzbekistan).

Narzullaev Nuriddin Umarovich - Doctor of Medicine, associate professor of Bukhara State Medical Institute. (Uzbekistan).

Ganieva Manizha Timurovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Tajik State Medical University. (Tajikistan).

Nuralieva Hafiza Otayevna - Candidate of medical Sciences, associate Professor, Toshkent pharmaceutical Institute. (Uzbekistan).

1. Бобоев Жалолиддин Ибрагимович, Хасилбеков Навруз Хамзаевич СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ СПОНТАННОЙ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	6
2. Абдуллаев Наби Кулдашович, Расулов Шавкат Орзикулович, Хазраткулов Рустам Бафоевич СПОНТАННЫЙ ТРОМБОЗ БОЛЬШОЙ МЕШОТЧАТОЙ АНЕВРИЗМЫ V4 СЕГМЕНТА ЛЕВОЙ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПЯТИ ЛЕТНЕГО РЕБЕНКА. (Случай из клинической практики).....	11
3. Мирджуроев Эльбек Миршавкатович, Адамбаев Зуфар Ибрагимович, Киличев Ибадулла Абдуллаевич, Акилов Джахонгир Хабибуллаевич, Зухритдинов Уткирбек Юлдашханович, Миралимов Мирмухитдин Миртурсунович ВРЕМЕННАЯ НЕТРУДОСПОСОБНОСТЬ БОЛЬНЫХ С БОЛЯМИ В СПИНЕ ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ Г.АНДИЖАН.....	16
4. Раупова Насиба Шокировна, Хайдарова Дилдора Кадировна РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ЛЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	21
5. Хайдарова Дилдора Кадировна, Хатамова Сарвиноз Муйитдиновна НАУЧНЫЙ АНАЛИЗ РОЛИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В ПРИЧИНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	24
6. Хайдаров Нодир Кадирович, Раимова Малика Мухамеджановна, Панжиева Назира Нормухаматовна ХИМИОИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ ЯИЧНИКОВ: ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ.....	29
7. Мамурова Мавлудахон Мирхамзаевна, Касимов Арсланбек Атабаевич, Уринова Дилнавоз Каландар кизи, Джабборова Рушана Шухратовна АРТЕРИАЛ ГИПОТЕНЗИЯ ФОНИДА СУРУНКАЛИ БОШ МИЯ ҚОН-ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЗАМОНАВИЙ ОПТИМАЛЛАШАШТИРИШ.....	33
8. Ханифа Мухсиновна Халимова, Рустамбек Жуманазарович Матмуродов, Бекзод Аскарлович Муминов, Олим Юнусович Наимов, Расулберди Мустафоевич Жураев COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ПАРКИНСОН КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ.....	38
9. Aliyev Mansur Abdulkolovich, Mamadaliyev Abduraxmon Mamatkulovich, Jo'rayev Anvar Mamatmurod o'g'li MEDULLOBLASTOMALARNING PATOGENEZI, DIAGNOSTIKASI VA TASNIFLANISHIGA OID ZAMONAVIY QARASHLAR (Adabiyotlar tahlili).....	41
10. Алиев Мансур Абдухоликович, Ражабов Холиёр Холмуратович, Ражабов Шахзот Диникул угли, Холмуродова Хулкар Холиёровна, Холмуродов Одилбек Холиёрович ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ, КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ АНОМАЛИИ КИММЕРЛЕ.....	51
11. Норкулов Нажмиддин Уралович, Шодиев Амиркул Шодиевич, Равшанов Даврон Мавлонович КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НООТРОПОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПЕРИОДА СОТЯСЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	59
12. Ходжиева Дилбар Таджиевна, Барнаева Ситора Бахрамовна ГЕМОРАГИК ИНСУЛЬТАДАН КЕЙИНГИ ТУТҚАНОҚ СИНДРОМИ, ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР (АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ).....	63
13. Ходжиева Дилбар Таджиевна, Исмаилова Нигора Бахтияровна МИАСТЕНИЯ КАСАЛЛИГИДА КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАР ШАКЛЛАНИШИ.....	66
14. Ходжиева Дилбар Таджиевна, Охунжанова Мадина Зафаровна ИШЕМИК ВА ГЕМОРАГИК ИНСУЛЬТАРДАН КЕЙИНГИ ОҒРИҚ СИНДРОМИНИ ТАШХИСЛАШ, ҚИЁСИЙ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ОЛДИНИ ОЛИШГА ОИД ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР.....	69
15. Азизова Раъно Баходировна, Султонова Дилбар Азамат кизи КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ.....	72
16. Ходжиева Дилбар Таджиевна, Ходжаева Мухаббат Салимовна УМУРТҚА АРТЕРИЯСИ СИНДРОМИ ФОНИДА КЕЛИБ ЧИҚҚАН ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯР ТИЗИМ ИШЕМИЯСИНИ ТАШХИСЛАШГА ОИД ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР.....	77
17. Ходжиева Дилбар Таджиевна, Ахмедова Дилафрўз Баходировна ТУРЛИ ГЕНЕЗЛИ БОШ ОҒРИҚЛАРИДА БЕМОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШГА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ.....	81
18. Ходжиева Дилбар Таджиевна, Нурова Зарнигор Хикматовна ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ.....	84

UDK-616.714.1-006-031.61, 616-006.04

Aliyev Mansur Abduxolikovich
Mamadaliyev Abduraxmon Mamatkulovich
Jo'rayev Anvar Mamatmurod o'g'li
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

MEDULLOBLASTOMALARNING PATOGENEZI, DIAGNOSTIKASI VA TASNIFLANISHIGA OID ZAMONAVIY QARASHLAR (ADABIYOTLAR TAHLILI)

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7113399>

ANNOTATSIYA

Medulloblastoma (MB) markaziy asab tizimida eng keng tarqalgan embrional o'sma bo'lib, umumiy davolanish darajasi 70% atrofida bo'lsa-da, kasallik bilan og'rikan bemorlarda salbiy natijalar kuzatilishi va kasallanishning davomiyligi uzoq muddat davom etmoqda. MB diagnostikasi, xavfni va klinikasini baholash eng tez sur'atlar bilan rivojlanayotgan sohalar qatoriga kiradi. Ushbu yutuqlar asosan diagnostika va xavflarni aniqlashtirishdagi texnologik imkoniyatlar bilan bog'liq bo'lib, ular endi gistomorfologik va molekulyar tasnifni birlashtirishga imkon bermoqda. MB kliniko-patologik xavfni tabaqalashtirish uchun morfologik va genomik ma'lumotlarni qanday samarali integratsiya qilish va isbotlangan tibbiyot uchun innovatsion klinik sinovlarni loyihalashda yordam berish bo'yicha boshqa turdagi o'smalar uchun prototip bo'lib xizmat qiladi. Ushbu sharhda zamonaviy neyrolgik fanlar laboratoriyalarida MB ning hozirgi kundagi diagnostikasi va tasniflanishi bo'yicha erishilgan yutuqlar tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: klassifikatsiya, diagnoz, gistologiya, medulloblastoma, SHH, WNT.

Алиев Мансур Абдухоликович
Мамадалиев Абдурахмон Маматкулович
Жураев Анвар Маматмурод угли
Самаркандский государственный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ)

АННОТАЦИЯ

Медуллобластома (МБ) является наиболее распространенной эмбриональной опухолью центральной нервной системы, и хотя общий показатель излечения составляет около 70%, у больных, страдающих этим заболеванием, исходы неблагоприятны, а продолжительность заболевания сохраняется длительное время. Диагностика МБ, оценка риска и клиническое значение являются одними из самых быстрорастущих областей нейроонкологии. Эти успехи в основном связаны с технологическими возможностями диагностики и идентификации риска, которые теперь позволяют сочетать гистоморфологическую и молекулярную классификацию. МБ послужит прототипом для других типов опухолей головного мозга в том, как эффективно интегрировать морфологические и геномные данные для стратификации клинико-патологического риска и помочь в разработке инновационных клинических испытаний для доказательной медицины. В данном обзоре анализируются успехи, достигнутые в диагностике и классификации МБ в современных лабораториях нейронаук.

Ключевые слова: классификация, диагностика, гистология, медуллобластома, SHH, WNT

Aliyev Mansur Abdukholikovich
Mamadaliyev Abdurakhmon Mamatkulovich
Juraev Anvar Mamatmurod ugli
Samarkand State Medical University

MODERN CONCEPTS ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF MEDULLOBLASTOMA (LITERATURE REVIEW)

ANNOTATION

Medulloblastoma (MB) is the most common embryonic tumor of the central nervous system, and although the overall cure rate is about 70%, patients with this disease have poor outcomes and long-term disease duration. MB diagnosis, risk assessment and clinical relevance are among the fastest growing areas of neurooncology. These advances are mainly due to the technological possibilities of diagnostics and risk identification, which now allow the combination of histomorphological and genomic data for clinic-pathological risk stratification and help develop innovative clinical trials for evidence-based medicine. This review analyzes the progress made in the diagnosis and classification of MB in modern neuroscience laboratories.

Keywords: classification, diagnostics, histology, medulloblastoma, SHH, WNT

Medulloblastoma (MB) bolalarda uchrovchi eng keng tarqalgan xavfli o'sma bo'lib [47], barcha intrakranial o'smalarning chorak qismini va kalla orqa chuqurchasi o'smalarining taxminan yarmini [15] tashkil qiladi. MB o'rtacha 9 yoshgacha ko'p uchraydi va 3 yoshdan 7 yoshgacha bo'lgan bolalar eng ko'p kasallanadi [54]. Biroq, ikkinchi cho'qqi kattalarda, taxminan 25% hollarda kuzatiladi [39]. MB uchun 5 yillik umumiy yashab qolish taxminan 75% ni tashkil qiladi, ammo uzoq muddatli terapiya bilan bog'liq bo'lgan MB oqibati hali ham muhimligicha qolmoqda [28, 41, 46, 58]. MB birinchi marta 1925-yilda tasvirlangan bo'lib, bolalar miyachasida paydo bo'ladigan gliomaning g'ayrioddiy turi hisoblanadi [4]. MB Beyli va Kushing tomonidan kiritilgan asl gistogenetik tasniflash sxemasiga keltirilgan bo'lib, unda o'sma rivojlanayotgan miyachadagi hujayra turlariga morfologik o'xshashlik asos qilib olingan [5]. Boshlang'ich embrional o'sma to'rtinchi qorinchaning endodermal qoplami atrofida paydo bo'lgan "medulloblast" deb nomlangan differentsiatsiyalanmagan hujayra turidan kelib chiqqan deb hisoblangan [16]. Rivojlanishning kelib chiqishi asl konsepsiyadan [22, 23] murakkabroq ekanligi isbotlangan bo'lsa-da, diagnostika ob'ekti 95 yil davomida miya o'smasi tasnifini qayta ko'rib chiqilishi davom ettirildi. Zamonaviy tasnifda, MB bir nechta subtiplarga ega geterogen o'smani ifodalaydi. MBlar ilk embrion fenotipiga ega bo'lib, ular neyronal antigen ifodasi ustun bo'lgan malignizatsiyalanuvchi o'sma hujayralaridan tashkil topgan. Yorug'lik mikroskopiyasi ostidagi stereotipik gistologik tasvirlar gistologik tasnif sxemalarining asosini tashkil etadi. Biroq, MB biologiyasi va genomikasi haqidagi tushunchamizdagi yutuqlar MB ning patologik diagnostikasi va tasnifida sezilarli o'zgarishlarga olib keldi va uni zamonaviy kliniko-patologik diagnostika uchun prototipga aylantirdi. Ushbu sharhda gistologiya, patologik diagnostika va MB tasnifiga

alohida e'tibor qaratiladi, hozirgi neyropatologik amaliyotga urg'u beriladi.

MBning JSST tomonidan taklif etilgan tasnifi. 2007-yildagi JSSTning nashri birinchi marta markaziy asab tizimi o'smalarining tasnifi MB ning gistologik variantlari o'zgaruvchan klinik xavfga ega ekanligini tan oldi [34]. 2016-yilgi yangilanishda asab tizimi o'smalarini tasniflash va tasniflash bo'yicha Haarlem ko'rsatmalariga muvofiq morfologik va genomik ma'lumotlarni birlashtirgan qatlamli yondashuv qo'llaniladi [35]. Shunday qilib, tashxisning aniqligi patologoanatom tomonidan mavjud bo'lgan to'qimalarga asoslangan ma'lumotlarning integratsiyasiga bog'liqligi ta'kidlandi (1-jadvalga qarang). Eng yangi tasniflash sxemasi MBni ikkita alohida umumiy belgilarga ajratadi, gistologik jihatdan aniqlangan MB va genetik jihatdan aniqlangan MB [36]. Gistologik jihatdan MBni klassik, desmoplastik tugunli (DN), keng tugunli MB (MBEN) va yirik hujayrali/anaplastik (LCA) kabi variantlarga ajratish mumkin. Muhim kliniko-patologik o'zaro bog'liqliklarga ko'ra, chaqaloq populyatsiyasidagi DN o'smalarining maxsus guruhi keng tugunli MB (MBEN) bilan belgilanadi [19, 36]. O'simtaning molekulyar guruhini hisobga olgan holda MB uchun ikkinchi umumiy toifalash qo'llaniladi. Medulloblastoma, genetik jihatdan aniqlangan WNT-faollashtirilgan, SHH-faollashtirilgan va TP53-mutant, SHH-faollashtirilgan va TP53-yovvoyi tur, WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan guruhlarga bo'linadi. Oxirgi guruhi agar ikkalasini farqlash imkoniyati mavjud bo'lsa, vaqtincha kichik sinflarga bo'lish mumkin, ya'ni, 3-guruh (G3) va 4-guruh (G4). Ko'rib chiqish uchun mavjud bo'lgan material yetarli bo'lmagan yoki mavjud bo'lgan testlar o'simtanini genetik yoki gistologik jihatdan aniqlangan toifalardan biriga tasniflashga to'sqinlik qiladigan kamdan-kam hollarda MB, NOS toifasi belgilanadi (1-jadval).

1-jadval

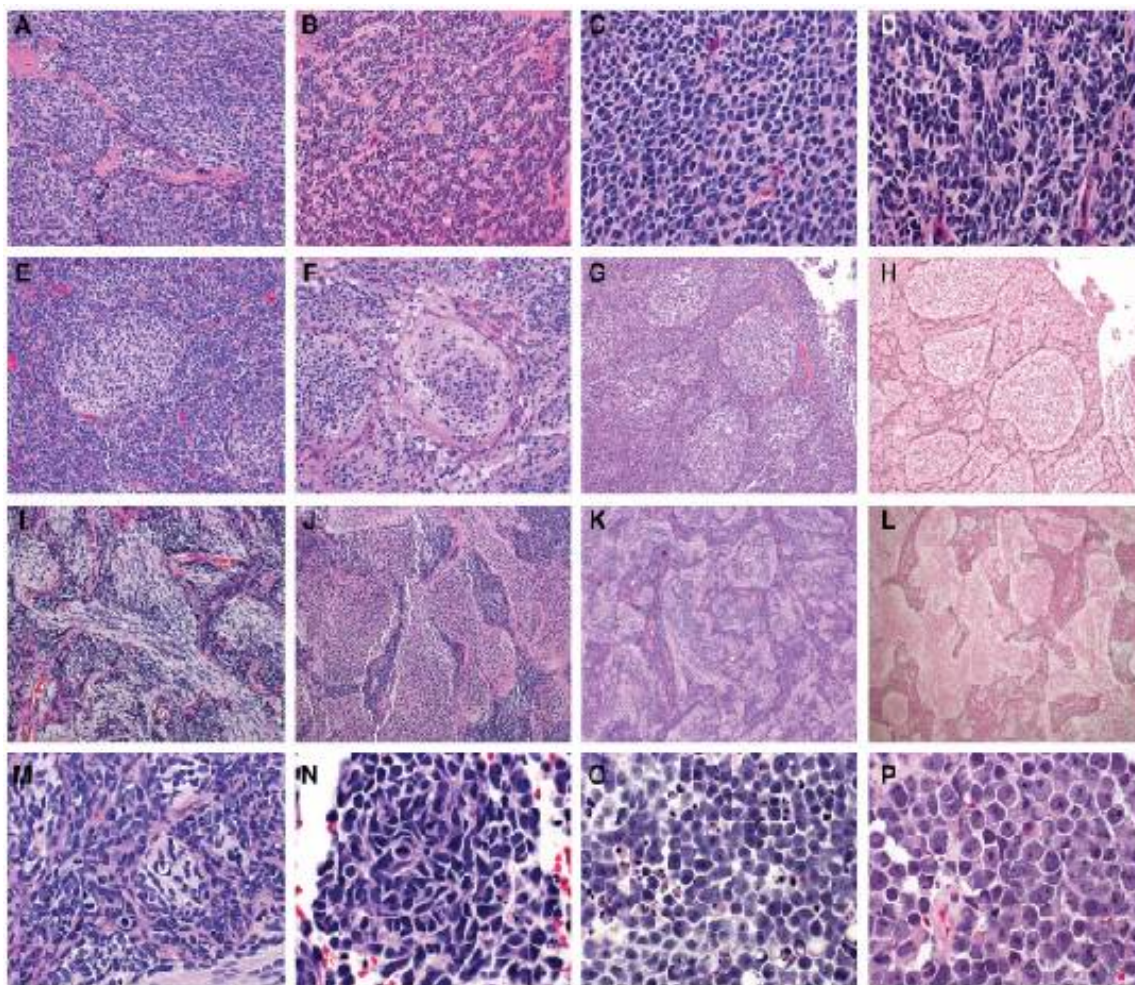
**Medulloblastomalarning JSST tomonidan taklif etilgan tasnifi
Markaziy asab tizimi o'smalari tasnifi (2016-yil)**

I. Genetik jihatdan aniqlangan
1. WNT-faollashtirilgan
2. SHH-faollashtirilgan va TP53-mutant
3. SHH-faollashtirilgan va TP53-yovvoyi tur
4. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan
a) 3-guruh (G3)
b) 4-guruh (G4)
II. Gistologik jihatdan aniqlangan
1. klassik
2. desmoplastik tugunli (DN)
3. keng tugunli MB (MBEN)
4. yirik hujayrali/anaplastik (LCA)
III. Medulloblastoma, NOS

Gistologik tasnif (JSST). MB tashxisini miyacha, miyacha oyoqchalari yoki to'rtinchi qorinchadagi har qanday embrional o'sma kontekstida ko'rib chiqish kerak. Bu sohada kamdan-kam hollarda kichik hujayrali morfologiyaga ega bo'lgan boshqa xavfli o'smalar, jumladan atipik teratoid/rabdoid o'sma (ATRT), kichik hujayrali glioblastoma, Ewing sarkomasi (EWS) yoki yuqori darajadagi xavfli neyroepitelial o'sma kabitlar uchraydi [65]. Ular odatda nozik gistologik topilmalar yoki immunogistokimyoy (IHC), nasl belgilari yoki ob'ektga xos bo'yoqlar yordamida ro'yxatdan chiqarib tashlanishi mumkin. Masalan, rabdoid hujayralarning mavjudligi patologoanatomni ATRT ehtimoli haqida ogohlantirishi kerak. Ushbu o'ziga xos gistologik xususiyatlar bo'lmasa, unda IHC yordamida to'g'ri tasniflashda mumkin bo'ladi. Kamdan-kam hollarda ATRT dan tashqari, MB ga xos sinaptofizin yoki NeuN kabi neyron belgilarini ifoda eta olmaydi. ATRTlar odatda poliimmunofenotipni (boshqa antigenler orasida EMA, sillik mushak aktini va GFAPni birgalikda ifodalovchi) namoyon qiladi va INI1 va Brg1 yo'qolishini ko'rsatadi [32]. Kichik hujayrali glioblastomani MB dan ajratish qiyin bo'lishi mumkin, ammo unda neyronal antigen ekspressiyasining yo'qligi bilan bir qatorda, GFAP,

Olig2 yoki SOX10 ning keng tarqalgan ifodasi astrositoma tashxisini ifodalaydi. Olig2 yoki SOX10 ifodasi MB o'simta hujayralarining kichik to'plamida uchrashi mumkin bo'lsa-da, odatda bu ozchilik populyatsiya uchungina xosdir. Va nihoyat, EWS kamdan-kam uchraydi, lekin ko'p hollarda EWSR1 FISH yoki BCOR immunogistokimyosi yordamida MB dan farqlanishi mumkin.

Klassik variant. Klassik variant MBlar klinik amaliyotda eng ko'p uchraydigan MB bo'lib [36], MBlarning 72% ni tashkil qiladi. Klassik variant MB lar nisbatan yumaloq yadrolari, hujayra hajmining kichikligi (qizil qon tanachalarining hajmidan 4 baravar kam) va tez-tez mitotik faollik yoki mitoz bo'linishning yo'qligi (1A-D rasmlar) bilan tavsiflanadi. Gomer Rayt rozetlari klassik MBda tez-tez uchraydi (1B-rasm). Klassik o'smalarda ichki desmoplaziya kamdan-kam uchraydi va desmoplaziya paydo bo'lganda, u odatda o'sma tomonidan leptomeningsning ishtiroki bilanlangina amalga oshadi. Xuddi shunday, differentsiatsiyalashgan tugunlari kamdan-kam uchraydi va ular mavjud bo'lganda ham retikulini bilan bo'yash orqali aniqlangan perisellulyar kollagen tomonidan belgilanmaydi.



1-rasm. Medulloblastomaning to'rtta gistologik guruhlari: klassik variant (A-D), desmoplastik/tugunli variant (E-H), keng tugunli variant (I-L), yirik hujayralari/anaplastik variant (M-P).

Desmoplastik/tugunli va keng tugunli medulloblastoma. MBning desmoplastik/tugunli (DN) varianti oraliq embrional elementlar bilan neyrositlar differentsiyasining tugunlari bilan tavsiflanadi. Desmoplastik/tugunli o'smalar bilan bog'liq bo'lgan "desmoplaziya" bu o'smalarning perisellulyar kollagen cho'kishiga moyilligini bildiradi va retikulon cho'kmasi bilan aniqlanadi, ammo differentsiyalashgan tugunlarda retikulon cho'kmasi aniqlanmaydi (1E-H rasmlar). Tugunlar yoki sof desmoplaziyani ko'rsatadigan o'smalar nisbatida o'zgaruvchanlik mavjud bo'lib, tarixiy bahs-munozaralar desmoplaziya ustun bo'lgan misollar aslida miya araxnoidining sarkomasi ekanligiga qaratilgan edi [57]. Barcha miya o'smalari leptomeninglarni jalb qilganda desmoplastik reaksiyani keltirib chiqaradi. Leptomeningning qalin devorli tomirlarini aniqlash gistologik bo'limlarda qo'llanma sifatida ishlatilishi mumkin. DN variantini tan olish juda muhim, chunki bu morfologiyaga ega bo'lgan o'smalar odatda oraliq klinik xavf bilan bog'liq va ba'zi bemorlarda SHH molekulyar guruhi bilan bir xilda bog'lanadi [38, 52]. Desmoplastik/tugunli MBning maxsus varianti keng tugunli medulloblastoma (MBEN) deb ataladi. Ushbu gistologik variant odatda chaqaloqlarda namoyon bo'ladi va an'anaviy DN o'smalariga qaraganda ko'proq o'rta chiziqda uchraydi (1I-L-rasmlar). Nomidan ko'rinib turibdiki, MBENlarda boshlang'ich elementlar emas, balki tugunlar ustunlik qiladi. Tugunlar odatda tartibsiz bo'lib, bir-biri bilan birlashadilar. MBENlarda "oqim" shaklini aniqlash odatiy hol bo'lib, unda neyrositik hujayralarning chiziqli massivlari qo'shni tugunlarni bog'laydi.

Yirik hujayrali/anaplastik medulloblastoma. Yirik hujayrali va anaplastik MBlar so'nggi gistologik tasniflash sxemasida birlashtirilgan ikkita alohida gistologik variantni ifodalaydi. Giangaspero va boshqalar 1992-yilda yirik hujayrali MB subtipi salbiy oqibatga sabab bo'lishini

aniqladi [20]. Keyinchalik Eberxart va boshqalar tomonidan anaplaziya uchun yanada kengroq tasniflash sxemasi o'rnatildi [12]. MBdagi anaplaziya hujayra hajmining oshishi, sitolitik pleomorfizmning kuchayishi, tez-tez mitotik faollik va tez-tez kuzatiluvchi apoptoz bilan bog'liq (1M-N rasmlar) [12, 37]. Mitoz faolligi yoki apoptozning tez-tez deb belgilash uchun yetarli bo'lgan miqdori bo'yicha hozirgi konsensus mavjud emas, ammo ba'zi mualliflar mitozlar holatida 10 ta yuqori quvvatli maydon uchun >10 mitozni taklif qilishgan [12]. Yirik hujayrali variant o'z-o'zidan gistologik variantni ifodalaydi, bu hujayra hajmini, yumaloq hujayra morfologiyasini va ko'zga ko'ringan yadrolarni ko'rsatadi (1O-P rasmlar). Yirik hujayrali variantda ko'rinadigan ochiq pleomorfizm yo'q bo'lib, lekin tez-tez mitotik faollik va apoptoz kabi anaplastik xususiyatlar bilan bog'lanadi. JSSTning markaziy asab tizimining o'smalari tasnifining oldingi versiyalarida MBning yirik hujayrali va anaplastik variantlari alohida ko'rib chiqildi; ammo, 2016-yil tasnifi ularni yagona gistologik toifa sifatida guruhlaydi. Ushbu guruhlashning mantiqiy sababi shundaki, ko'pchilik yirik hujayrali MBlar anaplastik MB variantining elementini ham o'z ichiga oladi [7, 12, 20, 37].

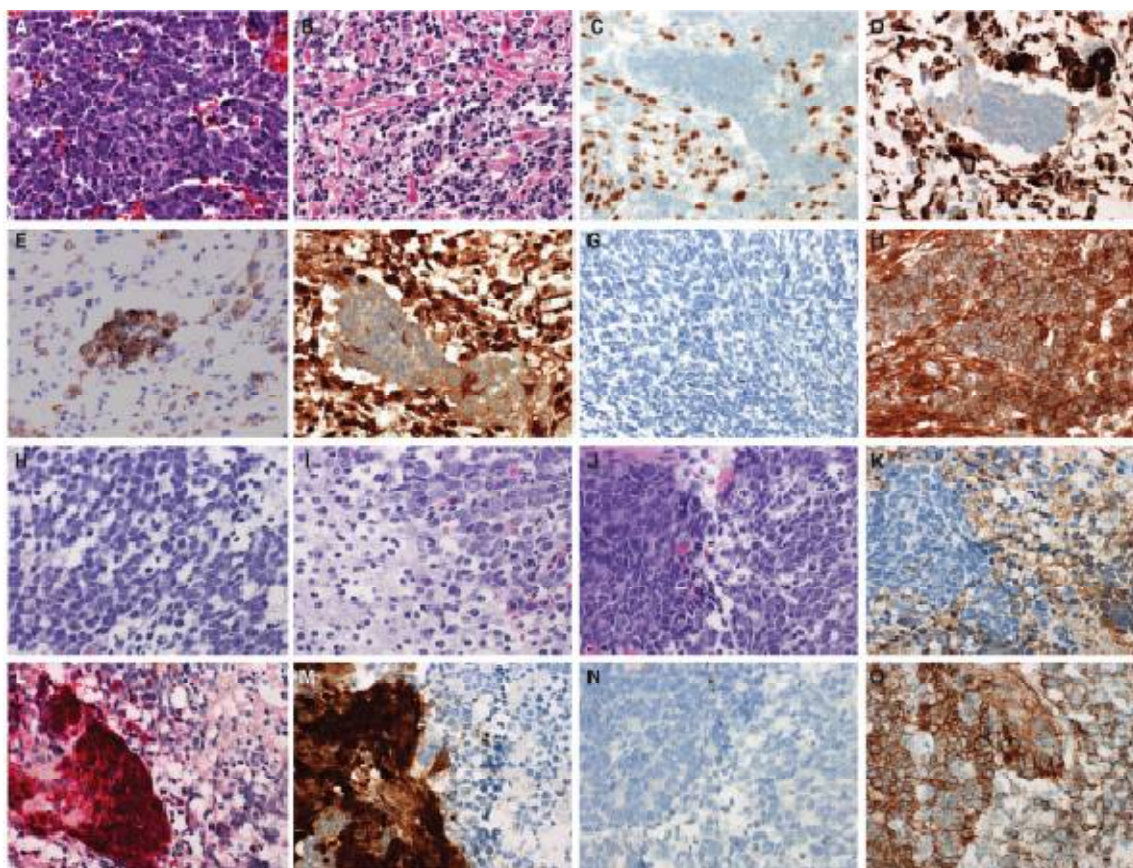
Yirik hujayrali va anaplastik variantlarning prognostik ahamiyati dastlab ikkita bir-biri bilan bog'liq kogortada aniqlangan. Yirik hujayra morfologiyasi va klinik xavf o'rtasidagi bog'liqlik birinchi bo'lib Pediatrik Onkologiya Guruhi (POG)ning oltita frontal sinovlari kogortasida o'rnatildi [7]. Keyinchalik MBda anaplaziya uchun yanada kengroq baholash sxemasi yaratildi va Eberxart va Burger [12] tomonidan yettita POG sinovlarini o'z ichiga olgan kengaytirilgan kogorta qo'llanildi, ular yirik hujayrali variant va umumiy yashab qolish (OS) bo'yicha og'ir anaplaziya o'rtasidagi munosabatni o'rnatdilar [7, 12]. Birlashtirilgan LCA variantining ahamiyati OS uchun SIOPII va SIOPI PNET3 kogortlarida tasdiqlangan [6, 21, 37, 66]. Tadqiqotlar

orasida LCA morfologiyasini ko'rsatadigan o'smalarning nisbati o'zgaruvchanligi kuzatiladi. Holbuki, MakManami va Ellison o'smalarning 19% (2% yirik hujayrali va 17% anaplastik) LCA ekanligi haqida xabar berishdi [37]. Bu, ehtimol, tabiiy ro'yxatga olish o'zgaruvchanligini, shuningdek, vaqt o'tishi bilan markaziy sharhlovchilar o'rtasida anaplaziya uchun gistologik mezonlarni qo'llashda ozgina farqlarni anglatadi.

Ba'zi MBlar umumiy klassik morfologiyani ya'ni fokal anaplaziyaning namoyon qiladi. Biz ularni odatda klassik variant sifatida belgilaymiz, ammo fokal anaplaziya mavjudligini qayd etamiz. Ushbu belgi klinik guruhni subtotal rezeksiya, metastaz yoki namuna olishning noto'g'ri kontekstida yanada tajovuzkor o'simta elementlari ehtimoli haqida ogohlantirishi bilan muhimdir. Biroq, fokal anaplaziyaning mavjudligi aniq salbiy natija kelibchiqishini ifoda etmaydi. Masalan, POG kogortida fokal anaplaziya 17% hollarda aniqlangan va natijalar anaplaziyasiz klassik gistologiyaga ega bo'lgan o'smalar bilan taqqoslangan [12]. LCA gistologiyasining yomon natijalar bilan bog'lanishi, ehtimol, hech bo'lmaganda qisman, uning boshqa yuqori xavfli molekulyar xususiyatlar bilan yaqin aloqasi borligi bilan bog'liq. LCA gistologiyasining klinik xavf bilan bog'liqligi asosan molekulyar guruhlar bo'yicha tabaqalana olmagan tarixiy kogortalarga asoslanadi. LCA medulloblastoma u haqidagi ba'zi ko'rsatkichlar, ya'ni metastaz va boshqa xavfli belgilar mavjud bo'lgan molekulyar kichik guruhda yashab qolish bo'yicha o'zining prognostik ahamiyatini saqlab qoladi, ammo metastaz kabi boshqa yuqori xavfli klinik belgilar mavjud bo'lmaganda, faqat anaplaziyaning o'zi yuqori xavf belgisi bo'la oladimi, bu munozarali bo'lib qolmoqda [13, 50].

JSST tomonidan tayinlanmagan gistologik variantlar. Klinik amaliyotda tan olingan bir nechta gistologik variantlar 2016 yilgi JSSTning markaziy asab tizimining o'smalari tasnifida [36] rasman tan olinmagan. Ularning kam uchrashi va aniq diagnostik vazifasi yo'qligiga qaramay, ko'pchilik o'ziga xos molekulyar xususiyatlar bilan maxsus bog'liqligi yoki test talqiniga ta'sir qilish moyilligi tufayli klinik jihatdan tan olinishi muhimdir. Bularga divergent differentsiatsiyaga ega o'smalar, shuningdek, "klassik ikki fazali", "ganglioneuroblastoma" (GNB) va "paucinodulyar" shakllar [38] deb ataladigan ko'rinishlar kiradi.

Medulloblastoma divergent differentsiatsiya bilan namoyon bo'lishi mumkin va ko'pincha miogen yoki melanositik differentsiatsiya sifatida namoyon bo'ladi (ilgari medullomioblastoma va melanositik medulloblastoma deb atalgan). Gistologik spektrning eng oxirida miogen differentsiatsiyalash haqiqiy ko'rinadigan mushak chizig'iga ega bo'lgan "tasma hujayralari" shaklida namoyon bo'ladi (2-rasm), ammo kamroq tabaqalangan hujayralar rabdomioblastlar sifatida namoyon bo'lishi mumkin. Melanositar differentsiatsiya ba'zan o'simta hujayralarida melanin pigmentining mavjudligi yoki faqat taniqli yadrolari bo'lgan epitelioid hujayralar klasterlari bilan tan olinishi mumkin. Ba'zida divergent differentsiatsiya yashirin bo'lib, faqat IHC yordamida aniqlanishi mumkin, ulardan desmin va HMB45 odatda mos ravishda miogen va melanotik differentsiatsiyani aniqlash uchun ishonchli hisoblanadi. Divergent differentsiatsiyaga ega MBning aniq molekulyar ob'ektlarni ifodalovchi aniq dalillari o'rnatilmagan va ikkalasi ham medulloblastomalarga xos bo'lgan bir xil molekulyar topilmalarni o'z ichiga oladi [25, 33, 64].



2-rasm. Miogenlik bilan tavsiflanuvchi divergent differentsiatsiyaga ega bo'lgan medulloblastomalar: miogen differentsiatsiyaga ega bo'lgan medulloblastoma (A-H), divergent differentsiatsiya melanotik differentsiatsiya shaklida ham bo'lishi mumkin (I-P).

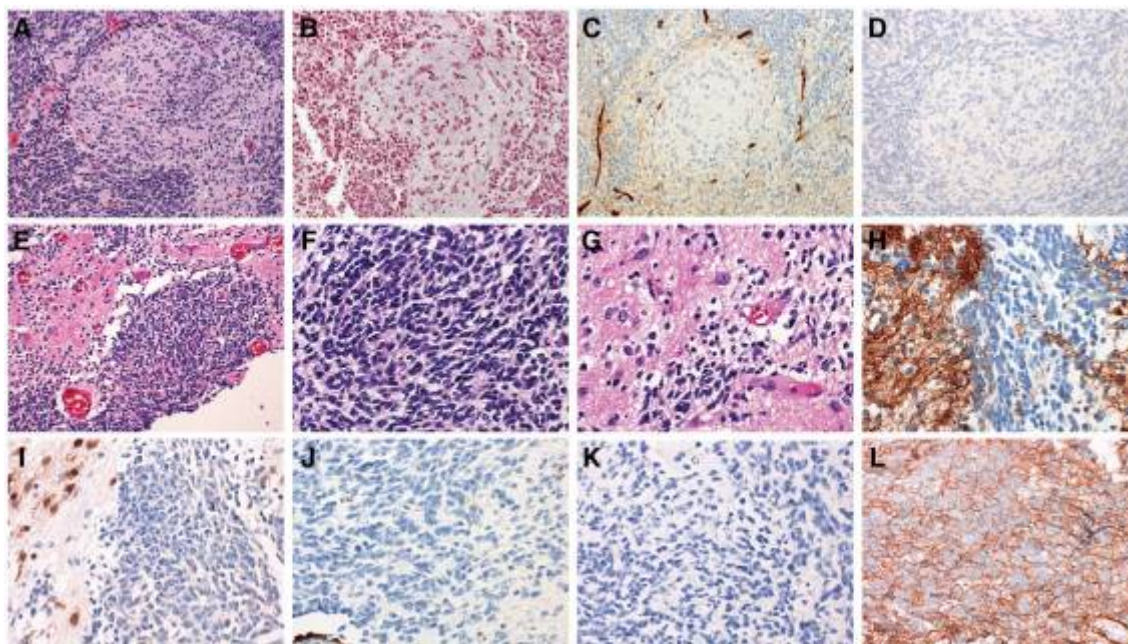
Klassik ikki fazali MB o'simta hujayralarining neyrositlar differentsiatsiyasining tugunlari bilan almashinishi bilan tavsiflanadi (3-rasm). Tugunlar, ko'pincha, desmoplastik/nodulyar variantda uchraydiganlarga qaraganda, ularning konturida tartibsizroq hisoblanadi. Shuningdek, DN variantidan farqli o'laroq, klassik ikki fazali o'smalarning tugunlari retikulini tomonidan belgilanmaydi. Ushbu gistologik variantning ahamiyati ikki tomonlama, birinchidan, klassik

ikki fazali o'smalar ko'proq xavfli sitogenetik anomalialar bilan bog'liq [38] bo'lsa, ikkinchidan, klassik ikki fazali MB DN medulloblastomalarining klinik jihatdan mos keluvchi ko'rinishini ifodalaydi. Haqiqiy DN o'smalarining barchasi SHH molekulyar kichik guruhiga va klassik ikki fazali o'smalar odatda WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan molekulyar immunofenotipik kichik guruhga kirganligi sababli, farq terapevtik ta'sir ko'rsatishi mumkin. Klassik ikki fazali

o'smalar asosan G3 yoki G4 molekulyar guruhlarini ifodalaydimi yoki yo'qligini aniqlash uchun keng qamrovli baholashlar o'tkazilmagan.

Ba'zi desmoplastik bo'lmagan MBlar ganglion hujayralarni va neyrositar hujayralar klasterlarini o'z ichiga oladi va CNSning supratentorial sohasida uchraydigan GNB bilan o'xshashliklari asosida ganglioneyroblastoma (GNB) varianti deb nomlanadi. Bular umumiy MBning 1% dan kam, kichik qismini tashkil qiladi [38]. GNB asosan

bolalar va o'smirlarda, ko'pincha 12 yoshgacha [38] paydo bo'ladi. Ushbu gistomorfologik variantning kamdan-kam uchraganligi sababli, klinik xavf yoki molekulyar kichik tip bilan o'ziga xos aloqasi yo'q. Desmoplastik stromali boshlang'ich o'zak hujayralar hukmron bo'lgan va differentsiatsiyaning juda kam uchraydigan tugunlari bo'lgan o'smalardan tashkil topgan paucinodulyar MB bilan belgilangan DN MB ichidagi gistologik tasvirga alohida belgi beriladi [38].



3-rasm. VOZ tomonidan tayinlanmagan gistologik variantlar: klassik ikki fazali variant (A-D), ganglioneyroblastoma varianti (E-L).

JSSST tomonidan rasman variant sifatida tan olinmagan bo'lsa-da, bu shakl amaliyotda muhim klinik mulohaza hisoblanadi, chunki uni retikulini kabi maxsus bo'yoqlarsiz osongina tanib bo'lmaydi. Klinik diagnostika amaliyotida paucinodulyar o'smalarni farqlash leptomeningesni qamrab olgan klassik o'smalardan ajratish uchun muhimdir, chunki ikkinchisi odatda WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan o'smalarni ifodalaydi. Ko'pgina sinov kogortalarida MBEN va paucinodulyar o'smalar "desmoplastik medulloblastoma" deb nomlangan yagona gistologik ob'ekt sifatida boshqa DN o'smalari bilan birlashtiriladi.

Medulloblastomaning molekulyar tasnifi. Medulloblastoma o'smalar ichidagi molekulyar subtiplarining eng qadimgi va eng yaxshi tavsiflangan namunalaridan biridir. Birinchi molekulyar kichik tiplar ekspressiya massivlari [10, 31, 68] yordamida transkripsiya profilini yaratishga asoslangan bo'lsa-da, qo'shimcha usullar, shu jumladan IHC [13], DNK metilatsiyasi imzolari va RNK ifoda naqshlari tomonidan protein ifodasini qo'llaydiganlar ham ishlab chiqilgan va klinik laboratoriyalarda joriy etilgan [8, 26, 45]. Asosiy molekulyar guruhlar, quyida, molekulyar guruhlarning maxsus metodologiyalarini qo'shimcha muhokama qilish bilan umumlashtiriladi.

WNT-faollashtirilgan medulloblastoma. WNT bilan faollashtirilgan o'smalar MBning taxminan 10% -15% ni tashkil qiladi [67] va odatda 7 yoshdan 14 yoshgacha bo'lgan katta yoshdagi bolalarda (ko'pincha 10-12 yoshda) uchraydi. Qiz bolalarda o'g'il bolalarga qaraganda ko'proq kuzatiladi. WNT guruhidagi o'smalar klassik morfologiyaga ega, ammo anaplastik WNT o'smalarining noyob misollari ham tasvirlangan. WNT o'smalari o'rta chiziqqa yaqin joyda paydo bo'ladi, lekin ko'pincha miyacha oyoqchalarini, miya o'zagini qamrab oladi va Lyushka teshigidan chiqib ketadi [48]. WNT o'smalari yuqori darajada qon ketishi bilan xarakterli bo'lib, bu qisman qon-tomir va miya to'sig'ining yaxshi rivojlanmaganligi bilan izohlanishi mumkin [49]. WNT o'smalari WNT yo'li genlarini ifodalashi bilan tavsiflanadi va ularda 3-eksondagi mutatsiyalar mavjud. CTTNB1 taxminan 85% -90% hollarda gen va 85%-90% hollarda 6-xromosomaning yo'qolishi yoki qisman yo'qolishini ko'rsatadi [1, 11, 14, 27, 30, 55]. Odatda WNT

MBda mutatsiyaga uchragan boshqa genlar ham bor bo'lib, ularga TP53, SMARCA4, KMT2D va DDX3X kabi genlar kiradi [27, 42, 55]. Shunisi e'tiborga loyiqki, TP53 mutatsiyalar WNT o'smalarida SHH molekulyar guruhidagi kabi yomon prognozga ega emas [69]. WNT molekulyar guruhlarida qo'shimcha quyi tuzilma haqida xabar berilgan bo'lib, u WNT guruhini asosan bolalarda uchraydigan WNT-a (70%) kichik turiga va asosan kattalarda uchraydigan WNT-b (30%) kichik turiga ajratadi [9]. WNT MB pediatrik populyatsiyada nisbatan yaxshi prognozga ega, ammo kattalarda prognoz kamroq aniqlangan [3, 11, 13, 24]. Ko'pgina klinik laboratoriyalarda mavjud bo'lgan molekulyar tasniflashning joriy usullari bitta WNT molekulyar guruhini aniqlash bilan cheklangan va WNT-a va WNT-b guruhlarini ajratmaydi.

SHH-faollashtirilgan medulloblastoma. SHH bilan faollashtirilgan o'smalar MBning taxminan 30% ni tashkil qiladi va paydo bo'lishning ikkita cho'qqisiga ega. Birinchi cho'qqi chaqaloqlarda, keyinroq esa kattalar va 16 yoshdan katta bolalarda kuzatiladi [36]. Kattalardagi SHH MB barcha holatlarning 60% ni tashkil etadigan asosiy molekulyar guruhni ifodalaydi [53]. SHH MB asosan miyacha yarim sharlarida paydo bo'ladi, lekin miyacha chuvalchangsimon qismida ham paydo bo'lishi mumkin. MBning barcha gistologik variantlarini SHH MB da topish mumkin, ammo ular orasida DN varianti ko'proq (50%), undan keyin klassik va LCA variantlari uchraydi [13]. LCA gistologiyasi asosan SHH va TP53 mutatsiyalar bilan kuzatiladi. SHH MB SHH yo'lining transkripsiya dasturlarining faollashishi va SHH yo'li genlarida takroriy mutatsiyalar bilan tavsiflanadi [27, 55]. SHH yo'lining asosiy quyi oqim mediatorlarini o'z ichiga olgan GLI2 kuchaytirgichlar ham uchraydi [42, 63]. SHH-faollashtirilgan va TP53 yovvoyi turdagi o'smalar o'rtacha xavfni namoyon qilib, 5 yillik umumiy yashab qolish taxminan 76% ni tashkil qiladi. SHH-faollashtirilgan va TP53-mutant MBdagi anomaliyalar ayniqsa yuqori xavfni namoyon qiladi va 5 yil ichida yashab qolish 41% ni tashkil etadi [29, 69]. SHH-faollashtirilgan va TP53-mutant o'smalar xromotripsning yuqori darajasi bilan bog'liq bo'lib, bu MYC, MYCN, va GLI2 kabi onkogenlarning kuchayishiga olib keladi [51].

Qo'shimcha quyi tuzilma Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium (MAGIC) tomonidan SHH MB ni to'rtta molekulyar guruhga (SHH-a, b, g, d) bo'lish bilan tavsiflangan [9]. SHH ning bu molekulyar guruhlari o'ziga xos genomik anomalialar uchun boyitilgan va o'ziga xos xususiyatlarga ega. Masalan, d SHH MB guruhida kattalar ustunlik qiladi, aksariyat bolalar esa SHH-a guruhiga kiradi [9, 56]. Infantil o'smalar deyarli butunlay SHH-b va SHH-g guruhiga xos. Bugungi kunga kelib, SHH MB ning molekulyar kichik sinflari faqat metilatsiya profilini aniqlash orqali aniqlanishi mumkin. Ko'pgina klinik laboratoriyalarda IHC asosidagi molekulyar kichik guruhlash usullarini qo'llash mumkin bo'lsa-da, bu usul donador molekulyar guruhlarni ajrata olmaydi va buning o'rniga umumiy SHH MB kabi belgilash bilan cheklanadi [8, 13, 45].

WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan medulloblastoma (G3 va G4). WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan MB medulloblastomaning eng katta molekulyar guruhini ifodalaydi. U G3 va G4 o'smalaridan iborat bo'lib, barcha holatlarning 20-40% ni tashkil qiladi. Ko'pincha bolalarda uchraydi, ammo, kattalarda ham MBning 25% gacha qismini tashkil etadi [53]. Kattalarda, asosan G4 o'smalari uchrab, G3 o'smalari juda kam uchraydi. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan o'smalar o'rta chiziqda paydo bo'lib, odatda to'rtinchi qorinchani to'ldirib o'sadi. G3 o'smalari chaqaloqlar populyatsiyasidagi o'smalarning taxminan 45% ni tashkil qiladi. G4 o'smalari esa odatda kattaroq bolalarda uchraydi. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan MB uchrashida erkaklar ustunligi qayd qilinadi va ayniqsa G4 o'smalarida G3 o'smalariga ko'ra ko'proq (3:1) kuzatiladi. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan o'smalar tez-tez metastatik holatlarni namoyon qiladi. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan o'smalar SHH va WNT MB bilan solishtirganda eng yomon prognozga ega. Bu, asosan, G3 MB o'smalarida umumiy yashab qolish darajasi <60% bo'lganligi bilan bog'liq. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan o'smalarning aksariyati klassik gistologiyani namoyish qilsa-da, G3 o'smalarida ko'pincha LCA gistologiyasi ham uchrab turadi. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan o'smalarda DN va MBEN gistologik variantlari uchramaydi. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan kichik tipdagi MB biologiyasi takrorlanuvchi yagona nukleotid variantlari (SNV) kamligi tufayli yetarlicha aniqlanmagan. G3 va G4 o'smalarida takroriy nusxalar sonining anormalliklari mavjud. MYC kuchaytirish G3 o'smalarining o'ziga xos belgisidir, ammo OTX2 kuchaytirilishi ham kuzatilishi mumkin [42]. MYCN amplifikasiya, garchi uni G3 o'smalarining kichik qismida ko'rish mumkin bo'lsa-da, G4 o'smalari uchun ko'proq xosdir [42]. So'nggi chop etilgan nashrlarda MB ning WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan guruhidagi molekulyar quyi tuzilmalari tasvirlangan va bu o'smalarni 4-8 ta qo'shimcha kichik sinflarga ajratgan [9, 42, 60]. Yaqinda o'tkazilgan konsensus tadqiqoti G3 va G4 o'smalari uchun I-VIII [62] deb nomlangan sakkizta kichik sinfni yaratdi. Hozirgi vaqtda ko'pgina klinik laboratoriyalarda mavjud bo'lgan usullar MB guruhlarni ushbu granulyarlik darajasigacha ajrata olmaydi va bu guruhlarga asoslangan xavf tabaqalanishi hali boshlang'ich bosqichida bo'lib turibdi.

Molekulyar tasnif asoslari. Klinik sharoitda MB ning molekulyar tasnifini aniqlash uchun bir necha xil usullar paydo bo'ldi. Usullar barcha molekulyar guruhlarni aniqlash qobiliyatiga bog'liq bo'lgan o'zgaruvchan samaradorlikni ko'rsatadi. Usullar, shuningdek, foydalanish imkoniyati, kapital xarajatlari va osonlik bilan boshqa o'sma turlariga o'tish qobiliyati bilan farqlanadi.

Transkripsiyaga asoslangan molekulyar tasnif. MB ichidagi molekulyar subtiplarning eng erta tavsifi ifoda massivlaridan transkripsiya profillarida klaster tahlili o'tkazilgan katta kogortalardan olingan [10, 31, 43, 68]. Ekspressiya massivlari yordamida transkripsiya profilini yaratish kasallikni tushunishda muhim tadqiqot yutuqlariga olib kelgan bo'lsa-da, klinik laboratoriyalarda keng qo'llanilmayapti. Bu asosan RNKning DNK bilan solishtirganda nisbiy beqarorligi, yangi yoki muzlatilgan materialning transkripsiya profilini yaratish uchun tarixiy bog'liqligiga asoslanadi va bu o'smalarning keng miqyosli omborini yaratishni cheklaydi, transkripsiyaviy profillash platformalarining o'zgaruvchanligi ma'lumotlar to'plami bo'ylab taqqoslashni qiyinlashtiradi. 2012 yilda Northcott va boshqalar 22 genlar to'plamidan foydalangan holda MB molekulyar tasnifi uchun nanostring texnologiyasini qo'lladi [45]. Usul nCounter mashinasida [18] o'lchanadigan subtiplarga xos transkriptlarni olishga tayanadi.

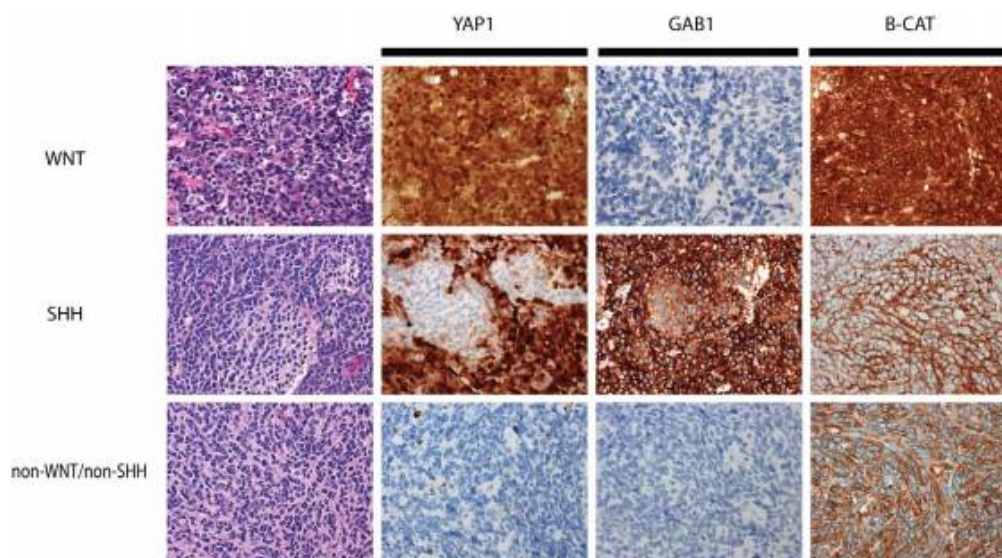
Kirish RNK atigi 100 ng bo'lganligi va tahlilni FFPE materialidan osongina bajarish mumkinligi sababli, u yangi yoki muzlatilgan o'simta materialiga asoslangan usullardan ko'ra klinik laboratoriya ish oqimlariga osonroq tarjima qilinadi. 8-10 yoshdan katta bo'lgan kogortalarni baholashda aniqlikda bir oz pasayish kuzatilmoqda, bu RNKning o'zgaruvchanligi bilan bog'liq, ammo umuman olganda tasniflashning aniqligi juda yuqori. Bundan tashqari, nanostring usulining har bir namuna narxi boshqa usullarga nisbatan qulaydir. Nanostring usulining asosiy cheklovlari shundaki, barcha miya o'smalarini keng qamrovli tasniflash bir xil platforma yordamida amalga oshirilmaydi va medulloblastomalarning gistologik mimikasiga duch kelgan taqdirda u ba'zi noto'g'ri tasniflarga moyil bo'lishi mumkin [2]. Nanostring usuli, shuningdek, faqat bitta ma'lumot usulini, ya'ni tanlangan genlarning ifodasini yaratadi va genom bo'ylab nusxa ko'chirish raqami kabi yordamchi ma'lumotlar ortogonal usullar yordamida olinishi kerak.

Immunogistokimyo asosidagi molekulyar tasnif. 2011 yilda Devid Ellison va uning hamkasblari IHC [13] yordamida MBni molekulyar subtiplash usulini yaratdilar. Asl panelda to'rtta immunosteyn mavjud: Filamin A, YAP1, GAB1 va beta-katenin [13]. O'zining asl dizaynida WNT va SHH molekulyar guruhlardagi o'smalar ikkala Filamin A va YAP1 ifodasini ko'rsatdi, G3 va G4 o'smalarida esa manfiy natija berdi. Filamin A, YAP1 va GAB1 uchun qo'shma immunoreaktivlik SHH molekulyar turiga xos edi, filamin A, YAP1 va yadro beta-kateninning ifodasi esa WNT molekulyar turiga xos (4-rasm) [13]. Zamonaviy amaliyotda filamin A ko'pincha paneldan chiqarib tashlanadi, chunki YAP1 nisbatan mustahkam bo'lib, filamin A subtiplashda ortiqcha rol o'ynaydi. Ba'zi sinovlarda faqat GAB1 va beta-kateninni o'z ichiga olgan ikkita rangli paneldan foydalanishga urinishlar qo'llanilgan; ammo bizning tajribamizga ko'ra, bu qisqartirilgan panelni talqin qilishda qiyinchiliklar mavjud (BAO va Devid Ellisonning shaxsiy kuzatishlari). IHC paneldan foydalanishning qulayligi va nisbatan arzonligi bu usulni MB molekulyar tasnifi uchun barcha usullarning ichida eng keng tarqalgan usulga aylantirdi va hozirda NCT01878617 sinovida molekulyar tabaqalanish uchun foydalanilmoqda. Biroq, IHCga asoslangan tasniflash ba'zi muhim cheklovlarga ega. Birinchidan, IHC usuli immunostaziyalarni to'g'ri sozlashni talab qiladi va noto'g'ri talqin qilishning oldini olish uchun sinchkovlik bilan tekshirish kerak. Ikkinchidan, IHC usuli G3 va G4 o'smalarini ajrata olmaydi. G3 uchun NPR3 va G4 o'smalari uchun KCNA1ni o'z ichiga olgan qo'shimcha panellar haqida xabarlar berilgan bo'lsa-da, ular keng qabul qilinmagan [43]. Uchinchidan, rabdomioblastlar, melanotsitlar va mushak hujayralari uchun YAP1 tabiatan musbat hisoblanadi. Shuning uchun, yana bir diqqatga sazovor narsa - bu og'ir neyronlar differentsiatsiyasi bo'lgan joylarda YAP1 ifodasining yo'qolishidir. YAP1 ifodasining yo'qolishi neyronlarning differentsiatsiyasi uchun zarur ekanligi aniqlandi [17]. Natijada MBEN yoki DN MBdagi farqlanish tugunlari YAP1 uchun odatda manfiy bo'ladi. Ushbu hodisani tanlangan WNT MBda ham kuzatish mumkin, unda neyrositlar differentsiatsiyasining klasterlari ba'zan aniqlanishi mumkin.

Metilatsiyaga asoslangan tasnif. Genom bo'ylab CpG joylarida sitozinning metilatsiyasi epigenetik tartibga solishning muhim usuli hisoblanadi. Promotorlar va kuchaytiruvchi hududlarda o'ziga xos boyitish bilan CpG metilatsiyasi holati gen ekspressiyasi, hujayra spetsifikatsiyasi va differentsiatsiya holatiga nisbatan muhim ta'sir ko'rsatadi. O'smalar o'ziga xos metilatsiya belgisiga ega bo'lib, ular kelib chiqish hujayralari va o'ziga xos haydovchi mutatsiyalarining kombinatsiyasini ifodalaydi va bu belgilardan o'smalarni klinik tasniflash uchun, shu jumladan MB uchun ham foydalanish mumkin [26, 61]. Genom ichidagi metillanish holatini aniqlashning bir qancha usullari mavjud, jumladan massivga asoslangan usullar, butun genom bisulfit sekvensiyasi va metilatsiyaga xos. Hozirgi vaqtda molekulyar tasniflash uchun ishlatiladigan ko'pgina usullar DNKni bisulfit bilan tiklashga tayanadi, bu esa kuchaytirilgandan so'ng metillanish va metillanmagan sitozinning bir asosli rezolyutsiyasiga imkon beradi. Metilatsiya profilini yaratish uchun eng ko'p qabul qilingan platforma Illumina Human Infinium Bead Array (450K va 850K Epic Array) edi [40, 59]. Ushbu massiv platformasi o'simta genomi bo'ylab ma'lum CpG joylarida metillanish holatidan quyi oqim tahlili, shu jumladan

molekulyar tasniflash uchun kirish sifatida foydalanadi. Bu usul bir qancha afzalliklarga ega. Birinchidan, u RNK bilan solishtirganda barqaror makromolekula bo'lgan DNKni kiritadi. Ikkinchidan, usul muzlatilgan yoki FFPE to'qimalarida ham yaxshi natija beradi. Bu

xususiyatlar retrospektiv klinik arxivlar va klinik tadqiqotlar [9, 42, 60, 62] dan MBning juda katta ma'lumotlar to'plamini to'plash imkonini berdi, bu esa alohida molekulyar kichik guruhlar ichida qo'shimcha quyi tuzilmani ochib berdi.



4-rasm. YAP1, GAB1 va beta-katenin panelidan foydalangan holda medulloblastomani molekulyar kichik guruhlash uchun namuna bo'yash tasvirlari.

Metilatsiyaga asoslangan usullar barcha kichik tiplarni, shu jumladan G3 va G4 o'smalarining ko'pchiligini farqlashi mumkin. Bu usul tasniflash modellarini yaratish uchun foydalanilgan va ularning ba'zilari klinik jihatdan amalga oshirilgan [8]. Hozirgi vaqtda klinik metilatsiya profilini taklif qiladigan klinik laboratoriyalar soni kamligicha qolsa-da, ular odatda JSSTning miya o'smalarining ko'pchiligi, shu jumladan MB [8] uchun keng qamrovli ma'lumotnomalar seriyasida tasodifiy "o'rmon" algoritmini qo'llagan. Ushbu modelning keng qamrovli tabiati cheklanganroq tasniflash modellariga nisbatan sezilarli afzalliklarga ega. Chunki u noto'g'ri tashxis qo'yilishiga sabab bo'ladigan kamdan-kam holatlarni aniqlash imkoniyatiga ega. Metilatsiya massivi bo'yicha subtipsiyaning qo'shimcha afzalligi shundaki, genom bo'ylab nusxa ko'chirish raqamlari ma'lumotlarini informatik tarzda ajratib olish mumkin. Bu klinik ahamiyatga ega bo'lgan lokuslardagi MYC, MYCN va GLI2 onkogenlar [26] anormalliklarni aniqlashga qodir.

Qo'shimcha tavsiyalar. MB bo'yicha to'plangan bilimlarimizni birlashtirganimizdan so'ng, so'nggi yillarda nevropatologik baholash va yordam standarti keskin o'zgardi. MB tashxisini qo'yish va gistologik variantni belgilash CLIA sertifikatiga ega laboratoriyada belgilangan usullardan foydalangan holda amalga oshirilishi kerak. Laboratoriyalar barcha molekulyar guruhlarini, shu jumladan G3 va G4 ni transkriptom yoki metilatsiyaga asoslangan platformalar orqali ajrata oladigan usullarni o'z vaqtida yaratish ustida ishlashi kerak. Ko'pgina laboratoriyalarda ushbu usullar bo'yicha kichik guruhlashni amalga oshirish qobiliyati yo'q bo'lsa-da, IHC asosida molekulyar kichik guruhlarini aniqlashga qodir va o'smalarni WNT, SHH yoki WNT bo'lmagan/ SHH bo'lmagan guruhlariga ajrata oladi. Kam sonli markazlarda, molekulyar guruhlash uchun MB immunobog'larini kiritishning amaliy imkoni bo'lmagan yoki validatsiyani amalga oshirish mumkin bo'lmagan hollarda, ikkilamchi konsultatsiya amalga oshirilishi kerak. Yordamchi FISH testi xavflarni stratifikatsiya qilish uchun muhimdir. WNT MB da monosomiya 6 uchun FISH yoki CTTNB1ni ketma-ketlik bilan baholash muhim tasdiqlovchi vositalardir. Vaholanki TP53 anormalliklarni WNT MBda ko'rish mumkin. Germline testi SHH guruhiga kiruvchi barcha o'smalarda, ayniqsa, chaqaloq populyatsiyasida ko'rib chiqilishi kerak. WNT MB uchun germline testi muhim ahamiyatga ega. Gistologik tasnif, genetik ta'riflar bilan bog'liq barcha tegishli topilmalar va genomik anomaliyalar Haarlem konsensus konferensiyasi tomonidan taklif

qilingan standartlarga muvofiq, to'qimalarga asoslangan barcha ma'lumotlarni o'z ichiga olgan integratsiyalashgan hisobotga birlashtirilishi kerak [35].

Xulosalar. Xalqaro hamkorlik MBning biologiyasi va molekulyar asoslarini chuqur tushunishga va tahlil qilishga imkoniyat yaratdi. Ushbu topilmalar MBni zamonaviy o'smalarni tasniflash uchun prototipga aylantirdi. Sohaga oid rivojlanish shunda-ki, molekulyar testlarni kelib chiquvchi xavfga moslashtirgan holda maqsadli klinik sinovlarga integratsiya qilish, bemorning hayotini uzaytirish va molekulyar guruhlariga tegishli terapiya turlarini tanlash orqali uzoq muddatli davolanishni talab qiladigan kasalliklarni kamaytirish imkonini beradi.

Maqolada qo'llanilgan qisqartmalar va glossariy

MB – Medulloblastoma
 SHH (Sonic hedgehog) – “Tipratkansimon” faollashuviga ega medulloblastoma
 WNT (Wings/Integreded) – Qanotsiz faollashuvga ega medulloblastoma
 DN (Desmoplastic nodular) – Desmoplastik tugunli medulloblastoma
 MBEN (Medulloblastoma with extensive nodularity) – Keng tugunli medulloblastoma
 LCA (Large cell/anaplastic) – Yirik hujayrali/anaplastik medulloblastoma
 CMB – klassik medulloblastoma
 G3 (Group 3) – 3-guruh
 G4 (Group 4) – 4-guruh
 JSST – Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti
 NOS (Not otherwise specified) – boshqacha belgilanmagan medulloblastoma
 ATRT (Atypical teratoid rhabdoid tumor) – Atipik teratoid rhabdoid o'sma
 EWS - Yuving sarkomasi
 IHC – Immunogistokimyo
 POG - Pediatrik onkologiya guruhi
 OS (Overall survival) – Yashab qolishning umumiy ko'rsatkichi
 GNB – Ganglioneuroblastoma
 CNS (Central nervous system) – Markaziy nerv tizimi
 DNK – Dezoksiribonuklein kislotasi
 RNK – Ribonuklein kislotasi

MAGIC (Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium) – Medulloblastoma ilg'or genomika xalqaro konsorsiumi
SNV (Single nucleotide variants) – Yagona nukleotid variantlar
MYC – Miyelositomatoz

Иктибослар / Сноски / References

1. Andrey K, Felix S, Olga Z, Andrey G, Damian S, Daniel S et al (2019) DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas. *Neuro-Oncology* 21:214–221.
2. Andrey K, Lukas C, Northcott PA, Tanvi S, Marina R, Jones DTW et al (2017) DNA-methylation profiling discloses significant advantages over NanoString method for molecular classification of medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 134:965–967.
3. Arceci RJ (2010) Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification. *Yearb Oncol* 28:203–204.
4. Bailey P (1925) Medulloblastoma cerebelli. *Arch Neurol Psychiatry* 14:192–224.
5. Bailey P, Cushing H (1926) A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Lippincott: Philadelphia.
6. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J et al (1995) Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International society of paediatric oncology (SIOP) and the (German) society of paediatric oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 25:166–178.
7. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK et al (2000) “Large cell/anaplastic” medulloblastomas: a pediatric oncology group study. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:857–865.
8. Capper D, Jones DT, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D et al (2018) DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555:469–474.
9. Cavalli FM, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJ, Luu B et al (2017) Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 31:737–754.e6.
10. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H et al (2011) Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29:1424–1430.
11. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, Langdon JA, Gilbertson RJ, Straughton D, Ellison DW (2006) Wnt/ Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 5:2666–2670.
12. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS et al (2002) Histopathologic grading of medulloblastomas. *Cancer* 94:552–560.
13. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Nicholson SL, Fraga C, Neale G et al (2011) Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 121:381–396.
14. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL et al (2011) Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 29:1400–1407.
15. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT (1984) Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study. *J Neurosurg* 61:657–664.
16. Ferguson S, Lesniak MS (2005) Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus* 18:1–6.
17. Fernandez LA, Northcott PA, Dalton J, Fraga C, Ellison D, Angers S et al (2009) YAP1 is amplified and upregulated in hedgehog-associated medulloblastomas and mediates Sonic hedgehog-driven neural precursor proliferation. *Genes Dev* 23:2729–2741.
18. Geiss GK, Bumgarner RE, Birditt B, Dahl T, Dowidar N, Dunaway Det al (2008) Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat Biotechnol* 26:317–325.
19. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R et al (1999) Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg* 91:971–977.
20. Giangaspero F, Rigobello L, Badiali M, Loda M, Andreini L, Basso G et al (1992) Large-cell medulloblastomas. *Am J Surg Pathol* 16:687–693.
21. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, Gessi M, Kleihues P, Ohgaki H (2006) Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol* 112:5–12.
22. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Currie DS, Eden C et al (2010) Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 468:1095–1099.
23. Gilbertson Richard J, Ellison David W (2008) The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu Rev Pathol* 3:341–365.
24. Goschzik T, Schwalbe EC, Hicks D, Smith A, zur Muehlen A, Figarella-Branger D et al (2018) Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. *Lancet Oncol* 19:1602–1616.
25. Helton KJ, Fouladi M, Boop FA, Perry A, Dalton J, Kun L, Fuller C (2004) Medulloblastoma: a radiographic and clinicopathologic analysis of six cases and review of the literature. *Cancer* 101:1445–1454.
26. Hovestadt V, Remke M, Kool M, Pietsch T, Northcott PA, Fischer R et al (2013) Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol* 125:913–916.
27. Jones DT, Jäger N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M et al (2012) Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 488:100–105.
28. King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR et al (2017) Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro Oncol* 19:689–698.
29. Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V et al (2014) Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell* 25:393–405.
30. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA et al (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 123:473–484.
31. Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Lakeman A, van Sluis P et al (2008) Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS ONE* 3:e3088.
32. Korshunov A, Ryzhova M, Jones DTW, Northcott PA, van Sluis P, Volckmann R et al (2012) LIN28A immunoreactivity is a potent diagnostic marker of embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). *Acta Neuropathol* 124:875–881.

33. Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, Kaufman BA, Park TS, Levy BK, Perry A (2001) Large cell/anaplastic medulloblastomas and medulloblastomas: clinicopathological and genetic features. *J Neurosurg* 95:82–88.
34. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A et al (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109.
35. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A et al (2014) International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24:429–435.
36. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820.
37. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson AD J, Clifford SC, Ellison DW (2003) Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood nondesmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:627–632.
38. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE et al (2007) Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas—defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol* 17:151–164.
39. Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS (2010) Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 20:58–66.
40. Moran S, Arribas C, Esteller M (2016) Validation of a DNA methylation microarray for 850,000 CpG sites of the human genome enriched in enhancer sequences. *Epigenomics* 8:389–399.
41. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P et al (2005) Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol* 23:5511–5519.
42. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T et al (2017) The wholegenome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 547:311–317.
43. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S et al (2011) Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 29:1408–1414.
44. Northcott PA, Lee C, Zichner T, Stütz AM, Erkek S, Kawachi D et al (2014) Enhancer hijacking activates GFI1 family oncogenes in medulloblastoma. *Nature* 511:428–434.
45. Northcott PA, Shih DJH, Remke M, Cho YJ, Kool M, Hawkins C et al (2012) Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 123:615–626.
46. Olivier TW, Bass JK, Ashford JM, Beaulieu R, Scott SM, Schreiber JE et al (2019) Cognitive implications of ototoxicity in pediatric patients with embryonal brain tumors. *J Clin Oncol* 37:1566–1575.
47. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2018) CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *NeuroOncology* 20(suppl_4):iv1–iv86.
48. Patay Z, DeSain LA, Hwang SN, Coan A, Li Y, Ellison DW (2015) MR imaging characteristics of wingless-type– subgroup pediatric medulloblastoma. *Am J Neuroradiol* 36:2386–2393.
49. Phoenix TN, Patmore DM, Boop S, Boulos N, Jacus MO, Patel YT et al (2016) Medulloblastoma genotype dictates blood brain barrier phenotype. *Cancer Cell* 29:508–522.
50. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M (2016) Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 131:821–831.
51. Rausch T, Jones DTW, Zapatka M, Stütz AM, Zichner T, Weischenfeldt J et al (2012) Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 148:59–71.
52. Remke M, Hielscher T, Korshunov A, Northcott PA, Bender S, Kool M et al (2011) FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol* 29:3852–3861.
53. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, Witt H, Ryzhova M, Wittmann A et al (2011) Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol* 29:2717–2723.
54. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN (1991) Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 50:134–144.
55. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, Lu C, Chen X, Ding L et al (2012) Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 488:43–48.
56. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, Billups CA, Waszak SM, Smith KS et al (2018) Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:768–784.
57. Rubinstein LJ, Northfield DWC (1964) The medulloblastoma and the so-called “arachnoidal cerebellar sarcoma”. *Brain* 87:379–412.
58. Salloum R, Chen Y, Yasui Y, Packer R, Leisenring W, Wells E et al (2019) Late morbidity and mortality among medulloblastoma survivors diagnosed across three decades: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 37:731–740.
59. Sandoval J, Heyn H, Moran S, Serra-Musach J, Pujana MA, Bibikova M, Esteller M (2011) Validation of a DNA methylation microarray for 450,000 CpG sites in the human genome. *Epigenetics* 6:692–702.
60. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, Crosier S, Smith AJ, Hicks D et al (2017) Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 18:958–971.
61. Schwalbe EC, Williamson D, Lindsey JC, Hamilton D, Ryan SL, Megahed H et al (2013) DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust subclassification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies. *Acta Neuropathol* 125:359–371.
62. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, Sill M, Hovestadt V, Mynarek M et al (2019) Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international metaanalysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol* 138:309–326.
63. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M et al (2014) Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol* 32:886–896.
64. Stefanits H, Ebetsberger-Dachs G, Weis S, Haberler C (2014) Medulloblastoma with multi-lineage differentiation including myogenic and melanotic elements: a case report with molecular data. *Clin Neuropathol* 33:122–127.
65. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DT, Capper D et al (2016) New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 164:1060–1072.
66. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J et al (2003) Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children’s Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21:1581–1591.
67. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC et al (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123:465–472.

68. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, Dalton J, Finkelstein D, Lau CC et al (2006) Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 24:1924–1931.
69. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJ, Martin DC et al (2013) Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 31:2927–2935.

Keywords: classification, diagnostics, histology, medulloblastoma, SHH, WNT

Medulloblastoma (MB) bolalarda uchrovchi eng keng tarqalgan xavfli o'sma bo'lib [47], barcha intrakranial o'smalarning chorak qismini va kalla orqa chuqurchasi o'smalarining taxminan yarmini [15] tashkil qiladi. MB o'rtacha 9 yoshgacha ko'p uchraydi va 3 yoshdan 7 yoshgacha bo'lgan bolalar eng ko'p kasallanadi [54]. Biroq, ikkinchi cho'qqi kattalarda, taxminan 25% hollarda kuzatiladi [39]. MB uchun 5 yillik umumiy yashab qolish taxminan 75% ni tashkil qiladi, ammo uzoq muddatli terapiya bilan bog'liq bo'lgan MB oqibati hali ham muhimligicha qolmoqda [28, 41, 46, 58]. MB birinchi marta 1925-yilda tasvirlangan bo'lib, bolalar miyachasida paydo bo'ladigan gliomaning g'ayrioddiy turi hisoblanadi [4]. MB Beyli va Kushing tomonidan kiritilgan asl gistogenetik tasniflash sxemasiga keltirilgan bo'lib, unda o'sma rivojlanayotgan miyachadagi hujayra turlariga morfologik o'xshashlik asos qilib olingan [5]. Boshlang'ich embrional o'sma to'rtinchi qorinchaning endodermal qoplami atrofida paydo bo'lgan "medulloblast" deb nomlangan differentsiatsiyalanmagan hujayra turidan kelib chiqqan deb hisoblangan [16]. Rivojlanishning kelib chiqishi asl konsepsiyadan [22, 23] murakkabroq ekanligi isbotlangan bo'lsa-da, diagnostika ob'ekti 95 yil davomida miya o'smasi tasnifini qayta ko'rib chiqilishi davom ettirildi. Zamonaviy tasnifda, MB bir nechta subtiplarga ega geterogen o'smani ifodalaydi. MBlar ilk embrion fenotipiga ega bo'lib, ular neyronal antigen ifodasi ustun bo'lgan malignizatsiyalanuvchi o'sma hujayralaridan tashkil topgan. Yorug'lik mikroskopiyasi ostidagi stereotipik gistologik tasvirlar gistologik tasnif sxemalarining asosini tashkil etadi. Biroq, MB biologiyasi va genomikasi haqidagi tushunchamizdagi yutuqlar MB ning patologik diagnostikasi va tasnifida sezilarli o'zgarishlarga olib keldi va uni zamonaviy kliniko-patologik diagnostika uchun prototipga aylantirdi. Ushbu sharhda gistologiya, patologik diagnostika va MB tasnifiga

alohida e'tibor qaratiladi, hozirgi neyropatologik amaliyotga urg'u beriladi.

MBning JSST tomonidan taklif etilgan tasnifi. 2007-yildagi JSSTning nashri birinchi marta markaziy asab tizimi o'smalarining tasnifi MB ning gistologik variantlari o'zgaruvchan klinik xavfga ega ekanligini tan oldi [34]. 2016-yilgi yangilanishda asab tizimi o'smalarini tasniflash va tasniflash bo'yicha Haarlem ko'rsatmalariga muvofiq morfologik va genomik ma'lumotlarni birlashtirgan qatlamli yondashuv qo'llaniladi [35]. Shunday qilib, tashxisning aniqligi patologoanatom tomonidan mavjud bo'lgan to'qimalarga asoslangan ma'lumotlarning integratsiyasiga bog'liqligi ta'kidlandi (1-jadvalga qarang). Eng yangi tasniflash sxemasi MBni ikkita alohida umumiy belgilarga ajratadi, gistologik jihatdan aniqlangan MB va genetik jihatdan aniqlangan MB [36]. Gistologik jihatdan MBni klassik, desmoplastik tugunli (DN), keng tugunli MB (MBEN) va yirik hujayrali/anaplastik (LCA) kabi variantlarga ajratish mumkin. Muhim kliniko-patologik o'zaro bog'liqliklarga ko'ra, chaqaloq populyatsiyasidagi DN o'smalarining maxsus guruhi keng tugunli MB (MBEN) bilan belgilanadi [19, 36]. O'simtaning molekulyar guruhini hisobga olgan holda MB uchun ikkinchi umumiy toifalash qo'llaniladi. Medulloblastoma, genetik jihatdan aniqlangan WNT-faollashtirilgan, SHH-faollashtirilgan va TP53-mutant, SHH-faollashtirilgan va TP53-yovvoyi tur, WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan guruhlarga bo'linadi. Oxirgi guruhi agar ikkalasini farqlash imkoniyati mavjud bo'lsa, vaqtincha kichik sinflarga bo'lish mumkin, ya'ni, 3-guruh (G3) va 4-guruh (G4). Ko'rib chiqish uchun mavjud bo'lgan material yetarli bo'lmagan yoki mavjud bo'lgan testlar o'simtanini genetik yoki gistologik jihatdan aniqlangan toifalardan biriga tasniflashga to'sqinlik qiladigan kamdan-kam hollarda MB, NOS toifasi belgilanadi (1-jadval).

1-jadval

**Medulloblastomalarning JSST tomonidan taklif etilgan tasnifi
Markaziy asab tizimi o'smalari tasnifi (2016-yil)**

I. Genetik jihatdan aniqlangan
1. WNT-faollashtirilgan
2. SHH-faollashtirilgan va TP53-mutant
3. SHH-faollashtirilgan va TP53-yovvoyi tur
4. WNT bo'lmagan/SHH bo'lmagan
a) 3-guruh (G3)
b) 4-guruh (G4)
II. Gistologik jihatdan aniqlangan
1. klassik
2. desmoplastik tugunli (DN)
3. keng tugunli MB (MBEN)
4. yirik hujayrali/anaplastik (LCA)
III. Medulloblastoma, NOS

Gistologik tasnif (JSST). MB tashxisini miyacha, miyacha oyoqchalari yoki to'rtinchi qorinchadagi har qanday embrional o'sma kontekstida ko'rib chiqish kerak. Bu sohada kamdan-kam hollarda kichik hujayrali morfologiyaga ega bo'lgan boshqa xavfli o'smalar, jumladan atipik teratoid/rabdoid o'sma (ATRT), kichik hujayrali glioblastoma, Ewing sarkomasi (EWS) yoki yuqori darajadagi xavfli neyroepitelial o'sma kabitlar uchraydi [65]. Ular odatda nozik gistologik topilmalar yoki immunogistokimyoy (IHC), nasl belgilari yoki ob'ektga xos bo'yoqlar yordamida ro'yxatdan chiqarib tashlanishi mumkin. Masalan, rabdoid hujayralarning mavjudligi patologoanatomni ATRT ehtimoli haqida ogohlantirishi kerak. Ushbu o'ziga xos gistologik xususiyatlar bo'lmasa, unda IHC yordamida to'g'ri tasniflashda mumkin bo'ladi. Kamdan-kam hollarda ATRT dan tashqari, MB ga xos sinaptofizin yoki NeuN kabi neyron belgilarini ifoda eta olmaydi. ATRTlar odatda poliimmunofenotipni (boshqa antigenler orasida EMA, silliq mushak aktini va GFAPni birgalikda ifodalovchi) namoyon qiladi va INI1 va Brg1 yo'qolishini ko'rsatadi [32]. Kichik hujayrali glioblastomani MB dan ajratish qiyin bo'lishi mumkin, ammo unda neyronal antigen ekspressiyasining yo'qligi bilan bir qatorda, GFAP,

Olig2 yoki SOX10 ning keng tarqalgan ifodasi astrositoma tashxisini ifodalaydi. Olig2 yoki SOX10 ifodasi MB o'simta hujayralarining kichik to'plamida uchrashi mumkin bo'lsa-da, odatda bu ozchilik populyatsiya uchungina xosdir. Va nihoyat, EWS kamdan-kam uchraydi, lekin ko'p hollarda EWSR1 FISH yoki BCOR immunogistokimyosi yordamida MB dan farqlanishi mumkin.

Klassik variant. Klassik variant MBlar klinik amaliyotda eng ko'p uchraydigan MB bo'lib [36], MBlarning 72% ni tashkil qiladi. Klassik variant MB lar nisbatan yumaloq yadrolari, hujayra hajmining kichikligi (qizil qon tanachalarining hajmidan 4 baravar kam) va tez-tez mitotik faollik yoki mitoz bo'linishning yo'qligi (1A-D rasmlar) bilan tavsiflanadi. Gomer Rayt rozetlari klassik MBda tez-tez uchraydi (1B-rasm). Klassik o'smalarda ichki desmoplaziya kamdan-kam uchraydi va desmoplaziya paydo bo'lganda, u odatda o'sma tomonidan leptomeningsning ishtiroki bilanlangina amalga oshadi. Xuddi shunday, differentsiatsiyalashgan tugunlari kamdan-kam uchraydi va ular mavjud bo'lganda ham retikulini bilan bo'yash orqali aniqlangan perisellulyar kollagen tomonidan belgilanmaydi.