

На правах рукописи

НЕЧАЕВА  
АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ И  
ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ,  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор  
Улитин Алексей Юрьевич

доктор медицинских наук  
Мацко Марина Витальевна

Официальные оппоненты: Мартынов Борис Владимирович  
доктор медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Росторгуев Эдуард Евгеньевич  
доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБ) и ганглионейробластома (ГНБ) являются редкими и малоизученными эмбриональными опухолями ЦНС, которые характеризуется агрессивным биологическим поведением (Louis D.N., 2016, 2021). Заболеваемость НБ и ГНБ ЦНС у взрослых пациентов достоверно неизвестна. Однако у детей, по данным Центрального регистра опухолей головного мозга США (CBTRUS), с 2015 по 2019 гг. 9,2% всех первичных новообразований головного мозга приходились на эмбриональные опухоли ЦНС, а заболеваемость НБ и ГНБ ЦНС составила 0,15 случаев на 100 000 в год (Ostrom Q.T., 2022).

Помимо недостаточности информации касательно эпидемиологических данных номенклатура эмбриональных опухолей ЦНС претерпела значительные изменения в 2021 году. Так ГНБ не стала выделяться как самостоятельная таксономическая единица, а вошла в рубрику «нейробластома с активацией гена FOXR2» (Louis D.N., 2021). При этом с момента публикации 4-й редакции Классификаций опухолей ЦНС ВОЗ в медицинской литературе не было представлено данных, которые бы доказывали однородность молекулярно-генетических характеристик и, что еще важнее, клинического прогноза для НБ и ГНБ. Все еще недостаточно изучены клинические, нейровизуализационные, а также молекулярно-генетические характеристики НБ и ГНБ ЦНС, которые могут выступать в качестве диагностических, предиктивных и прогностических критериев заболевания.

В настоящее время общепринятых стандартов адъювантной терапии для взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ нет. В январе 2023 г. Национальная онкологическая сеть США опубликовала клинические рекомендации по лечению опухолей ЦНС (Central Nervous System Cancers Guidelines Version 2023), однако в разделе, посвященном эмбриональным опухолям, приведены протоколы лечения только для медуллобластом у взрослых пациентов без акцента на специфику терапии для больных НБ и ГНБ (Nabors B., 2023). Отечественные рекомендации по терапии первичных опухолей головного мозга (RUSCO),

опубликованные в 2023 г., описывают возможные схемы химиотерапии у пациентов с НБ и ГНБ ЦНС, однако оставляют открытым вопрос дифференцированного подхода к выбору лучевой терапии (Улитин А.Ю., 2023). Между тем, именно такой подход смог бы обеспечить высокую продолжительность жизни пациентов при сохранении ее качества. Остается открытым вопрос влияния степени хирургической резекции на выживаемость взрослых пациентов с данными типами эмбриональных опухолей ЦНС.

Все вышеприведенные факты обуславливают высокую степень актуальности темы настоящего диссертационного исследования.

#### Степень разработанности темы

Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы – очень редкая патология у больных старше 18 лет. В настоящее время в мировой литературе известны лишь две публикации, в которых приводится оценка результатов лечения и продолжительности жизни пациентов с данными опухолями; при этом подавляющее большинство пациентов в выборках – дети (Bennett J.J., 1984; Lu X., 2020). Важной особенностью указанных работ является тот факт, что максимальная продолжительность жизни включенных в исследование пациентов достигала 10 лет, несмотря на злокачественный характер опухоли. Однако при этом роль молекулярно-генетических характеристик опухолей и подходов к адьювантной терапии в прогнозе заболевания не изучалась.

Описание супратенториальных НБ и ГНБ у взрослых пациентов представлено в литературе преимущественно отдельными клиническими наблюдениями (Nishihara H., 2008; Schipper M.H., 2012; Akin M., 2014; Yao P., 2017; Loued L., 2021; Amor R.V., 2022; Huynh B.Q., 2023). В последние годы выросло количество публикаций, посвященных изучению молекулярно-генетического профиля эмбриональных опухолей ЦНС, но при этом возраст пациентов в исследованиях, как правило, не превышает 22 лет (Schwalbe E.C., 2013; Sturm D., 2016; Hwang E. I., 2018; Korshunov A., 2021). В данных работах продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС, которые ранее относились к группе примитивных нейроэктодермальных опухолей. Обозначен

диагностический молекулярно-генетический критерий для НБ ЦНС – активация гена FOXR2. Вышеперечисленные исследования нашли отражение в 5-й редакции Классификации опухолей ЦНС, опубликованной ВОЗ в 2021 г. (Louis D.N., 2021).

Отсутствие данных о выживаемости взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ, факторах риска возникновения рецидива опухоли и общепринятых терапевтических стандартов обуславливает клинический интерес в данной группе заболеваний.

#### Цель исследования

Улучшение результатов лечения взрослых пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой супратенториальной локализации с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик.

#### Задачи исследования

1. Уточнить особенности клинической картины и нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом супратенториальной локализации у взрослых пациентов.
2. Определить уровни экспрессии мРНК генов: ERCC1, MGMT, TP53, PDGFR- $\alpha$ , VEGF, C-kit,  $\beta$ -tubulin III для уточнения молекулярно-генетического профиля опухолей и их прогностического значения.
3. Оценить влияние локализации опухоли и степени хирургической резекции на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой супратенториальной локализации.
4. Определить роль лучевой терапии и химиотерапии 1-й линии в увеличении продолжительности жизни больных с нейробластомой и ганглио-нейробластомой.

#### Научная новизна

Впервые на значительном объеме данных определены статистически значимые уровни экспрессии мРНК генов ERCC1, MGMT, TP53, PDGFR- $\alpha$ , VEGF, C-kit,  $\beta$ -tubulin III в нейробластомах и ганглионейробластомах супратенториальной локализации с оценкой их влияния на безрецидивную и общую выживаемость.

Выявлены основные факторы, влияющие на продолжительность жизни больных с нейробластомами и ганглионейробластомами: локализация опухоли и распространенность церебрального поражения, степень хирургической резекции, уровень экспрессии генов VEGF, C-kit, ERCC1 ( $p=0,054$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,038$  соответственно).

Впервые доказано, что наличие в опухоли ганглионарных клеток достоверно ухудшает прогноз заболевания у взрослых пациентов ( $p=0,00045$ ).

#### Теоретическая и практическая значимость

Изучение результатов обследований и методов лечения пациентов, разделенных на группы, согласно морфологическому типу опухоли, позволило доказать, что у пациентов с ганглионейробластомой прогноз заболевания хуже, чем у больных с нейробластомой ( $p=0,00045$ ).

В результате исследования определена корреляция между объемом резекции опухоли и продолжительностью жизни больных как с нейробластомой, так и с ганглионейробластомой ( $p=0,042$  и  $p=0,017$  соответственно).

Показано, что проведение краниоспинального облучения у пациентов с ганглионейробластомой увеличивало медиану безрецидивной выживаемости на 6,4 месяца, а общую выживаемость – на 6,1 месяц. У пациентов с нейробластомой выполнение краниоспинального облучения не увеличивало продолжительность жизни, для этих больных облучение ложа удаленной опухоли было оптимальной тактикой лучевого лечения.

Проведение химиотерапии темозоломидом в первой линии увеличивает длительность как безрецидивной, так и общей выживаемости у пациентов с ганглионейробластомой ( $p=0,026$  и  $p=0,025$  соответственно). Учитывая высокий уровень экспрессии мРНК гена VEGF, химиотерапия темозоломидом может быть дополнена препаратом бевацизумаб.

#### Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное исследование, которое включило анализ 15 пациентов с диагнозом нейробластома и 16 пациентов с диагнозом ганглионейробластома, которым была проведена операция в период с

2010 по 2022 год. Все пациенты были в возрасте от 18 лет и старше и имели супратенториальную локализацию опухолей. Основными аспектами исследования являлись анализ клинических проявлений заболевания, результатов нейровизуализационных исследований, морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухолей, а также оценка результатов хирургического и адьювантного лечения пациентов.

#### Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ганглионейробластомой прогноз заболевания хуже, чем у пациентов с нейробластомой в связи с более высоким риском возникновения рецидива опухоли (HR=2,67; 95% CI 1,10–6,47, p=0,022) и летального исхода (HR=8,88; 95% CI 1,99–39,5, p=0,00045).

2. Ганглионейробластомы отличаются от нейробластом выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом (p<0,001), большим количеством митозов (p=0,029), высоким уровнем экспрессии мРНК гена VEGF (p=0,008).

3. Экспрессия гена VEGF ( $\Delta C_t < -1$ ) является значимым фактором, определяющим длительность безрецидивного периода и общую продолжительность жизни у пациентов с ганглионейробластомой (p= p=0,034 и p=0,014 соответственно).

4. Радикальность оперативного лечения влияет на длительность безрецидивной и общей выживаемости у больных с ганглионейробластомой (p=0,014 и p=0,017 соответственно), а у пациентов с нейробластомой – на длительность общей выживаемости (p=0,042).

#### Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием репрезентативной когорты пациентов, методов исследования, отвечающих современным требованиям диагностики опухолей головного мозга, выбором соответствующих методов статистического анализа данных, позволяющих установить взаимосвязи и закономерности изучаемых параметров.

Результаты диссертационного исследования были доложены на зарубежных (22-м Конгресс Европейской ассоциации нейрохирургов 2022, Белград, Сербия) и

отечественных научно-практических конференциях (XXIV Международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», 2021, СПб; VI Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего – наука молодых», 2021, Москва; Алмазовский молодежный медицинский форум, 2022 и 2024, СПб; VI Конгресс «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное», 2022, СПб; Всероссийский нейрохирургический форум, 2022–2023, Москва; XX, XXI и XXII, XXIII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», 2021–2024, СПб.

#### Личный вклад автора в исследование

Автор данного исследования самостоятельно определила цель и задачи исследования, предварительно проанализировав основные научные публикации в медицинской литературе по данной теме. Автором проведен сбор необходимых материалов, которые были подвергнуты последующему статистическому анализу. Автор лично принимала участие в курации больных, осуществляла хирургическое лечение, наблюдение за пациентами и оценку результатов лечения. На основании полученных данных автор сформулировала положения, выносимые на защиту, а также сделала выводы и предложила практические рекомендации. Весь проведенный исследовательский процесс, написание текста диссертации и автореферата осуществлен автором самостоятельно.

#### Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику 4-го нейрохирургического отделения РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Городская Мариинская больница», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Городская больница № 26», материалы данной диссертации включены в научную работу Научно-исследовательской лаборатории Нейроонкологии РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова».



### Публикации

По теме диссертационной исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства высшего образования и науки РФ.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав с литературным обзором, описанием используемых материалов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, резюме, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы и приложения. Цитируемая литература включает 169 источников, из них 23 отечественных и 146 иностранных. В диссертации содержится 27 таблиц и 48 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика материалов и методов исследования

Работа основана на ретроспективном и проспективном когортном анализе клинических характеристик, инструментального, гистологического и молекулярно-генетического исследований, а также результатов лечения 31 взрослого пациента с нейробластомой (n=15) и ганглионейробластомой (n=16) супратенториальной локализации. Больные были прооперированы в период с 2010 по 2022 годы в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ). Средний возраст пациентов составил  $36,0 \pm 17,7$  лет в группе НБ и  $38,8 \pm 11,8$  лет у пациентов с ГНБ. Как в группе пациентов с НБ, так и с ГНБ отмечалось значимое преобладание мужчин: 11 (73,3%) и 10 (62,5%) соответственно.

У всех пациентов перед операцией проводился стандартный неврологический осмотр с выявлением общемозговой и очаговой неврологической симптома-тики, а также оценка функционального статуса по шкале Карновского. До оперативного вмешательства во всех случаях выполнялась МРТ головного

мозга с контрастным усилением с определением локализации, объема опухолевого поражения, интенсивности накопления контраста и выраженности перифокального отека. Всем больным выполнено хирургическое вмешательство с определением степени резекции опухоли по данным МРТ головного мозга через 72 часа после операции (в % от изначального объема новообразования согласно критериям, D. R. MacDonald и соавт., 1990): близко к тотальному – удаление опухоли в объеме 95% и более от первоначального; субтотальная – 80–94%; частичное удаление – 79–50%; открытая биопсия – объем резекции менее 50%. По объему выполненного хирургического вмешательства группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Верификация гистологического диагноза осуществлялась в соответствии с Классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) с оценкой пролиферации сосудов / эндотелия, клеточного и ядерного полиморфизма, наличия митозов / некрозов и проведением иммуногистохимического окрашивания антителами Syn, GFAP, NSE, CD99, MIB-1 (Ki67). Молекулярно-генетическое исследование с помощью ПЦР в режиме реального времени проводилось с использованием биопсийного опухолевого материала, полученного при первом оперативном вмешательстве, в котором определялась экспрессия мРНК генов VEGF, TP53,  $\beta$ -тубулин III класса, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC1. Экспрессия каждого гена распределялась на три уровня (низкий, средний, высокий) по пороговому значению  $\Delta Ct$ .

После оперативного вмешательства и верификации диагноза пациенты проходили дополнительное противоопухолевое лечение. В каждой группе 15 пациентов получили лучевую терапию. В дальнейшем 14 пациентов из группы НБ и 11 больных из группы ГНБ проходили химиотерапевтическое лечение. В процессе противоопухолевого лечения пациентам выполнялась МРТ головного мозга с контрастным усилением, на основании результатов которой оценивался ответ опухоли на терапию, согласно критериям RANO: полный ответ, частичный, стабилизация, прогрессирование (van den Bent M.J., 2011; Wen P.Y., 2017). Средний период наблюдения за пациентами составил 39 мес ( $\pm 34,5$  мес). Глубина катамнеза составила от 2 до 12 лет. Проводилась оценка длительностей безрецидивного

периода и общей продолжительности жизни в неделях и месяцах от момента хирургического лечения до наступления рецидива или смерти соответственно.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 13.6.0. («StatSoft», USA) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для выявления различий в длительности медиан БРВ и ОВ в двух группах применялся log-rank test (Kaplan E. L., 1958). Для визуальной демонстрации продолжительности жизни и безрецидивного периода были построены ступенчатые кривые Каплана-Майера. Критерий статистической достоверности получаемых выводов установлен как  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В результате исследования были выявлены достоверные различия в клиническом дебюте заболевания в исследуемых группах: у пациентов с ганглионейробластомой дебют заболевания достоверно связан с эпилептическими приступами ( $p=0,048$ ), а у пациентов с нейробластомой – с очаговой симптоматикой ( $p=0,008$ ) (Рисунок 1).

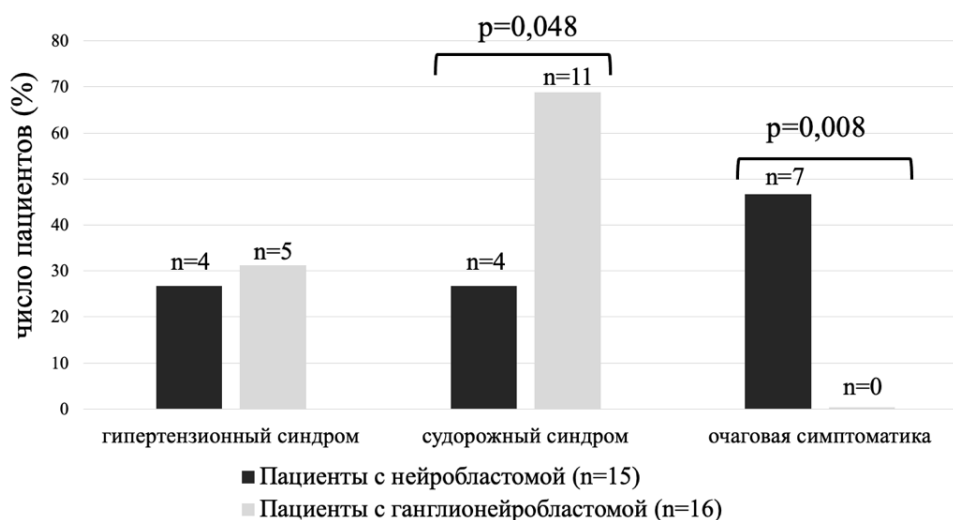


Рисунок 1 – Клинические проявления в дебюте заболевания

При оценке неврологического статуса и функционального статуса по шкале Карновского межгрупповых различий в исследуемых группах выявлено не было. Средний % по шкале Карновского в группе НБ составил 80 %, а в группе ГНБ – 75 %.

Результаты нейровизуализационных исследований показали, что в 58,1% от всех наблюдений (n=18) опухоль располагалась в пределах одной доли головного мозга, а в 12,9% (n=4) наблюдалось многоочаговое поражение головного мозга (Рисунок 2). При этом все 4 случая с многоочаговым поражением относились к ГНБ (p=0,038). В группе ГНБ ни у одного пациента опухоль не располагалась в базальных ганглиях без вовлечения соседних долей мозга. В группе НБ в четырех (26,7%) наблюдениях опухоль поражала только глубокие отделы мозга (p=0,027).

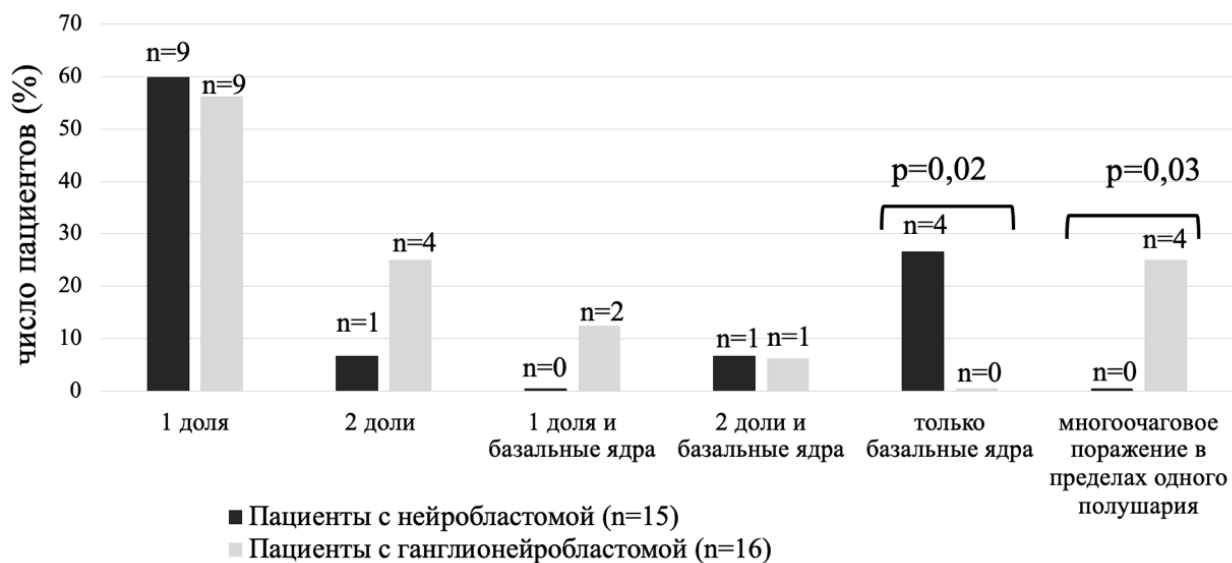


Рисунок 2 – Локализация и объем опухолевого поражения

Нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом не различались и имели сходные тенденции (p>0,05). Несмотря на то, данные опухоли относятся к новообразованиям grade 4, интенсивное накопление контрастного вещества по данным МРТ головного мозга наблюдалось только в 26,7% НБ и в 25% ГНБ, выраженный перифокальный отек зафиксирован в 20% и в 25% случаев соответственно. А у 25,8% (8/31) опухолей накопление контраста не отмечалось, имитируя картину доброкачественного новообразования.

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство с различной степенью резекции опухоли (Рисунок 3).

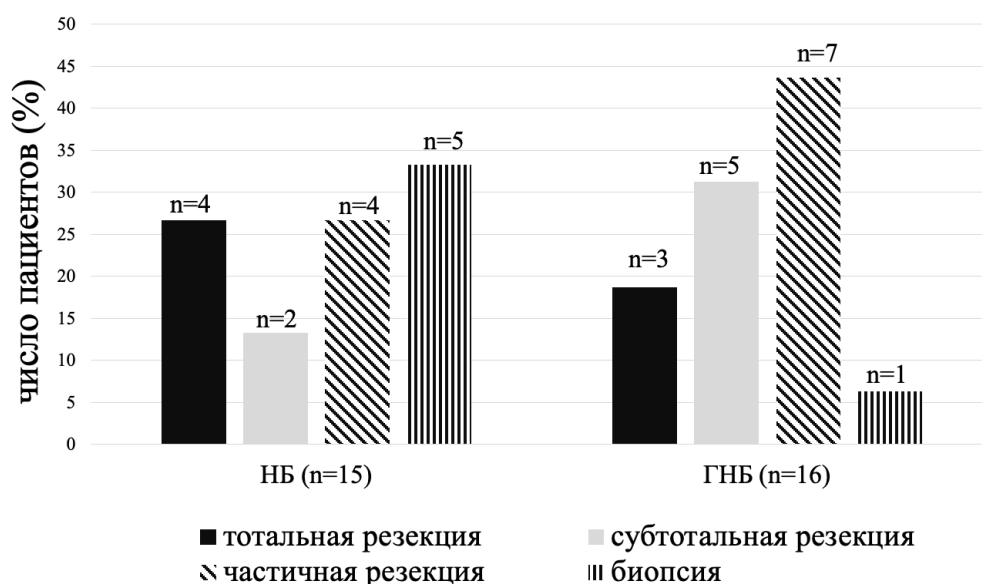


Рисунок 3 – Степень радикальности удаления опухоли

По объему выполненного первого хирургического вмешательства группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), однако у пациентов с нейробластомой в большинстве случаев (33,3%,  $n=5$ ) выполнено удаление менее 50% объема опухолевой ткани, а в группе ГНБ чаще проводилось частичное удаление опухоли (43,7%,  $n=7$ ).

В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не зафиксировано. Осложнения после операции преимущественно встречались в группе НБ – 33,3% ( $n=5$ ); в группе ГНБ диагностирован только один случай менингита.

После операции во всех случаях проводилось гистологическое исследование опухолевого материала. Как правило, пролиферация сосудов и эндотелия была умеренной или отсутствовала. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в НБ пролиферация сосудов и эндотелия в большинстве случаев не отмечалась (53,4% и 73,3% соответственно), а выраженная пролиферация эндотелия встречалась только в ГНБ (18,7% vs 0% соответственно). Это вполне согласуется с тем, что на дооперационной МРТ только в 25,8% (8/31) случаев отмечалось интенсивное накопление контраста, несмотря на злокачественный характер опухолей (grade 4). НБ и ГНБ имели значимые различия по степени выраженности клеточного и ядерного полиморфизма (Рисунок 4). В ГНБ превалировал выраженный клеточный и ядерный полиморфизм (81,3%), в то время как в НБ выраженный полиморфизм не наблюдался ни в одном случае ( $p < 0,001$ ), а в 93,3%

наблюдений это явление было слабым ( $p < 0,001$ ). Количество митозов в опухолях имело статистически значимые различия: в НБ обнаруживались лишь единичные митозы ( $p = 0,015$ ), а для ГНБ по сравнению с НБ было характерно большое число митозов ( $p = 0,029$ ) (Рисунок 4).

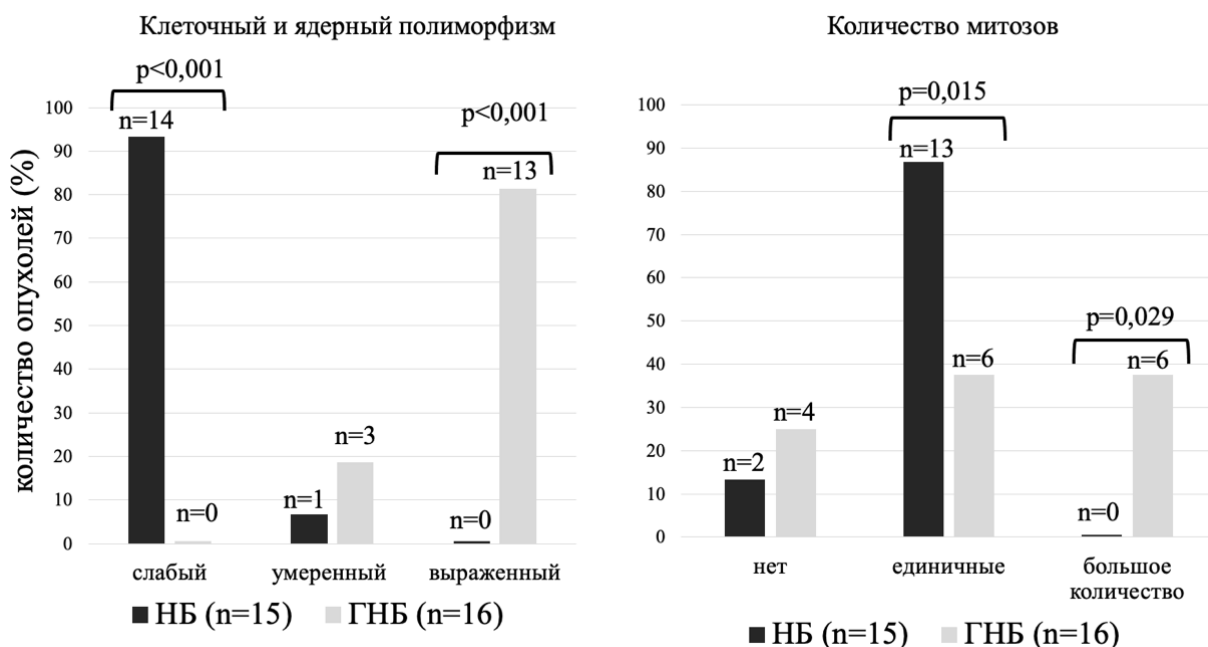


Рисунок 4 – Патоморфологическая характеристика нейробластом и ганглионейробластом

При оценке индекса пролиферативной активности (Ki-67) в нашей серии наблюдений данный показатель в ряде случаев достигал 80–90%. Средний уровень индекса Ki-67 в НБ составил 30%, в ГНБ – 52,5%.

При выполнении молекулярно-генетического исследования оценивалась экспрессия перечисленных выше генов (Рисунок 5). В НБ ни в одном случае не был выявлен высокий уровень экспрессии мРНК гена VEGF, в то время как в ГНБ он наблюдался более чем в половине случаев (53,8%,  $n = 7$ ). Данные результаты дают основание рассматривать бевацизумаб как компонент химиотерапии для пациентов с ГНБ. Также в группе ГНБ наблюдался высокий уровень экспрессии мРНК генов PDGFR- $\alpha$  (53,8%,  $n = 7$ ) и  $\beta$ -tubulin III (84,6%,  $n = 11$ ).

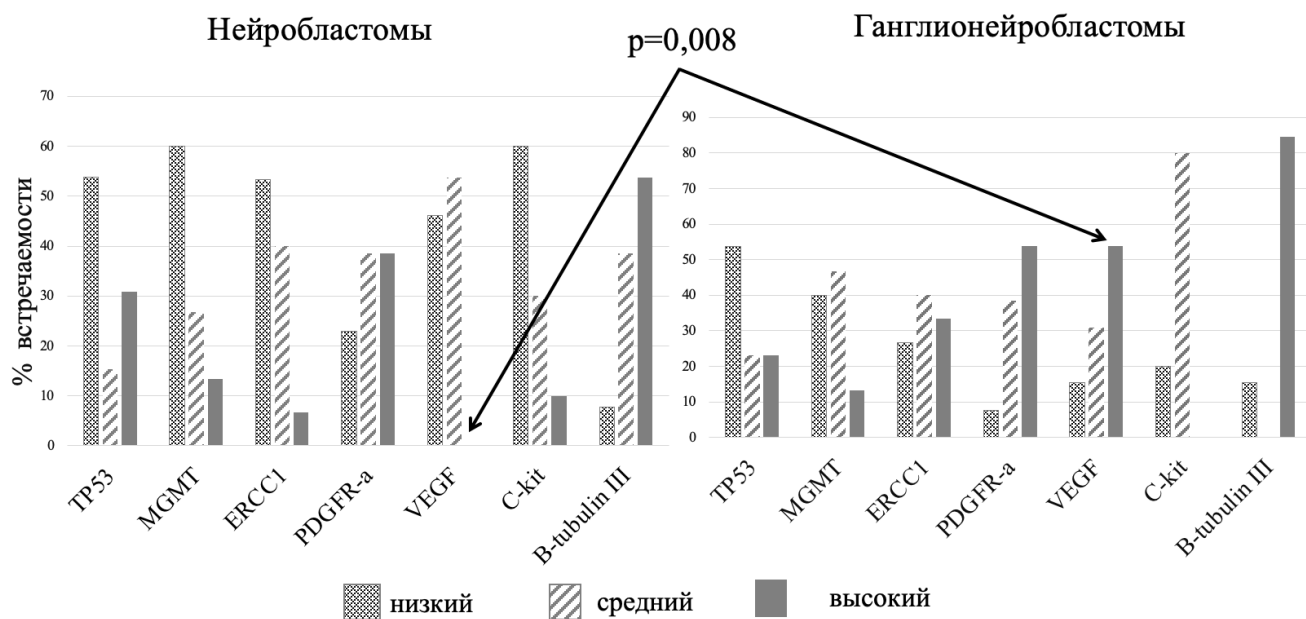


Рисунок 5 – Уровни экспрессии (ΔСт: низкий, средний, высокий) мРНК генов в нейробластомах и ганглионейробластомах

В исследуемых группах опухолей отмечались достоверные различия в частоте встречаемости высокого уровня экспрессии мРНК гена VEGF ( $p=0,008$ ) и среднего уровня экспрессии мРНК гена  $\beta$ -tubulin III ( $p=0,013$ ), а также среднего уровня экспрессии мРНК гена C-kit ( $p=0,025$ ). Высокий уровень экспрессии мРНК гена C-kit наблюдался только в одном случае в НБ и ни в одном – в ГНБ. Однако в группе ГНБ в восьми случаях экспрессия гена C-kit была средней, причем достоверно чаще, чем в НБ ( $p=0,025$ ). А экспрессия мРНК гена  $\beta$ -tubulin III в НБ и ГНБ чаще соответствовала высокому уровню (53,8% и 84,6% соответственно). Экспрессия мРНК гена MGMT как в НБ, так и в ГНБ чаще соответствовала среднему и низкому уровням, а высокий уровень экспрессии наблюдался только в 13,3% в каждой группе. Экспрессия мРНК гена ERCC1 между НБ и ГНБ принципиально не отличалась. Однако внутри группы НБ экспрессия гена ERCC1 достоверно чаще соответствовала низкому и среднему уровням экспрессии ( $p<0,001$ ). Экспрессия мРНК гена PDGFRA как в НБ, так и в ГНБ чаще соответствовала среднему и высокому уровням.

ЛТ или радиохирургическое лечение в качестве адъювантной терапии были проведены у 96,8% ( $n=30$ ) больных (Рисунок 6).

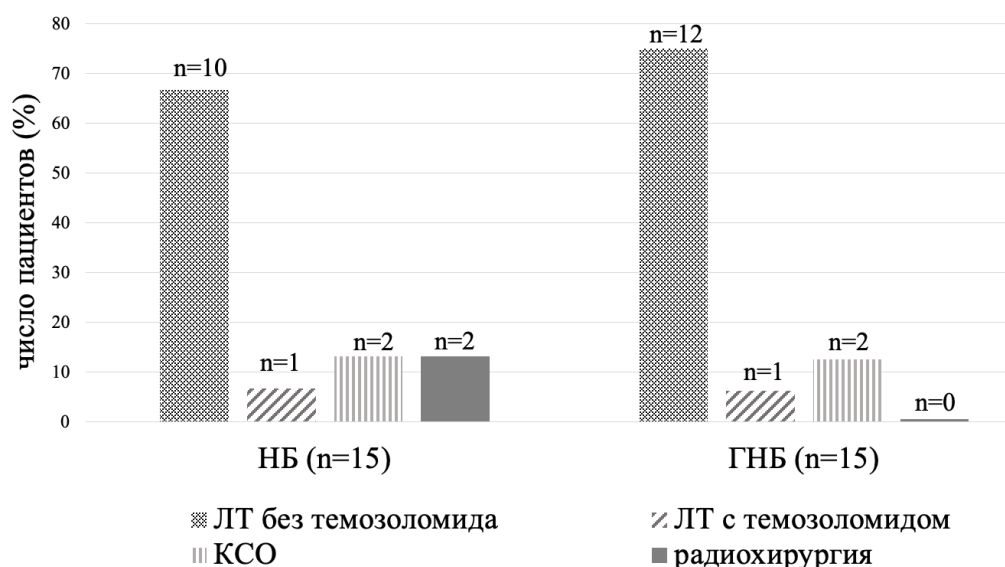


Рисунок 6 – Варианты лучевой терапии в первой линии у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

В 26 случаях (86,7%) проводилась облучение ложа удаленной опухоли или остаточной части опухоли, и только в 4 (12,9%) случаях выполнено краниоспинальное облучение. Химиотерапию в первой линии получили 22 пациента (70,9%) (Рисунок 7).

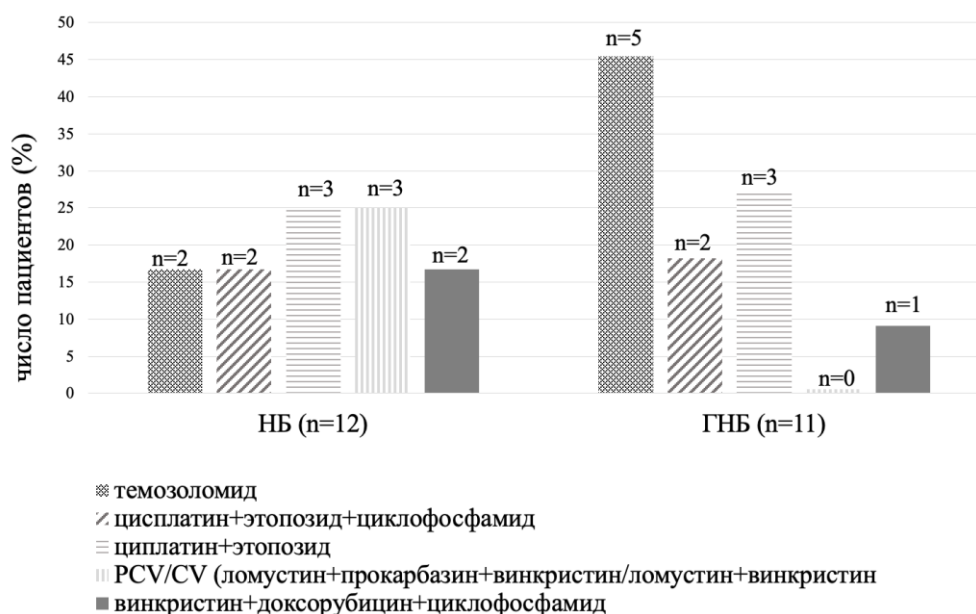


Рисунок 7 – Варианты химиотерапии в первой линии у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

При анализе эффективности первой линии терапии было установлено, что в группе ГНБ преобладала стабилизация заболевания (43,8%, n=7), а у пациентов с НБ в большинстве случаев достигнут объективный ответ на терапию (60%).



При оценке роли клинических факторов на прогноз заболевания было отмечено, что наличие опухолевого ганглионарного компонента является сильным и независимым маркером неблагоприятного прогноза заболевания у взрослых пациентов. У больных с ГНБ медианы как БРВ, так и ОВ оказались ниже по сравнению с группой НБ (10,5 мес vs 35,9 мес,  $p=0,022$ ,  $HR=2,7$ ; 95% CI 1,1–6,5 и 18,8 мес vs 124,5 мес,  $p=0,00045$ ,  $HR=8,9$ ; 95% CI 1,9–39,5 соответственно) (Рисунок 8). При локализации нейробластомы в полушарии головного мозга без распространения опухоли на медиобазальные структуры медиана безрецидивного периода составила 50,6 мес, а при вовлечении медиобазальных структур – 13,8 мес ( $p=0,021$ ). У больных с ГНБ медиана БРВ без поражения медиобазальных структур составила 17,5 мес, а при распространении в глубокие отделы мозга – 5,3 мес ( $p=0,004$ ). Также в обеих группах пациенты с локализацией опухоли в пределах одной доли ГМ имели большую БРВ и ОВ по сравнению с пациентами, у которых опухоль распространялась две доли ГМ и базальные ядра ( $p<0,05$ ).

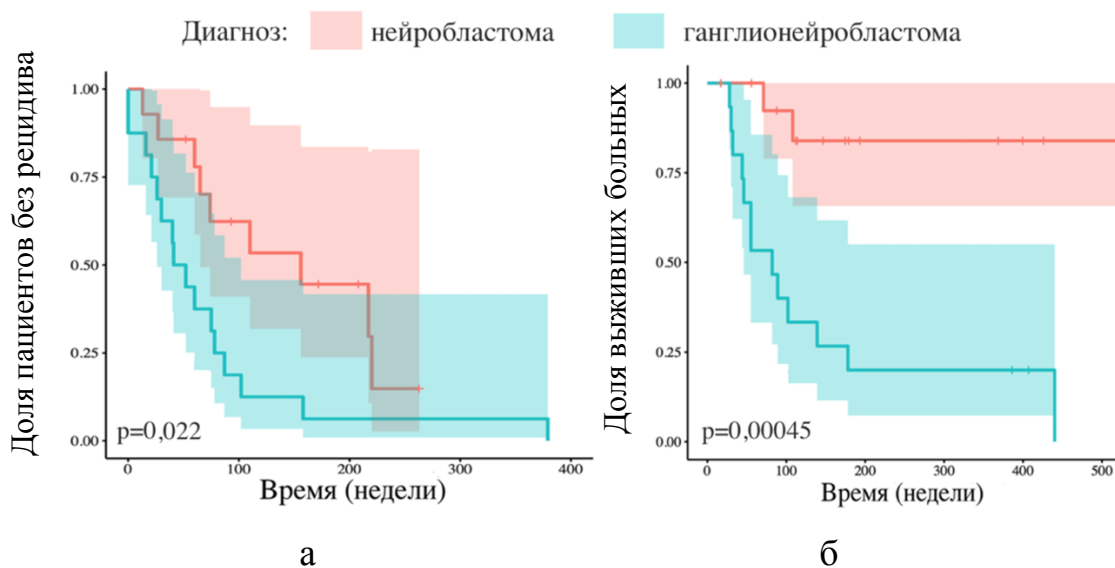


Рисунок 8 – Безрецидивная выживаемость (а) и общая выживаемость (б) пациентов в зависимости от морфологического диагноза: нейробластома – красная линия; ганглионейробластома – голубая линия

При анализе влияния на продолжительность жизни молекулярно-генетического статуса опухолей для общей когорты пациентов были выявлены следующие прогностические маркеры: ген VEGF, ген C-kit, ген ERCC1. Ген VEGF сохранил свою прогностическую роль в группе ГНБ: средний и высокий уровень

экспрессии данного гена ( $\Delta Ct < -1$ ) встречался в опухолях пациентов, для которых была характерна более низкая медиана БРВ ( $p=0,034$  HR=7,5; 95% CI 1,4–37) и ОВ ( $p=0,014$  HR 9,1; 95% CI 1,2 – 19) по сравнению с пациентами, у которых в опухолях диагностировалась низкая экспрессия гена VEGF. Влияние остальных исследуемых генов на выживаемость нами установлено не было.

При оценке влияния проводимого комплексного лечения на исход заболевания доказано, что у больных с НБ, у которых опухоль удалена на 50% и более, медиана общей продолжительности жизни была выше на 37,0 мес, чем у пациентов, перенесших только биопсию ( $p=0,042$ ) (Рисунок 9). Однако продолжительность безрецидивного периода у пациентов с НБ не зависела от радикальности первой операции.

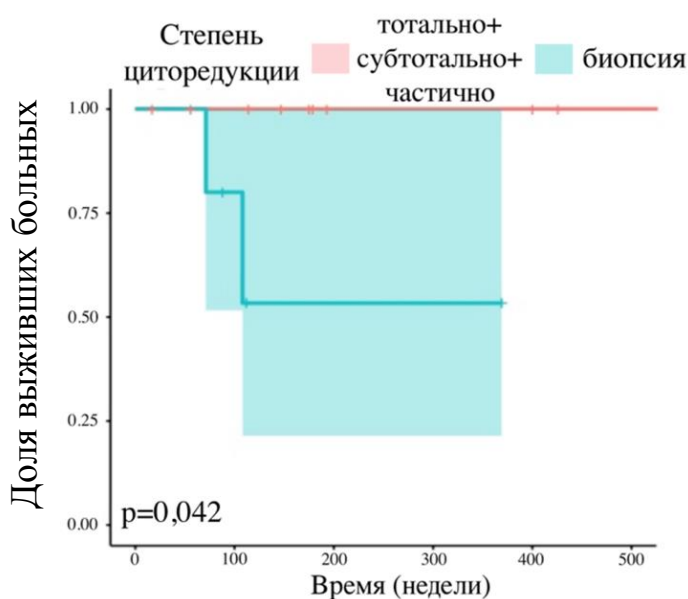


Рисунок 9 – Общая выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости от объема хирургического вмешательства: тотальное+субтотальное+частичное удаление опухоли – красная линия; биопсия опухоли – голубая линия

Тотальное удаление ГНБ по сравнению с субтотальной резекцией достоверно увеличивало медиану БРВ на 10,8 мес (20 мес vs 9,2 мес;  $p=0,014$ ), а медиану ОВ – на 28,3 мес (40,9 мес vs 12,6 мес;  $p=0,017$ ) (Рисунок 10).

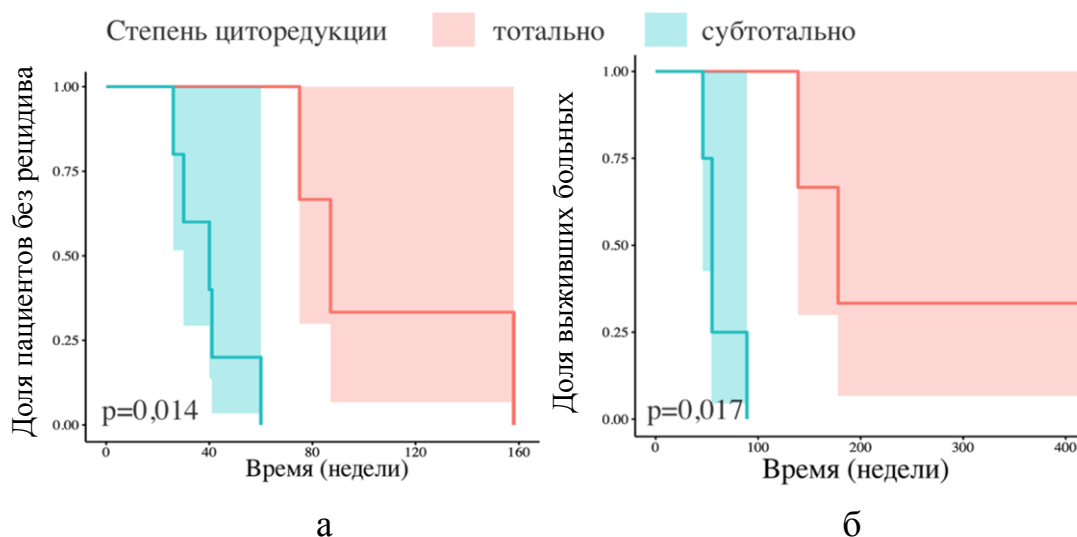


Рисунок 10 - Безрецидивная выживаемость (а) и общая выживаемость (б) пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от объема хирургического вмешательства: тотальное удаление опухоли – красная линия; субтотально удаление опухоли – голубая линия

КСО увеличивало медиану БРВ в группе ГНБ на 6,4 мес (15,8 мес vs 9,4 мес;  $p=0,94$ ), а медиану ОВ – на 6,1 мес (21,9 мес vs 15,8 мес;  $p=0,83$ ). Также в группе ГНБ было выявлено, что проведение химиотерапии темозоломидом (не менее 6 циклов) при сравнении с другими препаратами увеличивало и медиану БРВ (50,6 мес vs 9,8 мес;  $p=0,026$ ), и медиану ОВ (81,7 мес vs 14,4 мес;  $p=0,025$ ) (Рисунок 11).

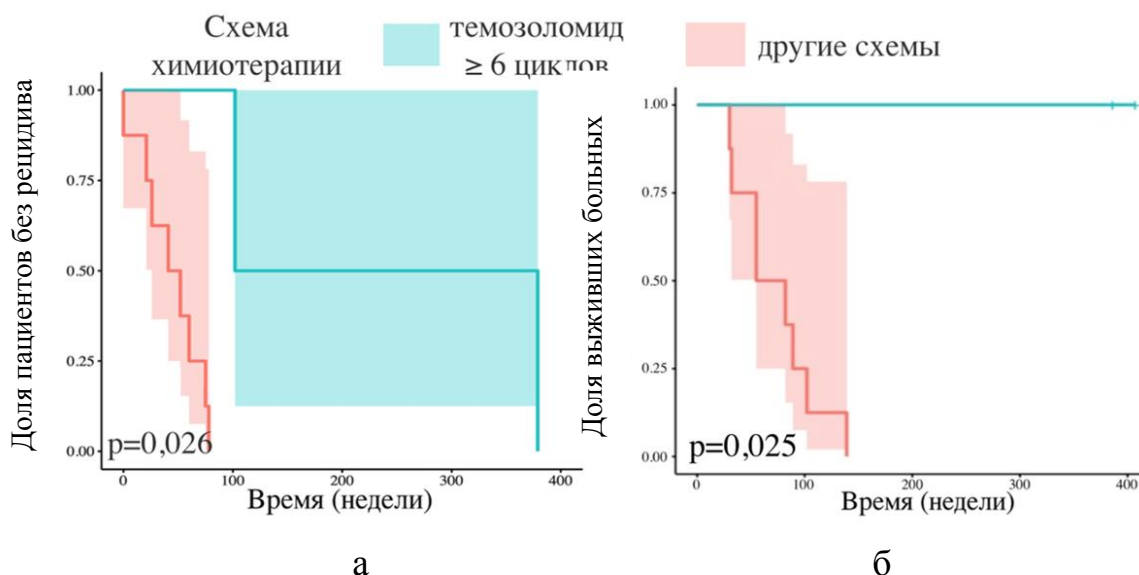


Рисунок 11 – Безрецидивная выживаемость (а) и общая выживаемость (б) пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от схемы химиотерапии: другие химиопрепараты – красная линия; темозоломид  $\geq 6$  циклов – голубая линия

У пациентов с НБ длительность безрецидивного периода была выше у пациентов, получивших в первой линии схему на основе препарата винкристина (медиана 35,9 мес) или темозоломида (медиана 33,6 мес).

На основании проведенного исследования предложены схемы тактики диагностики и лечения пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой. Проведение краниоспинального облучения у пациентов с нейробластомой зависит от наличия опухолевой диссеминации по ликворопроводящим путям, а для пациентов с ганглионейробластомой данный вид радиотерапии показан всем больным вне зависимости от характера распространения опухолевого процесса. На выбор схемы химиотерапевтического лечения для пациентов с нейробластомой влияют результаты молекулярно-генетического исследования. Для пациентов с ГНБ в первой линии химиотерапии предпочтение отдается препарату темозоломид.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании настоящего исследования продемонстрировано, что супратенториальные НБ и ГНБ у взрослых пациентов имеют свои морфологические, молекулярно-генетические особенности, характеризуются разным ответом опухоли на лечение и значительно различаются по прогнозу заболевания. Выделены факторы, влияющие на показатели выживаемости. Предложены схемы тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с учетом гистологического типа опухоли.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ганглионейробластомой дебют заболевания достоверно связан с эпилептическими приступами ( $p=0,048$ ), а у пациентов с нейробластомой – с очаговой симптоматикой ( $p=0,008$ ). В 74,2% случаев опухоли до операции не накапливали контраст, или накапливали слабо.

2. При сравнении значений экспрессии мРНК генов в исследуемых группах опухолей достоверно чаще определяется высокий уровень экспрессии гена

VEGF ( $p=0,008$ ), средний уровень экспрессии гена C-kit ( $p=0,025$ ) в ганглионейробластоме и средний уровень экспрессии гена  $\beta$ -tubulin III ( $p=0,013$ ) в нейробластоме. На длительность безрецидивного периода и общей продолжительности жизни, как в общей когорте пациентов, так и отдельно у больных с ганглионейробластомой достоверное влияние оказала экспрессия мРНК гена VEGF ( $\Delta Ct < -1$ ) ( $p < 0,05$ ).

3. Локализация опухоли в полушариях головного мозга без вовлечения медиобазальных структур, а также поражение только одной доли было характерно для более благоприятного прогноза заболевания в обеих группах пациентов ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ганглионейробластомой только тотальное удаление опухоли увеличивает длительность безрецидивного периода и общую продолжительность жизни ( $p=0,014$  и  $p=0,017$  соответственно). У больных с нейробластомой удаление опухоли в объеме более 50% достоверно влияет только на медиану общей выживаемости ( $p=0,042$ ).

4. Проведение краниоспинального облучения у пациентов с ганглионейробластомой увеличивало медиану безрецидивной выживаемости на 6,4 месяца, а общую выживаемость – на 6,1 месяц. У пациентов с нейробластомой облучение ложа удаленной опухоли увеличивало медиану безрецидивной выживаемости на 22,1 месяца по сравнению с краниоспинальным облучением. Проведение химиотерапии темозоломидом в 1-й линии увеличивает длительность безрецидивной ( $p=0,026$ ) и общей выживаемости ( $p=0,025$ ) у пациентов с ганглионейробластомой.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении патоморфологического исследования необходимо обращать внимание на наличие опухолевого ганглионарного компонента (диагноз ганглионейробластома), так как морфологический тип опухоли кардинально влияет на продолжительность жизни взрослых пациентов, на выбор тактики лечения и особенности динамического наблюдения.

2. Наряду со стандартными гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями целесообразно выполнение молекулярно-генетического анализа нейробластом и ганглионейробластом супратенториальной локализации с определением экспрессии мРНК генов VEGF, C-kit, ERCC1.

3. У пациентов с ганглионейробластомой необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли с последующим проведением краниоспинального облучения и химиотерапией темозоломидом не менее 6 циклов. У пациентов с нейробластомой рекомендовано удаление более 50% объема опухоли и проведение лучевой терапии на оставшуюся часть опухоли с последующей химиотерапией.

4. Пациентам с эмбриональными опухолями ЦНС рекомендуется выполнение МРТ всех отделов спинного мозга перед планированием лучевой терапии.

5. Учитывая характерный для ганглионейробластом высокий уровень экспрессии мРНК гена VEGF целесообразно добавление к терапии препарата бевацизумаб.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая редкость нейробластом и ганглионейробластом ЦНС у больных старше 18 лет, основная перспектива данной работы заключается в выполнении крупных многоцентровых исследований, что дало бы возможность увеличить объем выборки пациентов.

Актуальной остается задача дальнейшего поиска молекулярно-генетических прогностических и предиктивных маркеров для нейробластом и ганглионейробластом супратенториальной локализации.

Необходимо продолжить исследование с дальнейшим поиском наиболее эффективных схем химиотерапии, а также выбора оптимальной тактики лучевой терапии (назначение краниоспинального облучения при отсутствии метастазирования по ликворопроводящим путям) для больных с ганглионейробластомой и нейробластомой.

Требуется проведение проспективного исследования с оценкой эффективности схемы химиотерапии на основе комбинации темозоломида и бевацизумаба у пациентов с ганглионейробластомой.

### СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нечаева, А.С. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у взрослых. Три наблюдения из практики. Обзор литературы / М. В. Мацко, Д.Е. Мацко, Е.Н. Имянитов, А.С. Нечаева и соавт. // **Сибирский онкологический журнал.** – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 105–114.

2. Нечаева, А.С. Влияние молекулярно-генетических aberrаций на продолжительность жизни взрослых пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой ЦНС / А.С. Нечаева, С.С. Скляр, Н.Е. Войнов // Материалы XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – Санкт-Петербург, 2021. – С. 444–445.

3. Нечаева, А.С. Влияние молекулярно-генетических aberrаций на продолжительность жизни взрослых пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой ЦНС / А.С. Нечаева, С.С. Скляр, Н.Е. Войнов, М.В. Мацко и соавт. // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов. – Москва, 2021. – С. 247–248.

4. Нечаева, А.С. Клинические и молекулярно-генетические особенности нейробластом и ганглионейробластом центральной нервной системы у взрослых пациентов / А.С. Нечаева, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин // Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи». – Санкт-Петербург, 2022. – С. 300–301.

5. Нечаева, А.С. Обновленная классификация первичных опухолей Центральной нервной системы как основа персонализированного подхода к терапии пациентов / А.А. Зрелов, А.С. Нечаева, Н. Е. Воинов // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 4. – С. 6– 13.

6. Нечаева, А.С. Клинические и молекулярно-генетические особенности супратенториальных нейробластом и ганглионейробластом у взрослых пациентов / А.С. Нечаева, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин // Материалы III Всероссийской конференции молодых нейрохирургов в рамках Всероссийского нейрохирургического форума. – Москва, 2022. – С. 46.

7. Nechaeva, A.S. Primary central nervous system neuroblastoma and ganglioneuroblastoma in adult patients. Clinical and molecular features / A.S. Nechaeva, M. Matsko, A. Zrelov, A. Ulitin // *Neuro-Oncology*. – 2022. – Vol. 24 (Supplement\_2). – Режим доступа: [https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/24/Supplement\\_2/ii58/6692098](https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/24/Supplement_2/ii58/6692098).

8. Nechaeva, A.S. Clinical and molecular features of primary central nervous system neuroblastoma and ganglioneuroblastoma in adult patients / A.S. Nechaeva, M.V. Matsko, A.Y. Ulitin // *Brain and Spine*. – 2022. – Vol. 2 – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/364398118\\_Clinical\\_and\\_molecular\\_features\\_of\\_primary\\_central\\_nervous\\_system\\_neuroblastoma\\_and\\_ganglioneuroblastoma\\_in\\_adult\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/364398118_Clinical_and_molecular_features_of_primary_central_nervous_system_neuroblastoma_and_ganglioneuroblastoma_in_adult_patients).

9. Нечаева, А.С. Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов / Нечаева, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // **Вопросы онкологии**. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 210–218.

10. Нечаева, А.С. Нейробластомы и ганглионейробластомы центральной нервной системы у взрослых пациентов: клинические и молекулярно-генетические аспекты / А.С. Нечаева, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова**. – 2023. – Т.15, № 3. – С. 77–87.

11. Нечаева, А.С. Нейробластомы и ганглионейробластомы центральной нервной системы у взрослых пациентов: клинические и молекулярно-генетические особенности / А.С. Нечаева, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова**. – 2023. – Т.15, № S1. – С. 149.

12. Нечаева, А.С. Клинические факторы и молекулярно-генетические маркеры, влияющие на продолжительность жизни взрослых пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС / А.С. Нечаева, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // **Злокачественные опухоли**. – 2023. – Т. 13, №3s1. – С. 197.

13. Нечаева, А.С. Нейровизуализационные характеристики супратенториальных нейробластом и ганглионейробластом у взрослых пациентов / А.С. Нечаева, А.Ю. Улитин, М.В. Мацко // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова**. – 2024. – Т. 6. – С. 155.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

ГНБ – ганглионейробластома, grade 4

КСО – краниоспинальное облучение

НБ – нейробластома, grade 4

ОВ – общая выживаемость

$\beta$ -тубулин III – ген  $\beta$ -тубулин III, кодирует субъединицу димерного белка тубулина

ERCC1 – ген Excision Repair Cross-Complementing gene 1, кодирует фермент комплементарной эксцизионной репарации ДНК

MGMT – ген O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase, кодирует фермент репарации ДНК

TP53 – антионкоген, кодирующий синтез белка p53

VEGF – ген Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста

PDGFR- $\alpha$  – ген Platelet-Derived Growth Factor Receptor, alpha polypeptide, кодирует рецептор тромбоцитарного фактора роста  $\alpha$

C-kit – ген C-kit, кодирует рецептор активации фактора роста стволовых клеток