

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Улитин Алексей Юрьевич
доктор медицинских наук
Мацко Марина Витальевна

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ НЕЙРОБЛАСТОМАХ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Определение, эпидемиология, особенности классификации, этиопатогенез	15
1.2 Клиническая характеристика и особенности нейровизуализационной картины	19
1.3 Морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики.....	22
1.4 Современные подходы к лечению	27
РЕЗЮМЕ.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
2.1 Характеристика исследования.....	32
2.2 Клинико-неврологическое обследование пациентов.....	33
2.3 Нейровизуализационные методы обследования пациентов	33
2.4 Методы хирургического лечения пациентов.....	34
2.5 Методология патоморфологического исследования	36
2.6 Методология молекулярно-генетического исследования	38
2.7 Методы адъювантного лечения пациентов.....	43
2.8 Оценка показателей выживаемости и катамнеза пациентов.....	44
2.9 Статистическая обработка данных	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1 Клиническая характеристика пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой	47
3.2 Нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом до проведения лечения.....	52
3.3 Результаты хирургического лечения	57
3.4 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследований опухолей.....	62
3.5 Результаты молекулярно-генетического исследования опухолей	65
3.6 Адъювантная терапия у взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами	69

3.7 Влияние клинических факторов, молекулярно-генетических параметров опухоли и первой линии терапии на медианы безрецидивной и общей выживаемости пациентов.....	73
3.7.1 Влияние морфологического типа опухоли на медианы безрецидивной и общей выживаемости	73
3.7.2 Взаимосвязь результатов молекулярно-генетического исследования и продолжительности жизни	75
3.7.3 Влияние локализации опухоли и объема поражения головного мозга на прогноз заболевания	77
3.7.4 Влияние объема первого хирургического вмешательства на прогноз заболевания.....	82
3.7.5 Влияние лучевой терапии в первой линии на безрецидивную и общую выживаемость.....	85
3.7.6 Влияние химиотерапии в первой линии на безрецидивную и общую выживаемость.....	87
3.7.7 Влияние ответа опухоли на терапию в первой линии на прогноз заболевания.....	89
3.8 Клинические случаи	91
3.9 Схема тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой	98
РЕЗЮМЕ.....	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	140
АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ	149

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- а.к. – амбулаторная карта
Абс. ч. – абсолютное число
БДУ – без дополнительных уточнений
БРВ – безрецидивная выживаемость
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЧД – внутричерепное давление
ГНБ – ганглионейробластома, grade 4
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
и.б. – история болезни
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
кДНК – комплементарная ДНК
КСО – краниоспинальное облучение
ЛТ – лучевая терапия
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультисрезовая компьютерная томография
НБ – нейробластома, grade 4
ОВ – общая выживаемость
ПНЭО – примитивные нейроэктодермальные опухоли
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РНК – рибонуклеиновая кислота
СОД – суммарная очаговая доза
УЗ-навигация – ультразвуковая навигация
ХТ – химиотерапия
ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ANKRD55 – белок домена 55 анкириновых повторов

β -тубулин III – ген β -тубулин III, кодирующий субъединицу димерного белка тубулина

CBTRUS – The Central Brain Tumor Registry of United States, Центральный регистр опухолей головного мозга США

CD – кластер дифференцировки

sIMPACT-NOW – Консорциум по информированию молекулярных и практических подходов к таксономии опухолей ЦНС

CV – схема химиотерапии ломустин + винкристин

DWI – diffusion-weighted image, диффузионно-взвешенное изображение

ERCC1 – ген Excision Repair Cross-Complementing gene 1, на основе которого синтезируется фермент комплементарной эксцизионной репарации ДНК

ETMR – эмбриональная опухоль с многослойными розетками

GFAP – Glial Fibrillary Acidic Protein, глиальный фибриллярный кислый белок

HR – hazard ratio, отношение рисков

Ki-67 – ядерный протеин, индекс пролиферативной активности

MAP2 – нейрон-специфический белок цитоскелета

Me – медиана

MGMT – ген O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, кодирующий фермент репарации ДНК

NCCN – National Comprehensive Cancer Network, национальная всеобщая сеть по борьбе с раком

NeuN – ядерный белок нервных клеток

NGS – секвенирование нового поколения

NSE – нейронспецифическая энолаза

PCV – схема химиотерапии ломустин + винкристин + прокарбазин

RANO – Response Assessment in Neuro-Oncology, оценка ответа опухоли на терапию в нейроонкологии

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

SEER – Surveillance Epidemiology and End Results, программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (США).

SOX-10 – ядерный транскрипционный фактор, участвующий в развитии нервного гребня и в спецификации и дифференцировке клеток меланоцитарной линии

Syn – синаптофизин

TP53 – антионкоген, кодирующий синтез белка p53

TTF-1 – тиреоидный фактор транскрипции 1

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

PDGFR- α – ген Platelet-Derived Growth Factor Receptor, alpha polypeptide, кодирующий рецептор тромбоцитарного фактора роста α

C-kit – ген C-kit, на основе которого синтезируется рецептор активации фактора роста стволовых клеток

ВВЕДЕНИЕ

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 В., 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 адъювантной 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.B., 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- α , VEGF, C-kit, β -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 супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой.

4. Определить роль лучевой терапии и химиотерапии 1-й линии в увеличении продолжительности жизни больных с нейробластомой и ганглионейробластомой.

Научная новизна

Впервые на значительном объеме данных определены статистически значимые уровни экспрессии мРНК генов ERCC1, MGMT, TP53, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β -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 статистически достоверно 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 адъювантного 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ НЕЙРОБЛАСТОМАХ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определение, эпидемиология, особенности классификации, этиопатогенез

Термин «нейробластома» чаще встречается в описании солидных опухолей средостения и забрюшинного пространства у детей (Chung С., 2021; Croteau N., 2021; Choi J.H., 2022; Stevens С.М., 2023) Ключевые характеристики экстрацеребральной (периферической) нейробластомы включают возникновение заболевания в раннем возрасте, агрессивное биологическое поведение, склонность к метастазированию (в том числе в головной мозг), спонтанный регресс в младенчестве (Nuchtern J.G., 2012; Matthay К.К., 2016; Gultekin M., 2022; Katta S.S., 2023; Johnsen J.I., 2024). Первичные супратенториальные нейробластома и ганглионейробластома относятся к редким и малоизученным эмбриональным опухолям ЦНС (grade 4) как в детской, так и во взрослой популяции (Мацко Д.Е., 1998; Мацко Д.Е., 2003; Louis D.N., 2016).

При проведении литературного поиска в базах данных PubMed, Medline, Cochrane, Web of Science с поисковым запросом «нейробластома» / «ганглионейробластома» подавляющее большинство публикаций за последние 5 лет посвящено периферическим опухолям этого типа (Irwin M.S., 2021; Ahmad M.H., 2022; Feng L., 2023; Dalianis T., 2023; Qadir M.I., 2024). Лишь небольшая доля научных работ (в общей сумме 14) касается первичных супратенториальных нейробластом и ганглионейробластом, но и они в большинстве своем представлены отдельными клиническими наблюдениями (Furuta T., 2020; Lu. X., 2020; Ito J., 2020; Mrowczynski O.D., 2020; Born M., 2021; Holsten T., 2021; Loued L., 2021; Korshunov A., 2021; Tietze A., 2022; Amor R.B., 2022; Tauziède-Espariat A., 2023; Shimazaki K., 2023; De Frutos Marcos D., 2023; Chung J.E., 2023). Важно отметить, что эпидемиологические, клинические особенности и результаты лечения первичных нейробластом и ганглионейробластом ЦНС отличаются от

нейробластом с изначальной локализацией в средостении и забрюшинном пространстве.

Первичная супратенториальная НБ / ГНБ – эмбриональная опухоль, состоящая из низкодифференцированными нейроэктодермальными клетками (нейробластов), среди которых встречаются клетки с нейроцитарной дифференцировкой (Louis D.N., 2016, 2021). Эти опухоли имеют плохой прогноз и характеризуются агрессивным биологическим поведением (Bianchi F., 2018). Отличительной особенностью ГНБ является наличие крупных опухолевых ганглионарных клеток (Shimada H., 1999; Hsiao C.C., 2005; Ito J., 2020; Louis D.N., 2016; Mirza F.A., 2018).

По данным Центрального регистра опухолей головного мозга в США (CBTRUS), в 2015–2019 гг. эмбриональные опухоли ЦНС составили 9,2% всех первичных опухолей ЦНС, диагностированных у детей. Заболеваемость нейробластомами и ганглионейробластомами в детской популяции оценивается в 0,15 случая на 100 000 населения в год (Ostrom Q.T., 2022). При этом возрастной диапазон пика заболеваемости колеблется от 1 года до 4 лет. Заболеваемость у пациентов старше 15 лет еще ниже и по ранее опубликованным данным составляет всего 0,03 случая на 100 000 населения (Ostrom Q.T., 2020). X. Lu и соавт. (2020) провели популяционное исследование на основе американского регистра SEER, в котором продемонстрировали, что с 1973 по 2013 гг. ежегодная заболеваемость нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС имела тенденцию к снижению. Вероятно, это связано с тем, что многие из этих опухолей из-за несовершенства иммуногистохимических методов диагностики в 20-м веке были верифицированы как медуллобластомы, метастазы низкодифференцированного рака, эпендимомы или саркомы. Согласно регистру SEER, годовой уровень заболеваемости НБ ЦНС с поправкой на возраст составил 0,12 на 1 000 000 человек в 2013 г., причем данный показатель снижался с возрастом, а пик заболеваемости приходился на младенчество. Никаких статистически значимых гендерных или расовых доминант у пациентов зарегистрировано не было (Georgakis M.K., 2018; Lu X., 2020). Подчеркнем, что в вышеупомянутом

исследовании Х. Лу и соавт. среди 280 пациентов 74,2% относились к возрастной категории до 19 лет включительно, 17,5% имели возраст от 20 до 39 лет и только 8,2% больных были в возрасте 40 лет и старше. В отчетах о статистике онкологических заболеваний в РФ информации об эмбриональных опухолях ЦНС представлены не были, что не позволяет достоверно судить об эпидемиологических характеристиках НБ и ГНБ (Мерабишвили В.М., 2011; Давыдов М.И., 2014; Каприн А.Д., 2023). В отечественной медицинской литературе работ, представляющих клинические данные пациентов с церебральными НБ и ГНБ нет.

Прежде всего на недостатки эпидемиологического учета влияли особенности номенклатуры предшествующих классификаций опухолей ЦНС и возможные несовершенства методов патоморфологической диагностики. К примеру, в том варианте Классификации опухолей ЦНС ВОЗ, который действовал до пересмотра в 2016 г., существовал групповой термин «супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли», к которым относились и НБ, и ГНБ (Louis D.N., 2007). Следовательно, они могли не фигурировать в опухолевых регистрах как отдельные нозологические единицы (Приложение А, Таблица А.1). Начиная с 2012 г., в ряде исследований выявлены молекулярно-генетические aberrации, которые впоследствии стали диагностически значимыми для некоторых эмбриональных опухолей ЦНС. Так, например, в эмбриональных опухолях с многослойными розетками выявляется амплификация C19MC на 19 хромосоме, а для атипичных тератоидных / рабдоидных опухолей чаще всего характерна инактивация гена SMARCB1 (INI1) и реже инактивация гена SMARCA4 (BRG1), а в 100% исследуемых нейробластом ЦНС авторы выявили активацию гена FOXR2 (Schwalbe E.C., 2013; Sturm D., 2016; Capper D., 2018; Blessing M.M., 2020; Łastowska M., 2020, Кумирова, Э.В., 2022). Все это в итоге и привело к исчезновению из редакции Классификации 2016 года термина «ПНЭО» (Мацко Д.Е., 2016; Мацко Д.Е., 2017) (Приложение А, Таблица А.2).

В последней (5-й) редакции Классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) активация гена FOXR2 определена как диагностический маркер нейробластом.

Также важным изменением в 5-й редакции Классификации стало исключение ганглионейробластом как отдельной таксономической единицы и включение ее в рубрику нейробластом с активацией гена FOXR2 (Louis D.N., 2021) (Приложение А, Таблица А.3). При этом за 5 лет – с момента выхода 4-й редакции Классификаций опухолей ЦНС ВОЗ до вступления в силу 5-го издания – не опубликовано данных, доказывающих однородность молекулярно-генетических характеристик, но что еще важнее, сопоставимость клинического прогноза этих двух эмбриональных опухолей. В целом же 5-е издание Классификации следует рекомендациям, принятым на совещании Консорциума по информированию молекулярных и практических подходов к таксономии опухолей ЦНС (cIMPACT-NOW). В 2020 г. экспертами Консорциума были предложены клинико-морфо-молекулярные критерии опухолей ЦНС – включая и НБ ЦНС (Louis D.N., 2020). Однако в реальной клинической практике рутинный доступ к высоким технологиям молекулярной диагностики есть не у всех клиник мира (Рыжова М.В., 2021, Мацко М.В., 2022). Поэтому верификация диагноза НБ и ГНБ в подавляющем большинстве патологоанатомических лабораторий до сих пор основывается на морфологических и иммуногистохимических методах.

Этиопатогенез развития первичных церебральных НБ и ГНБ, как и других эмбриональных опухолей ЦНС, ясен не до конца. Если периферические НБ возникают из элементов нервного гребня и поэтому поражают преимущественно его производные (симпатические ганглии), то первичное поражение ЦНС, возможно, является результатом персистенции эмбриональных клеток, которые должны были бы дифференцироваться или подвергнуться апоптозу в ходе обычного развития ЦНС. Семейство генов Bcl-2, регулирующих апоптоз, продолжает экспрессироваться в НБ ЦНС, что, по-видимому, играет значительную роль в патогенезе этих опухолей и, согласно предположениям отдельных авторов, могут обуславливать их устойчивость к химиотерапевтическим препаратам (Mishra R., 2021).

1.2 Клиническая характеристика и особенности нейровизуализационной картины

НБ и ГНБ ЦНС представлены супратенториальными новообразованиями с преимущественной локализацией в белом веществе головного мозга (Zimmerman R.A., 1980; Davis P.C., 1990) иногда с вовлечением базальных ядер и боковых желудочков (Grisoli F., 1981; Pearl G.S., 1985; Akin M., 2014). Описаны случаи нестандартных локализаций опухолей данного типа: нейробластома в кавернозном синусе у мужчины 55 лет (Kratimenos G.P., 1993) и ганглионейробластома в хиазмально-селлярной области, имитирующая краниофарингеому, у девочки 9 лет (Mrowczynski O.D., 2020) При вовлечении в патологический процесс боковых желудочков опухоль может распространяться субэпендимально, что требует проведения дифференциальной диагностики с другими внутрижелудочковыми опухолями.

Супратенториальные НБ и ГНБ не имеют специфических симптомов, способных выделить их среди остальных внутримозговых новообразований. В зависимости от локализации и объема опухоли они могут проявляться как очаговой, так и общемозговой неврологической симптоматикой. Все эмбриональные опухоли ЦНС имеют риск формирования имплантационных метастазов по ликворопроводящим путям, что может приводить к симптомам поражения спинного мозга. Согласно исследованию В. Horten и L. Rubinstein, проведенному в 1976 году, 38% из 35 пациентов с НБ и ГНБ ЦНС имели метастазы в спинном мозге, что подтверждено путем аутопсии (Horten V., 1976). В литературе описан случай первичной супратенториальной нейробластомы у мужчины 30 лет с формированием двусторонних метастазов в плевру через 3 года после комплексного лечения (Loued L., 2021) (Приложение А, Таблица А.4). При диагностировании отсевов эмбриональных опухолей ЦНС по ликворопроводящим путям используется классификация по С. Chang (Приложение А, Таблица А.5), разработанная в 1969 г. (Chang C., 1969). Хотя до сих пор большинством клиницистов ценность прогностических оценок данной классификации ставится под сомнение (Улитин А.Ю., 2014).

Согласно нейровизуализационным данным, представленным в литературе, опухоли могут содержать в своей структуре кисты, области кровоизлияния (Black-Tiong S.P., 2017), участки кальцификации (Nishihara H., 2008). Хотя НБ и ГНБ классифицируются как злокачественные опухоли, перифокальный отек обычно характеризуется слабой или умеренной выраженностью. На постконтрастных изображениях однородное контрастирование наблюдается при солидных образованиях, а гетерогенное контрастное усиление свойственно для поражений с кистозной дегенерацией и обширными кальцификациями. Кроме того, накопление контрастного вещества может полностью отсутствовать (Davis P.C., 1990; Schipper M.H., 2012; Мацко М.В., 2021; Shimazaki K., 2023). На рисунке 1 продемонстрирован пример разнородных МР-характеристик НБ у двух взрослых пациентов.

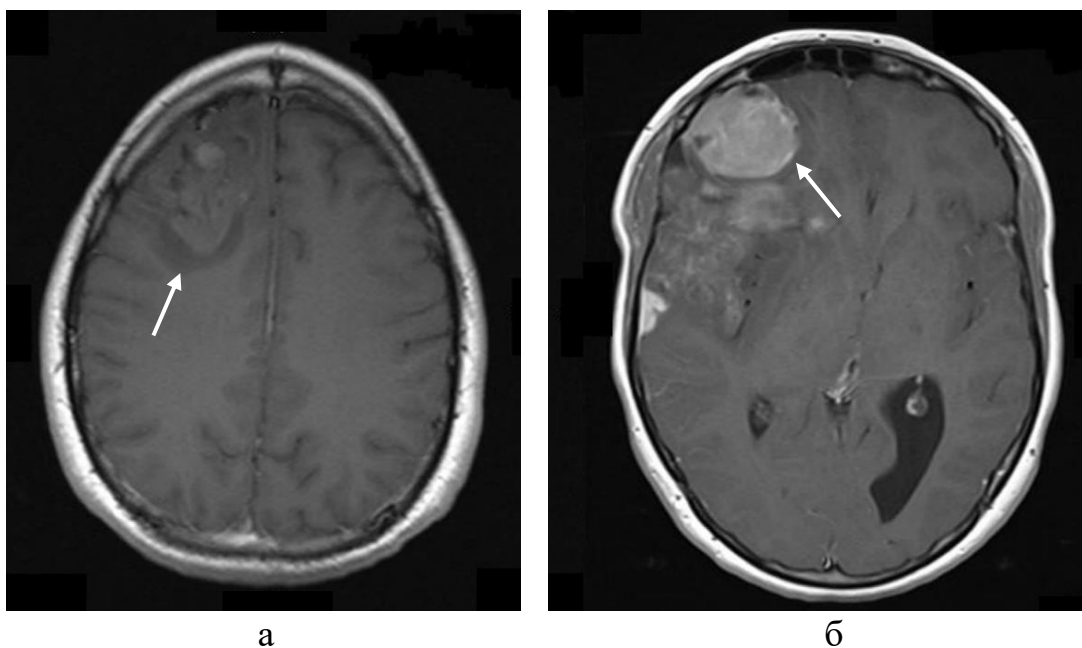


Рисунок 1 – Нейробластома центральной нервной системы на магнитно-резонансной томографии в режиме T1 с контрастным усилением: а – нейробластома правой лобной доли (белая стрелка) у мужчины 28 лет характеризуется умеренным очаговым накоплением контрастного вещества с умеренным перифокальным отеком без смещения средней линии; б – нейробластома правой лобной доли (белая стрелка) у женщины 42 лет отличается интенсивным накоплением контраста и выраженным перифокальным отеком с латеральным смещением срединных структур (Schipper M., 2012)

На МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения НБ и ГНБ характеризуются наличием гиперинтенсивного сигнала (сниженный коэффициент диффузии в сравнении с окружающей мозговой тканью), что объясняется более высокой плотноклеточностью опухоли и высоким соотношением ядерных и цитоплазматических компонентов (Shimazaki K., 2023). А.Ж. Рен et al. при проведении МР-диагностики предлагают уделять особое внимание режиму DWI, так как это может помочь в оценке эффективности терапии НБ и ГНБ (Ren A.J., 2014). После адьювантной терапии повышается диффузия воды в опухоли за счет нарушения целостности клеточных мембран и расширения внеклеточного пространства. Как показано в клиническом наблюдении авторов работы, на фоне химиотерапии изменение размеров НБ сопровождалось увеличением коэффициента диффузии, что связано со снижением плотности опухолевых клеток (Ren A.J., 2014) (Рисунок 2).

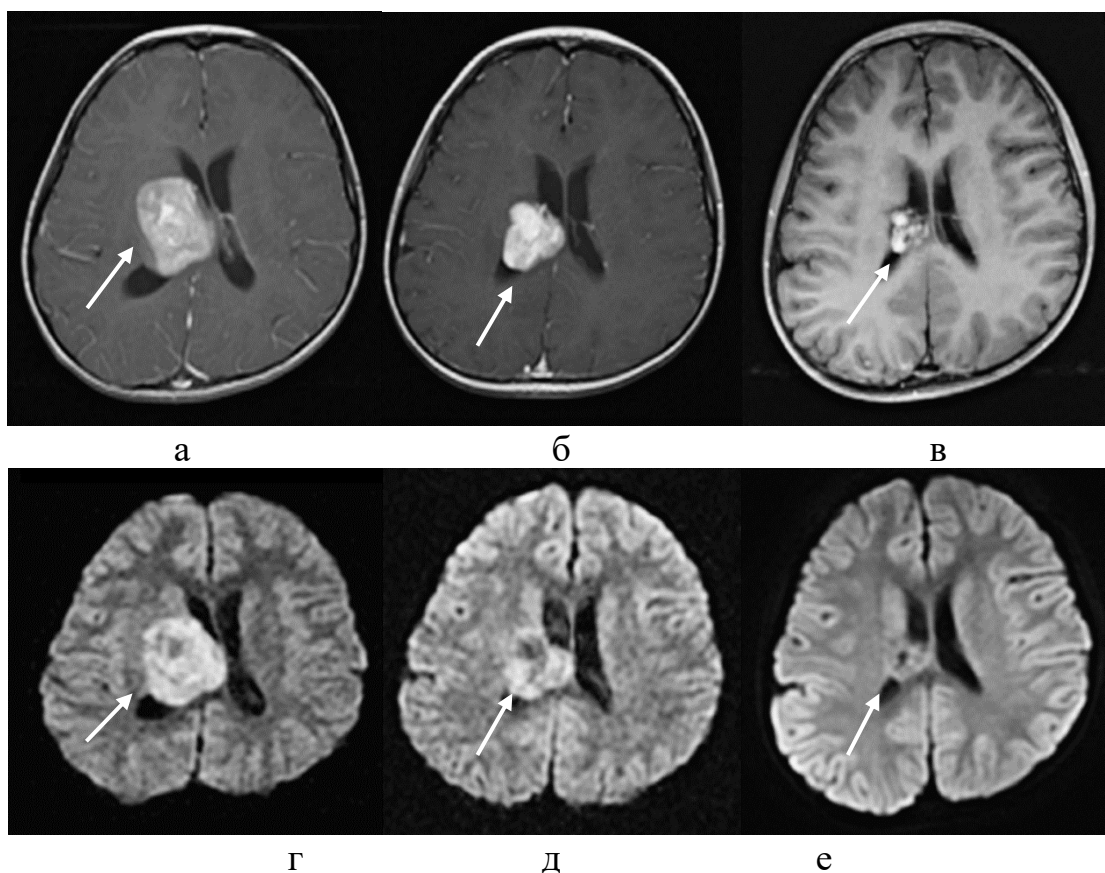


Рисунок 2 – Нейробластома правого таламуса (белая стрелка) на магнитно-резонансной томографии в режимах T1 с контрастным усилением (а, б, в) и DWI

(г, д, е). Изображения до лечения демонстрируют опухоль с интенсивным накоплением контраста (а) и ограничением коэффициента диффузии (г). По окончании лучевой терапии отмечается уменьшение размера опухоли (б) с повышением коэффициента диффузии (д). После 4-х циклов химиотерапии визуализируется еще большее повышение диффузии в зоне опухоли (е) при сохранении очагового накопления контраста (в) (Ren A.J., 2014)

Таким образом, может возникнуть ложное представление о «доброкачественном» характере новообразования из-за слабого накопления контраста и умеренного перифокального отека. Однако в нейробластомах и ганглионейробластомах могут присутствовать некрозы или участки кровоизлияний, что не характерно для опухолей низкой степени злокачественности. НБ и ГНБ не имеют высоко чувствительных и специфичных нейровизуализационных признаков, поэтому их следует дифференцировать с широким спектром первичных опухолей ЦНС: диффузной астроцитомой grade 2, анапластической астроцитомой grade 4, глиобластомой, супратенториальной эпендимомой.

1.3 Морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики

НБ и ГНБ представляют собой мелко-кругло-голубоклеточные опухоли, состоящие из низкодифференцированных нейроэпителиальных клеток (нейробластов) с группой нейрональных клеток и стромы, богатой нейропилем (Мацко Д.Е., 1998; Azzareli B., 1977; Rhodes R.H., 1978; Gambarelli D., 1982; Torres L.F., 1985; Louis D.N., 2016). Клетки нейрональной дифференцировки отличаются более крупными ядрами и различным ядерно-цитоплазматическим соотношением. Среди слоев плотно упакованных примитивных эмбриональных клеток обнаруживаются зоны клеток с нейроцитарной дифференцировкой. Если в структуре опухоли обнаруживаются крупные опухолевые ганглионарные клетки, то эта опухоль классифицируется как ганглионейробластома. (Horten B., 1976; Ahdevaara P., 1977; Dastur D.K., 1982; Holsten T., 2021). Из характерной

особенностей гистоархитектоники НБ и ГНБ стоит отметить присутствие псевдорозеток Гомера-Райта (структуры нейрональной дифференцировки) (Gambarelli D., 1982; Ojeda V.J., 1987; Gessi M., 2011; Blessing M.M., 2020; Kumirova E.V., 2022). Морфологическая картина исследуемых опухолей представлена на рисунке 3. Мелко-кругло-голубоклеточные опухоли необходимо дифференцировать с саркомой Юинга, рабдомиосаркомой, лимфомой (Louis D.N., 2021).

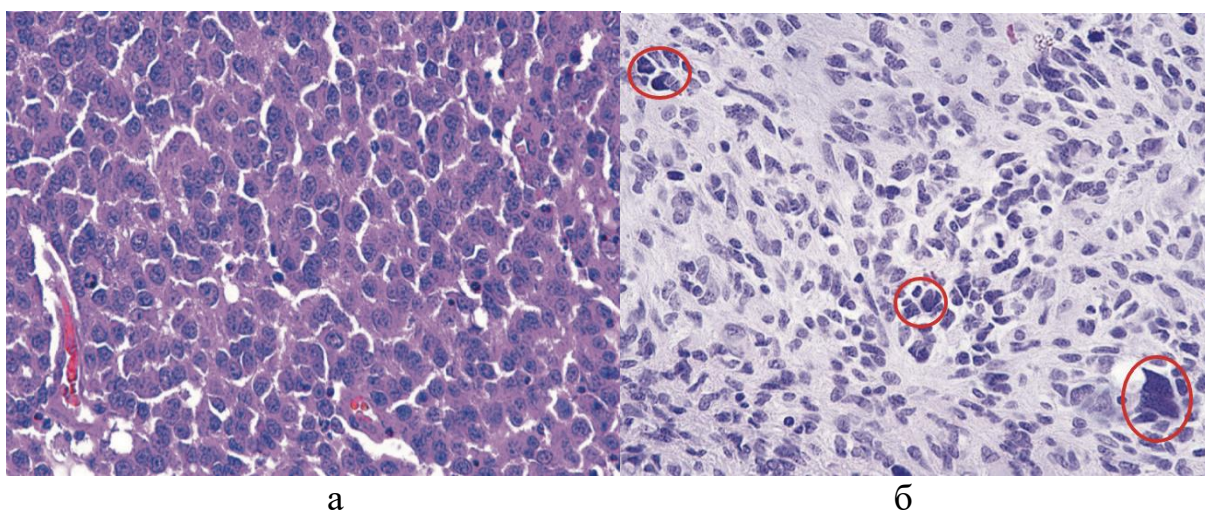


Рисунок 3 – Морфологическая картина нейробластомы и ганглионейробластомы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$): а – нейробластома, мелко-кругло-голубоклеточная опухоль; б – ганглионейробластома, мелко-кругло-голубоклеточная опухоль с опухолевыми ганглионарными клетками (красный овал)

Согласно иммуногистохимическому профилю клетки в НБ и ГНБ демонстрируют негативную окраску при использовании антител к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP). Однако Т. Furuta и соавторы в своей работе, проведенной в 2020 году, обнаружили в структуре нейробластомы множество рассеянных GFAP-положительных клеток. Авторы назвали эти клетки реактивными астроцитами (Furuta T., 2020). Группы клеток с нейроцитарной дифференцировкой обнаруживают положительную окраску антителами, направленными к нейрональным маркерам, таким как синаптофизин (Syn), нейронспецифическая энлаза (NSE), нейрональный ядерный белок (NeuN). В НБ и ГНБ часто наблюдается значительная экспрессия маркера олигодендроцитарной

дифференциации, известного как *Olig2* (Holsten B., 2021). Однако характерная морфологическая картина мелко-кругло-голубоклеточной опухоли и отсутствие ко-делеции 1p19q позволяют отличить НБ и ГНБ от олигодендроглиом. В большинстве НБ и ГНБ присутствует положительное окрашивание к тиреоидному фактору транскрипции 1 (ТТФ1), что может являться информативным иммуномаркером (Cotter J.A., 2022).

По данным недавнего исследования А. Korshunov и соавт., были обнаружены высокоспецифичные для НБ ЦНС иммуногистохимические маркеры (Korshunov A., 2021). Позитивное окрашивание на SOX10 и ANKRD55 обладает высокой чувствительностью (100% и 97% соответственно) и специфичностью (98% и 95% соответственно) для НБ (рисунок 4). Таким образом, обнаружение одновременной экспрессии SOX10 и ANKRD55 иммуногистохимическим методом представляет собой перспективный подход для разграничения нейробластом от других опухолей с мелко-кругло-голубоклеточным строением.

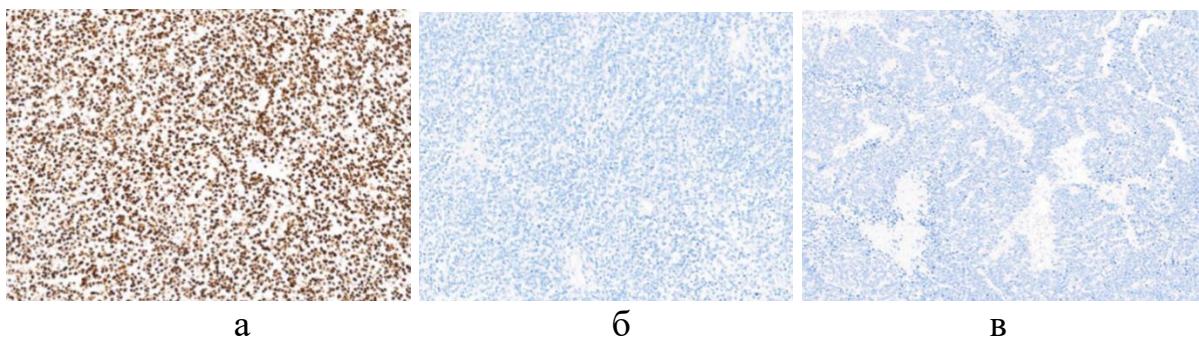


Рисунок 4 – Иммуногистохимическая картина эмбриональных опухолей центральной нервной системы при окрашивании антителом к SOX10: а – позитивное окрашивание антителом к SOX10 в нейробластоме; б – негативное окрашивание антителом к SOX10 в атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (АТ/РТ); в – негативное окрашивание антителом к SOX10 в эмбриональной опухоли с многослойными розетками (Korshunov A., 2021)

Для НБ и ГНБ, как и для большинства эмбриональных опухолей, характерен высокий индекс пролиферативной активности Ki-67, который может достигать значений от 50 до 90%. В сравнении, в глиобластоме, самой агрессивной глиальной опухоли головного мозга, индекс пролиферативной активности Ki-67, как правило, не превышает 20–30% (Louis D.N., 2021). Этот факт подчеркивает

необходимость дифференциальной диагностики нейроэпителиальных опухолей с повышенным индексом Ki-67 (более 50%) с эмбриональными опухолями ЦНС, в том числе и с НБ и ГНБ.

В литературе встречается всего несколько публикаций, освещающих специфику молекулярно-генетического профиля НБ и ГНБ (Sturm D., 2016; Korshunov A., 2016; Capper D., 2018; Łastowska M., 2020; Hoff K., 2021). Однако большинство этих работ посвящено изучению опухолей у детей и пациентов молодого возраста (до 22-х лет). Наиболее значимой среди них является статья D. Sturm и соавт., в которой продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС (Sturm D., 2016). В результате изучения профиля метилирования ДНК опухолей головного мозга (n=30) с ранее установленным диагнозом ПНЭО авторы определили активацию гена FOXR2 как патогномоничный критерий нейробластом, что впоследствии легло в основу 5-ой редакции Классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года (Louis D.N., 2021). Хромосомная перестройка с участием гена FOXR2 приводит к увеличению его экспрессии. Подтверждение активации гена FOXR2 легче всего получить с помощью методов секвенирования (NGS), которые позволяют обнаружить структурные перестройки гена FOXR2. Есть и еще один способ – изучение метилационного профиля ДНК опухоли. Частота изменений FOXR2 в ГНБ еще не определена. По данным литературы, в НБ обнаруживаются и альтернативные молекулярно-генетические маркеры – например, НБ с усилением фактора транскрипции MYC (Kumirova E. V., 2022). А нейробластомы, верифицированные только при помощи морфологического и иммуногистохимического методов, обозначаются как НБ ЦНС, БДУ. Для выбора лечебного протокола и определения предположительного прогноза важно дифференцировать НБ ЦНС со злокачественными глиомами, анапластическими ганглиоглиомами, а также с экстравентрикулярными нейроцитомами. Значимость этого демонстрирует исследование E. Hwang и соавт., в котором определяли метилационный профиль ДНК в архивном гистологическом материале от 85 больных с ранее диагностированными эмбриональными опухолями ЦНС (Hwang E., 2018).

Возраст пациентов не превышал 22-х лет. По завершении исследования 18 пациентам из данной когорты больных был выставлен уточненный диагноз: глиальная опухоль высокой степени злокачественности.

В настоящее время в клинической практике определение активации гена FOXR2 возможно далеко не во всех клиниках мира, т. к. и технология NGS, и изучение метилационного профиля ДНК являются весьма дорогостоящими методиками. Поэтому верификация диагноза НБ и ГНБ в подавляющем большинстве патологоанатомических лабораторий до сих пор основывается на морфологических и ИГХ-критериях. Так, в 2023 году группа французских ученых во главе с А. Tauziède-Espariat разработали протокол для диагностики НБ с активацией гена FOXR2 на основе ИГХ-исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (Tauziède-Espariat A., 2023) (Рисунок 5).

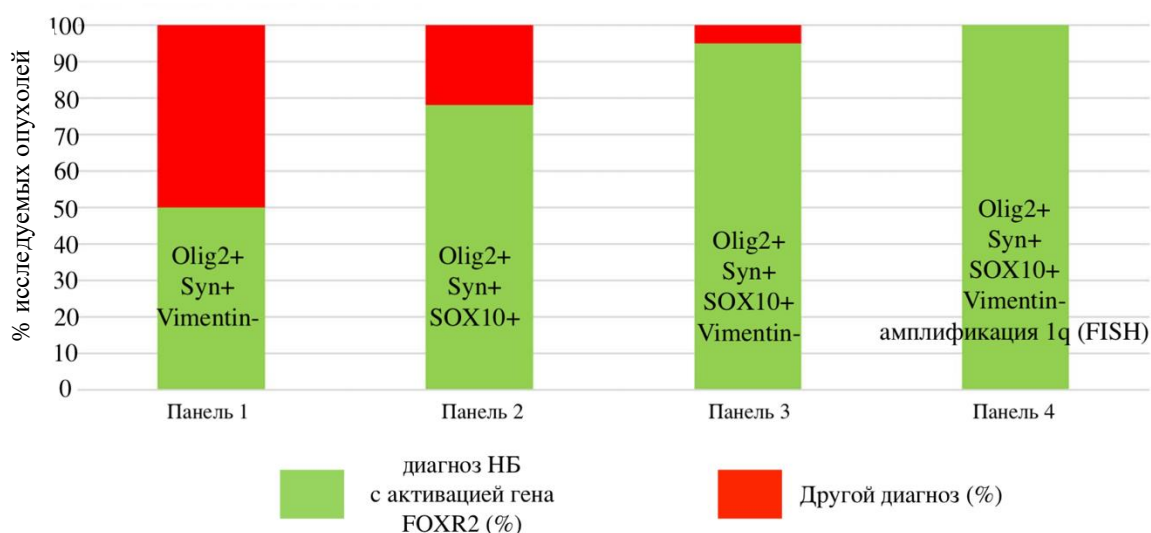


Рисунок 5 – Пример иммуногистохимических панелей для верификации диагноза «нейробластома с активацией гена FOXR2». 1q – длинное плечо хромосомы 1, FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ* (Tauziède-Espariat A., 2023)

Сегодня для НБ/ГНБ ЦНС молекулярно-генетические маркеры, которые могли бы иметь прогностическое или предиктивное значение, все еще не выявлены. В литературе представлены отдельные клинические наблюдения пациентов с данными типами опухолей (Furuta T., 2020) и небольшие исследования, в которых не учитывалась молекулярная гетерогенность

эмбриональных опухолей ЦНС (Gessi M., 2011). В 2016 г А. Korshunov и соавт. опубликовали исследование, в котором изучали частоту встречаемости метилирования гена MGMT, а также других генетических aberrаций, в супратенториальных эмбриональных опухолях головного мозга (22 больных в возрасте от 12 до 39 лет). Было выявлено, что метилирование гена MGMT встречалось с довольно высокой частотой – 67% (Korshunov A., 2016). Данный факт может обосновывать целесообразность назначения алкилирующих химиопрепаратов (например, темозоломида) в качестве адъювантного лечения пациентам с данной группой опухолей ЦНС. Однако, в группе пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой требуется дополнительное изучение роли экспрессии гена MGMT, а также и экспрессии других генов, которые имеют прогностическую и предиктивную ценность в нейроонкологической практике (Ferrara N., 2005; Joensuu H., 2005; Friedman H.S., 2009; Katsetos C.D., 2009; Chen H.Y., 2010; Jesionek-Kupnicka D., 2014; Purcaru S.O., 2015; Abbassi R.H., 2019; Kurdi M., 2021).

1.4 Современные подходы к лечению

В настоящее время за рубежом не существует общепринятых протоколов лечения пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ. В РФ до недавнего времени в практических рекомендациях по медикаментозному лечению первичных опухолей ЦНС в разделе, посвященном эмбриональным опухолям, учитывалась только медуллобластома (Абсалямова О.В., 2013; Кобяков Г.Л., 2020). С 2022 году Российское общество клинической онкологии представляет рекомендации по терапии первичных опухолей головного мозга (Улитин А.Ю., 2022; Улитин А.Ю., 2023), в которых обозначены возможные схемы ХТ у пациентов с супратенториальными НБ/ГНБ, однако при этом открытым остался вопрос дифференцированного подхода к выбору лучевой терапии для обеспечения лучшего прогноза для пациентов. В январе 2023 года Национальная комплексная онкологическая сеть США (NCCN) опубликовала клинические

рекомендации по лечению опухолей ЦНС (Guidelines Version 2023, Central Nervous System Cancers), но и в них отсутствуют какие-либо сообщения, касающиеся специфики терапии НБ и ГНБ (Nabors B., 2023).

Научных работ, в которых рассматриваются методы лечения, объемы хирургического вмешательства, особенности адъювантной химиолучевой терапии, а также отдаленные результаты лечения взрослых пациентов с НБ и ГНБ ЦНС крайне мало – чаще они бывают представлены описанием отдельных случаев из практики авторов (Приложение А, Таблица А.4). Тем большую актуальность приобретают исследования, в которых характеризуются отдельные этапы лечения данных патологий или даже просматривается его цельный алгоритм.

В качестве первого этапа лечения для всех нейроэпителиальных опухолей при доступной локализации обычно рассматривается максимальная хирургическая резекция опухоли (Абсалямова О.В., 2013; Улитин А.Ю., 2023; Berger M.S., 1983; Gathinji M., 2009; Brown T.J., 2016; Wang L., 2019).

Поскольку НБ/ГНБ являются опухолями с максимальной степенью злокачественности (grade 4), всем пациентам после хирургического лечения необходимо проведение лучевой терапии и химиотерапии. Для комплексного лечения пациентов с ПНЭО, медуллобластомой и эпендимомой в возрасте до 21 года используется протокол НИТ 2000/2014 (Packer R.J., 2006; Желудкова О.Г., 2011; Braganca K.C., 2013; Friedrich C., 2013; Bueren A.O., 2015). В нем представлены разнообразные цитостатики, включающие цисплатин/карбоплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, метотрексат. При диагностировании метастазов опухоли по ходу ликворопроводящих путей рекомендовано проведение краниоспинального облучения.

В ряде клинических наблюдений, представленных в литературе, пациенты с нейробластомами головного мозга получали химиотерапию как при глиобластоме, то есть с применением темозоломида (Nakazato Y., 2004; Sabatino G., 2009; Schipper M. H., 2012; Yao P., 2017). Однако статус метилирования гена MGMT перед началом темозоломида не определялся. А в

большинстве клинических случаев, опубликованных в литературе, химиотерапия либо совсем не проводилась, либо информация о ее проведении была неполной (Hosaka T., 1982; Tanaka M., 1999; Nakazato Y., 2004; Nishihara H., 2008; Akin M., 2014).

Остается открытым вопрос о необходимости проведения краниоспинального облучения у взрослых пациентов без наличия диагностированных отсевов опухоли по ликворопроводящим путям. Некоторые авторы предлагали проводить профилактическое краниоспинальное облучение для всех пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой ЦНС (Bennett J.J., 1984). Побочные эффекты такого типа лучевой терапии – такие, как снижение когнитивных функций и постлучевая миелопатия – ограничивают применение краниоспинального облучения без дифференцированного подхода (Mazloom A., 2014; Odagiri K., 2014).

Что касается прогноза для взрослых пациентов с данной патологией, то и он остается неясным. В исследовании К. Hoff был проанализирован метилиционный профиль ПНЭО ЦНС у 405 пациентов, преимущественно детского возраста, а также оценена продолжительность жизни этих пациентов (Hoff K., 2018). В результате авторы показали, что больные, у которых диагностировали НБ с активацией гена FOXR2 (n=42), имели лучший прогноз, нежели те, у которых была эмбриональная опухоль с многослойными розетками: пятилетняя БРВ составила 52% и 12% соответственно, а пятилетняя ОВ – 96% и 18% соответственно. К сожалению, авторы сосредоточили свое внимание на морфологическом типе опухоли, а клинические факторы ими учитывались не в полной мере. Что же касается вариантов проводимого лечения, то авторы полностью проигнорировали его химиотерапевтическую составляющую.

В исследовании Х. Lu и соавт. продолжительность жизни 280 больных с НБ (84,3%) и ГНБ (15,7%) варьировала от 1 года до 10 лет, несмотря на злокачественный характер опухоли (Lu X, 2020). Лишь чуть более четверти пациентов (а именно, 25,7%) были старше 19 лет. Более чем в половине наблюдений (n=150; 53,6%) опухоль локализовалась в головном мозге, а у

остальных (n=130; 46,4%) она первично выявлялась в спинном мозге. Наблюдения, сделанные в данной работе, особенно ценны тем, что в ней определены клинические факторы, влияющие на прогноз заболевания. Так молодой возраст пациентов и проведение хирургического лечения благоприятно влияли на продолжительность жизни. У больных в возрасте 1–9 лет медиана ОВ составила около 270 месяцев, а у пациентов в возрасте 2–39 лет и старше 40 лет – 70 и 10 месяцев соответственно ($p < 0,0001$). Негативным влияющим прогностическим маркером стало наличие краниоспинальных метастазов. Пол и раса пациентов, локализация опухоли и проведение лучевой терапии (в том числе и краниоспинального облучения) существенно не влияли на длительность безрецидивного периода и общую продолжительность жизни. Следует отметить, что авторы продемонстрировала статистически значимые различия в продолжительности пациентов с НБ и ГНБ, диагноз ГНБ стал позитивным прогностическим маркером. К сожалению, в данном исследовании не оценивалась длительность безрецидивного периода, а также число рецидивов в зависимости от типа гистологического диагноза. Другим недостатком, если рассматривать исследование в аспекте темы настоящей диссертационной работы, стала невозможность достоверно экстраполировать клинико-морфологические факторы, влияющие на ОВ у больных моложе 19 лет, на прогноз пациентов более старшего возраста, поскольку результаты исследования рассчитывались для общей когорты, чей возрастной состав приведен выше. И наконец, X. Lu и соавт., подобно многим другим специалистам по интересующей нас теме, обошли вниманием молекулярно-генетические характеристики НБ и ГНБ, не ставили своей задачей оценить их влияние на прогноз, а также не прослеживали, как различные химиотерапевтические подходы влияли на продолжительность жизни взрослых пациентов с данными типами эмбриональных опухолей.

РЕЗЮМЕ

Супратенториальные НБ и ГНБ являются редкими злокачественными опухолями ЦНС у взрослых пациентов, что объясняет малую изученность клинических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей этих опухолей, а также отсутствие четких стандартов лечения и факторов прогноза. Определенные сведения о данных опухолях представлено в последних редакциях Классификации опухолей головного мозга, выпускаемых ВОЗ, что свидетельствует о некотором увеличении внимания к ним. Следует подчеркнуть, что в настоящий момент невозможно достоверно судить о заболеваемости и прогнозе супратенториальных НБ и ГНБ у взрослых пациентов, что связано с отсутствием широкого доступа к технологиям молекулярной диагностики (верификация диагноза НБ и ГНБ до сих пор основывается на морфологических и иммунологических критериях). Несмотря на то, что в современной Классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. ГНБ не представлены отдельным нозологическим видом, а включены в рубрику «НБ с активацией гена FOXR2» (Louis D.N., 2021), в некоторых исследованиях продемонстрирован различный прогноз для жизни у пациентов с НБ и ГНБ (Horten B., 1976; Lu X., 2020). Относительно стандартов лечения взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ ситуация столь же удручающая: в настоящее время их попросту не существует – имеются только рекомендации RUSSCO 2023 (Улитин А.Ю., 2023). Но и данные рекомендации нельзя считать исчерпывающими, т.к. упоминая о химиотерапии при НБ и ГНБ, авторы оставляют нерешенными целый ряд вопросов (и прежде всего, применение лучевой терапии при данных заболеваниях). Наконец, не до конца изучены такие важнейшие факторы, как клиничко-морфологические характеристики, молекулярно-генетические маркеры и параметры проводимого лечения, влияющие на прогноз заболевания для взрослых пациентов. Все это и обуславливает актуальность, теоретическую и практическую значимость настоящего диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика исследования

Проведено ретро-проспективное исследование, в которое включен 31 взрослый пациент (18 лет и старше) с диагнозом «супратенториальные НБ и ГНБ», прооперированные в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 2010 по 2022 гг. (Приложение А, Таблица А.6). В группу ретроспективного анализа вошло 17 клинических наблюдений, в проспективную – 14. Материалами для исследования послужили архивная медицинская документация, а также опыт собственного лечения больных с верифицированным гистологическим диагнозом.

Все больные были разделены на две группы в соответствии с гистологическим типом опухоли: группа пациентов с нейробластомами включила 15 больных, группа пациентов с ганглионейробластомами – 16. Соотношение пациентов по полу (мужчины: женщины) в группе НБ составило 2,8:1, а в группе ГНБ – 1,7:1. Межгрупповых различий по соотношению мужчин и женщин не было выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу (n=31)

Пол	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Уровень значимости р
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
женщины	4	26,7	6	37,5	0,704
мужчины	11	73,3	10	62,5	

Средний возраст пациентов составил 36,0 лет в группе НБ и 38,8 лет у пациентов с ГНБ (Таблица 2).

Таблица 2 – Возраст пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

Группа пациентов	Возраст пациентов в годах				Уровень значимости р
	среднее значение	стандартное отклонение	минимум	максимум	
НБ (n=15)	36,0	17,7	18	72	0,604
ГНБ (n=16)	38,8	11,8	18	65	

Примечание – по среднему возрасту группы пациентов сопоставимы (p=0,604)

2.2 Клинико-неврологическое обследование пациентов

Изучались особенности анамнеза заболевания, при этом оценивались симптомы, которыми впервые проявилось заболевание, а также время, которое прошло от дебюта до выполнения МРТ головного мозга. В стационаре перед операцией и после нее проводился неврологический осмотр, включающий оценку уровня сознания по шкале комы Глазго, наличие общемозговой неврологической симптоматики, обусловленной повышенным внутричерепным давлением, очаговой неврологической симптоматики, в том числе оценка мышечной силы в конечностях по пятибалльной шкале. Функциональный статус пациентов оценивался по шкале Карновского (Приложение А, Таблица А.7). Пациентов осматривали офтальмолог (оценка остроты зрения, поля зрения, состояния диска зрительного нерва), отоларинголог (оценка остроты слуха, функции глотания и фонации) и терапевт/кардиолог (определение общесоматического статуса). На 1-е сутки после операции и на момент выписки из стационара функциональный статус пациентов определялся повторно.

2.3 Нейровизуализационные методы обследования пациентов

МРТ головного мозга у всех пациентов выполнялась на аппаратах с напряжением магнитного поля 1,5/3 Тесла (MAGNETOM Essenza 1,5 Тесла,

Siemens, Германия; MAGNETOM Skyra 3,0 Тесла, Siemens, Германия) в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, DWI, T1 после введения гадолиний-содержащего контрастного препарата). Диагностика проводилась на амбулаторном этапе и/или в стационаре, если с момента предыдущей МРТ прошло более 3-х недель. При изучении нейровизуализационных характеристик оценивались локализация опухоли, в том числе распространение в глубокие отделы полушарий головного мозга (базальные ганглии) и соседние доли. Размеры опухоли оценивались по ее диаметру в наибольшем измерении. Также изучался характер накопления контрастного вещества, оценивалась степень перифокального отека, наличие кистозного компонента, кальцинатов, кровоизлияний в опухолевой ткани.

Характер накопления контрастного вещества оценивался на постконтрастных режимах T1 и классифицировался следующим образом: 0 – отсутствует накопление контрастного вещества опухолью, I – слабое накопление контрастного вещества; интенсивность сигнала ниже, чем у жировой ткани; II – интенсивное накопление контрастного вещества с сигналом выше, чем в жировой ткани.

Выраженность перифокального отека оценивалась на режиме T2 Flair. Выделялись следующие степени распространенности перифокального отека: I – распространенность перифокального отека меньше, чем объем опухоли, II – отек и опухоль равны по площади, III – распространенность отека больше, чем объем опухоли.

2.4 Методы хирургического лечения пациентов

Хирургическое вмешательство осуществлялось с применением микрохирургических инструментов, бинокулярных луп Heine HR 2,5x (Германия) и операционных микроскопов Leica M500N OHS-1, Leica M720 OH5 (Германия), и OPMI Pentero 700 Carl Zeiss Meditec AG (Германия).

В группе пациентов, подвергавшихся ретроспективному анализу, изучались операционные протоколы, где особое внимание уделялось описанию

характеристик опухоли: границы опухоли с нормальным мозговым веществом, структура опухоли (мягко-эластическая, плотно-эластичную или неоднородную), степень кровоснабжения (слабая, умеренная, выраженная) и наличие дополнительных патологических включений, таких как кровоизлияния, кисты и кальцинаты. В проспективной группе пациентов данные параметры оценивались лично исследователем во время операции. Для уточнения локализации и характеристик опухоли интраоперационно применялась УЗ-навигация (аппарат Sonoline Siemens, Германия). Интраоперационное УЗИ также применялось для контроля радикальности удаления опухоли. Дополнительные адъювантные методы лечения во время операции (фотодинамическая терапия, интраоперационная лучевая терапия и др.) у пациентов не проводились. Электрофизиологическое мониторирование осуществлялось на аппарате NicoletOne (США) с проведением картирования моторной коры, электроэнцефалографии, транскраниальной электростимуляции.

Объем произведенной циторедукции определяли путем оценки данных МРТ головного мозга, полученных в течение 72 часов после операции. Исследование проводилось в режимах T2, FLAIR и T1 после введения контрастного препарата для контрастируемых опухолей (n=23), а для неконтрастируемых опухолей (n=8) – только в режиме T2 и FLAIR. Степень резекции опухоли подразделялась на 4 степени соответственно критериям, предложенным D. R. MacDonald и соавт. (1990): близко к тотальному – удаление опухоли в объеме 95% и более от первоначального; субтотальная – 80–94% опухолевого объема; частичное удаление – 79–50%; открытая биопсия – объем резекции менее 50% (MacDonald D.R., 1990) В послеоперационном периоде проводилась оценка осложнений: наличие кровоизлияний в ложе удаленной опухоли или в оставшийся фрагмент опухоли, возникновение эпилептических приступов, инфекционно-воспалительные или тромбоэмболические осложнения.

2.5 Методология патоморфологического исследования

Верификация гистологического диагноза осуществлялась в соответствии с Классификацией опухолей ЦНС, опубликованной ВОЗ в 2016 году, ввиду невозможности (по ряду причин) тестирования опухолевого материала на наличие активации гена FOXR2. В ретроспективной группе пациентов (n=17) гистологическое исследование выполнялось с архивных блоков с выполнением ИГХ-анализа. У пациентов из проспективной группы (n=14) биопсийный материал был получен во время первого хирургического вмешательства. Вначале был произведен длительный фиксационный процесс опухолевых образцов в растворе формалина концентрацией 10% в течение 24 часов при постоянной температуре 18–20°C. Следующим этапом процедуры было тщательное промывание образцов в дистиллированной воде и последовательная обработка восходящими степенями спирта. После этого опухоль фиксировалась в парафиновых блоках. При помощи микротомы были изготовлены тонкие парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, которые впоследствии были перенесены на специальные предметные стекла. Перед стадией окрашивания гематоксилином и эозином проводилась депарафинизация срезов, что включало их обработку ксилолом в течение 1–2 минут, с последующим промывкой 96%-ным этиловым спиртом и дистиллированной водой. После окрашивания оценивалось наличие некрозов, клеточного и ядерного полиморфизма, митозов, пролиферации сосудов и эндотелия. С точки зрения патоморфологии НБ и ГНБ характеризуются как опухоли, состоящие из низкодифференцированных нейроэпителиальных клеток. Их отличительными признаками также являются розетки Гомера-Райта, палисадные паттерны клеток, участки некроза, пролиферация сосудов и/или эндотелия, наличие зон нейроцитарной дифференцировки среди слоев плотно упакованных примитивных эмбриональных клеток. Кроме того, в ГНБ выявлялись крупные опухолевые ганглионарные клетки.

После отбора наиболее информативных блоков проводилось иммуногистохимическое окрашивание гистологического материала.

Использовались антитела к синаптофизину (Syn), глиально-фибрилярному белку (GFAP), нейроспецифической эналазе (NSE), кластеру дифференцировки 99 (CD99), а также определялся MIB-1 – индекс пролиферативной активности Ki-67 (таблица 3). Иммуногистохимические исследования проводились с использованием полуавтоматического иммуностейнера «Lab Vision Autostainer 360» от ThermoScientific, согласно протоколам, предоставленным производителями антител (DakoCytomation, Дания) и медицинскими приборами. Визуализация приготовленных препаратов осуществлялась с помощью микроскопа LEICA DM2500, а для создания цифровых фотографий использовалась камера LEICA DFC450.

Таблица 3 – Антитела, использованные для проведения иммуногистохимического исследования гистологического материала

Антитело	Клон	Разведение	Окрашивание
1	2	3	4
Syn	27G12	1:100	цитоплазматическое
GFAP	poly	1:1200	цитоплазматическое
NSE	BBS/NC/V1-H14	1:400	цитоплазматическое
CD99	12E7	1:50	мембранное
Ki-67	MIB-1	RTU*	ядерное

Примечание – * RTU – разведенный и готовый к использованию

На этапе анализа ИГХ-исследования индекс пролиферативной активности определялся как процент клеток, в которых наблюдалось окрашивание антител к Ki-67. Интенсивность мембранного и цитоплазматического окрашивания антителами оценивалось полуколичественным методом: 0 – отсутствие окрашивания, 1+ – слабое окрашивание (<25% окрашенных клеток), 2+ – умеренное (25%–50% окрашенных клеток), 3+ – интенсивное (>50% окрашенных клеток).

2.6 Методология молекулярно-генетического исследования

Молекулярно-генетическое исследование опухолей проводилось с определением экспрессии матричной РНК генов VEGF, TP53, β -тубулин III класса, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC1 (см. таблицу 4) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в лаборатории отдела биологии опухолевого роста под руководством проф. Е.Н. Имянитова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России). Для выделения мРНК генов использовались патоморфологические образцы опухолевой ткани из архивных парафиновых блоков от первой операции, в которых было, как минимум, 80% опухолевых клеток. Нуклеиновые кислоты выделялись после микродиссекции с целью обогащения материала опухолевыми клетками при помощи опубликованных ранее методик (Mitiushkina N.V., 2013). Основные этапы определения экспрессии мРНК генов при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени включали:

1. Выделение мРНК.

Депарафинизация образцов в ксилоле и лизис тканей путем инкубации в течение 12 часов с буфером (1xTE (10 ммоль Tris-HCl (pH=8,0), 0,1 ммоль ЭДТА; pH=8,0), 2% натрия додецилсульфат) и протеинкиназой K при 60 C. Органическую экстракцию проводили с помощью реагента TRIzol (Life Technologies). Преципитацию нуклеиновых кислот проводили в присутствии изопропанола, 3M-ацетата натрия (pH=4,0) и гликогена в качестве коосадителя.

2. Синтез комплементарной ДНК.

Полученный раствор РНК использовали для синтеза комплементарной ДНК в реакции обратной транскрипции. Обратная транскрипция проводилась в объеме 20 мкл реакционной смеси, состоящей из 5-кратный буфер для обратной транскриптазы (4,0 мкл), обратную транскриптазу M-MuLV (Promega) (50 единиц), смесь dNTP (10мМ каждого) (1,0 мкл), случайные гексапраймеры (10 ое/мл) (1,0 мкл), ингибитор РНКаз (8 единиц) и 10 мкл раствора РНК. Температурный режим обратной транскрипции: 20°C – 5 мин, 38°C – 30 мин, 95°C – 5 мин.

Таблица 4 – Гены, экспрессия которых проанализирована методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у больных с нейробластомой и ганглионейробластомой, включенных в исследование

Название гена	Кодируемый белок	Локализация в хромосоме (p*, q**)	Номер HGNC* **	Функция	Цель определения
1	2	3	4	5	6
VEGF-A	сосудистый эндотелиальный фактор роста А	6p21.1	12680	индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует миграции клеток, ингибирует апоптоз и индуцирует проницаемость кровеносных сосудов	прогноз агрессивности биологического поведения опухоли; мишень для таргетной терапии бавацизумабом
TP53	опухолевый белок p53	17 p13.1	11998	ген-супрессор	прогноз агрессивности биологического поведения опухоли
β -тубулин III класса	β -тубулин III класса	16q24.3	20772	представляет собой микротрубочковый элемент семейства тубулинов, обнаруживаемый почти исключительно в нейронах	предиктор чувствительности к винкристину

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
PDGFR- α	тромбоцитарный фактор роста α	4q12	8803	способствует пролиферации миграции клеток	прогноз агрессивности биологического поведения опухоли; мишень для таргетной терапии бевацизумабом и иматинибом
C-kit	КІТ протоонкоген, рецепторная тирозинкиназа	4q12	6342	играет важную роль в регуляции выживания и пролиферации клеток	прогноз агрессивности биологического поведения опухоли; мишень для таргетной терапии иматинибом
MGMT	О-6-метилгуанин- ДНК- метилтрансфераза	10q26.3	7059	фермент репарации ДНК	предиктор чувствительности к препаратам алкильной группы (темозолomid)
ERCC1	фермент комплиментарной эксцизионной репарации ДНК	19q13.32	3433	ген репарации ДНК	предиктор чувствительности к препаратам платины

Примечание: *p – короткое плечо хромосомы; **q – длинное плечо хромосомы; ***HGNC – комитет по номенклатуре генов человека

3. Анализ экспрессии мРНК.

Анализ экспрессии мРНК с помощью ПЦР в режиме реального времени проводилось на приборе BioRad CFX96 Real-time PCR Detection System по методике, ранее описанной Е.Н. Имянитовым (Имянитов Е.Н., 2007; Имянитов Е.Н., 2008).

С помощью специфических праймеров в присутствии TaqMan-зондов амплифицировали последовательности кДНК гена-мишени и гена-рефери (SDHA). Смесь для амплификации (20 мкл) включала 1 мкл раствора кДНК,

2,0 ед. активного фермента ДНК-полимеразы ThermoStar, 1-кратный ПЦР-буфер, 2,5 mM MgCl₂, нуклеотидтрифосфаты (по 200 мкМ каждого), по 300 нМ прямой и обратный праймеры и TaqMan-зонд. Последовательность праймеров представлена в таблице 5. Этапы ПЦР-амплификации состояли из денатурации в течение 20 сек при 95°C, отжига и синтеза в течение 1 мин при 60°C, 45 циклов. Все реакции проводили в двух экземплярах, среднее значение использовали для дальнейших расчетов. Анализ кривой плавления проводили после каждого опыта. Количество ПЦР-продукта измерялось в каждом цикле ПЦР с помощью флуоресцентных меток и определения приращения флуоресцентного сигнала в каждый момент времени (ΔR_n)

Таблица 5 – Метки и праймеры, использованные для определения экспрессии генов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Ген	Последовательность праймеров 5' - 3'
1	2
VEGF	F: AGGAGAGATGAGCTTCCTAC
	R: GCTTTCTCCGCTCTGAGCA
	P: FAM- TGCAGACCAAAGAAAGATAGAGCA-BHQ
TP53	F: CGGACGGAATCCTATATGC
	R: TCCACGAGTTTCTTACTGAGA
	P: FAM-CAGAGATGTGACAGCCACCGTG-BHQ
β -tubulin III	F: CTTTGGACA TCTCTTCAGGC
	R: ACCACATCCAGGACCGAATC
	P: FAM-ACAATTTTCATCTTTGGTTCAGAGTGG-BHQ
PDGFR- α	F: TAGTGCTTGGTCGGGTCTTG
	R: CTGGATCTGGCCGTGGGT
	P: FAM- CGTTTGGGAAGGTGGTTGAAGGA-BHQ
C-kit	F: GCAAATACACGTGCACCAAC
	R: CCATACAAGGAGCGGTCAAC
	P: FAM-GAAAAGCTTGGCAGGATCTCTAAC-BHQ
MGMT	F: TGAAA TGAAACGCACCACACT
	R: TGGGACCTCCACGGCATC
	P: FAM-CAGACCCTGCTCACAACCAGAC-BHQ
ERCC1	F: CCTGCTTGTCCAGGTGGA T
	R: GCTCCAGGCGAGGATCAAT
	P: FAM-CTGGCTAAGATGTGTATCCTGGC-BHQ

1	2
ген-рефери SDHA	F: CCACTCGCTATTGCACACC
	R: CACTCCCCGTTCTCCA TCA
	P: HEX-ACGGTCTCTGCGATATGATACCA-BHQ

Относительная экспрессия каждого гена в каждом образце рассчитывалась как разность между пороговыми циклами амплификации гена-мишени и гена-рефери (SDHA):

$$\Delta Ct = Ct (\text{ген-мишень}) - Ct (\text{ген-рефери})$$

, где Ct – Cycle threshold (пороговый цикл амплификации). Пороговый цикл амплификации определялся как значение цикла ПЦР, при котором сигнал флуоресценции превышает пороговую линию (Рисунок 6).

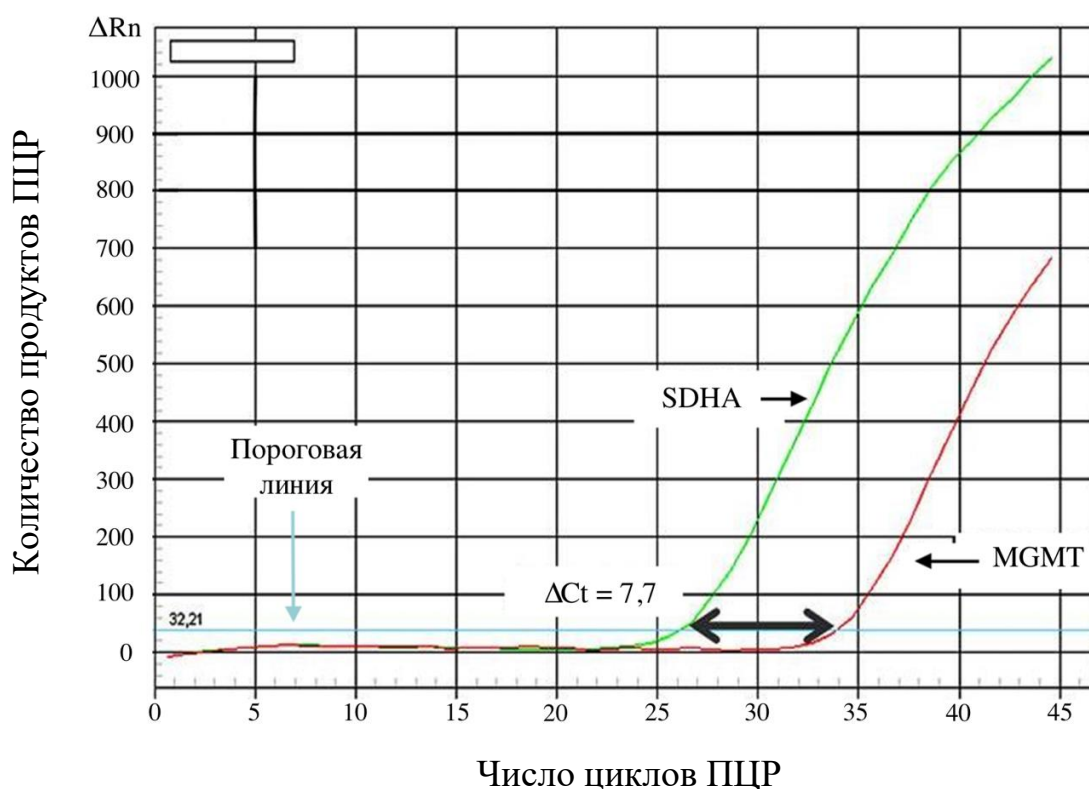


Рисунок 6 – Пример графика амплификации мРНК гена MGMT при проведении полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Пороговый цикл амплификации гена-мишени (MGMT) = 26, пороговый цикл амплификации гена-рефери (SDHA) = 26,3; $\Delta Ct = 7,7$; ΔRn – приращение флуоресцентного сигнала продуктов ПЦР в каждый момент времени.

Пороговые значения для разграничения высокого и низкого уровня экспрессии были определены как 20-й и 80-й процентиля относительной экспрессии каждого гена в выборке из 50 опухолей разных локализаций. Случаи с показателем экспрессии ниже 20 перцентиля относились к категории «низкой», выше 80 перцентиля – к категории «высокой» экспрессии. Промежуточные значения оценивались как «средняя» экспрессия» (Таблицу 6).

Таблица 6 – Пороговые значения ΔCt для определения уровней экспрессии мРНК генов

мРНК ген	VEGF	TP53	β -tubulin III	PDGFRA	C-kit	MGMT	ERCC1
уровень экспрессии мРНК генов							
низкий	>1,8	>1,1	>5	>1,4	>3,6	>3	>1,5
средний	<1,8	<1,1	<5	<1,4	<3,6	<3	<1,5
	>-1,3	>-0,5	>2	>-1,8	>-0,5	>0,7	>0
высокий	<-1,3	<-0,5	<2	<-1,8	<-0,5	<0,7	<0

2.7 Методы адьювантного лечения пациентов

В качестве послеоперационных противоопухолевых или адьювантных методов лечения пациенты получали ЛТ и ХТ. Проводился анализ видов ЛТ, схем ХТ в первой линии. Лучевая терапия осуществлялась на следующий аппаратах: линейный ускоритель Elekta Axesse (Швеция), линейный ускоритель Philips SL-75-5MT (Нидерланды), линейный ускоритель Varian Clinac 2100 CD (США), роботизированная радиохирургическая система Accuray Cyber Knife G4 (США), радиохирургическая установка Elekta Leksell Gamma Knife Perfection (Швеция).

В процессе противоопухолевого лечения пациентам выполнялись контрольные нейровизуализационные исследования на МР-аппаратах с напряжением магнитного поля 1,5 Т и 3 Т в режимах T2, FLAIR, DWI, T1 до и после введения контрастного препарата. Оценка эффективности терапии

производилась согласно критериям RANO (van den Bent M.J., 2011; Wen P.Y., 2017; Кобякова Е.А., 2021): полный ответ, частичный, стабилизация и прогрессирование (Приложение А, Таблица А.8). Объективным ответом считался полный или частичный ответы на терапию. Ряду пациентов (n=7) для принятия решения о возникновении рецидива заболевания выполнена ПЭТ/КТ головы на сканерах Gemini TF (Philips, Нидерланды), Biograph CT 16 (Siemens, Германия), Biograph mCT 128 (Siemens, Германия) с внутривенным введением радиофармпрепарата (РФП) ^{11}C -метионин. Патологически повышенным накоплением РФП, свидетельствующем о рецидиве или продолженном росте опухоли, считался индекс накопления более 1,8. Индекс накопления РФП рассчитывался как отношение накопления РФП в опухоли к неизменному веществу головного мозга.

2.8 Оценка показателей выживаемости и катамнеза пациентов

Катамнестические данные были прослежены у всех пациентов. Их сбор осуществлялся путем личного осмотра пациентов на консультативном приеме, анкетирования и опроса по телефону. При этом ставилась задача выяснить состояние пациента на момент опроса, определить характер проводимого лечения, время наступления рецидива. В случае смерти пациента фиксировалась дата летального исхода. Показатели безрецидивной выживаемости и общей выживаемости рассчитывались в неделях и месяцах от момента хирургического лечения до наступления рецидива или смерти соответственно. Средний период наблюдения за пациентами составил 39 мес ($\pm 34,5$ мес). Глубина катамнеза составила от 2 до 12 лет.

2.9 Статистическая обработка данных

Для анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики согласно общепринятым правилам по обработке и представлению результатов (Юнкеров В.И., 2011; Трухачева Н. В., 2013).

Для накопления данных и их первичной сортировки использовался Microsoft Excel 2010. Массив данных исследования состоял из 76 показателей, полученных от 31 пациента. Статистический анализ данных производился с применением программного обеспечения Statistica 13.6.0. («StatSoft», USA). Использовались методы описательной статистики: проверка на нормальность распределения выборки проводилась с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M, \pm SD$). Ненормально распределенные количественные данные представлены в виде медианы и 25–75% интерквартильного размаха ($Me, 25-75$). Для номинативных признаков определяли абсолютные значения (n) и процентные доли (%). Для выявления различий между нормально распределенными количественными показателями использовали Т-критерий Стьюдента, между ненормально распределенными количественными показателями – критерий U-критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между номинативными признаками применяли двусторонний критерий Хи-квадрат, критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, тест Фишера. Критерий статистической достоверности получаемых выводов установлен как $p < 0,05$.

Оценивались показатели выживаемости: медианы БРВ и ОВ как промежуток времени от момента проведения хирургического лечения до момента завершения исследования, в течение которого как минимум у 50% пациентов не наступал рецидив или летальный исход соответственно. Для выявления различий в длительности медиан БРВ и ОВ в двух группах использовался log-rank test (Kaplan E. L., 1958). Для визуальной демонстрации продолжительности жизни и безрецидивного периода были построены ступенчатые кривые Каплана-Майера,

где зависимой переменной являлось наступление рецидива и летального исхода, а независимыми переменными (предикторами) выступали клинико-морфологические и молекулярно-генетические признаки.

Для оценки влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических переменных (предикторов) на БРВ и ОВ производилось построение прогностических моделей: однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ Кокса. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения рисков (HR), доверительных интервалов (95% CI) и значения *p*-value.

Для визуального представления данных использовались графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм Microsoft Office.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

При распределении клинических наблюдений по возрасту обращает на себя внимание, что относительно молодой возраст (до 30 лет) более характерен для пациентов с НБ (n=8), нежели для тех, у кого диагностирована ГНБ (n=3; рисунок 8; $p=0,045$). Пациентов старше 50 лет также было больше в группе НБ (n=5) по сравнению с группой ГНБ (n=2; $p=0,234$).

Распределение клинических наблюдений с обеими нозологическими типами опухолей по возрасту представлено на рисунках 7 и 8.

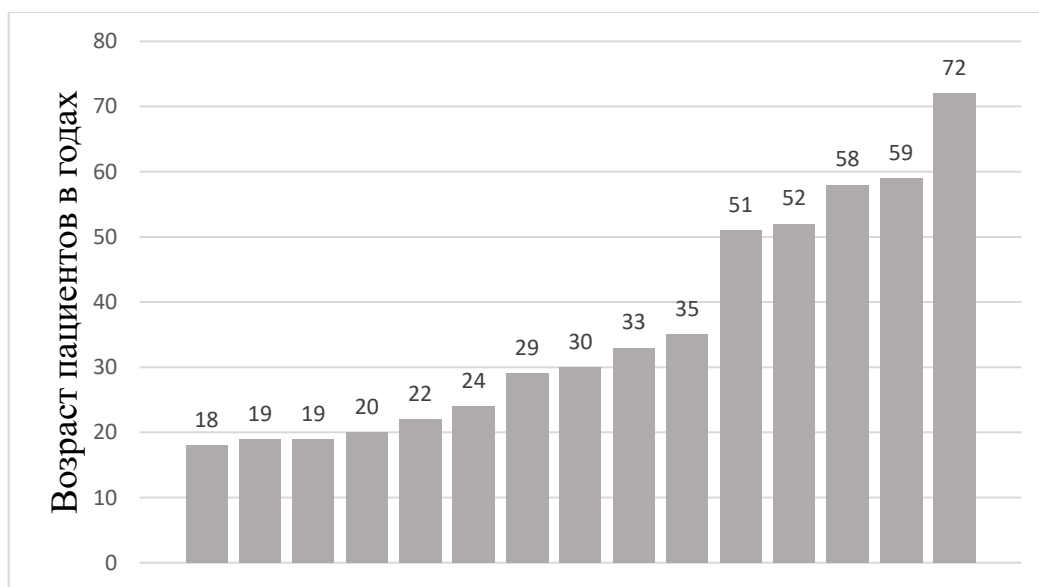


Рисунок 7 – Распределение 15 клинических наблюдений с нейробластомой в зависимости от возраста

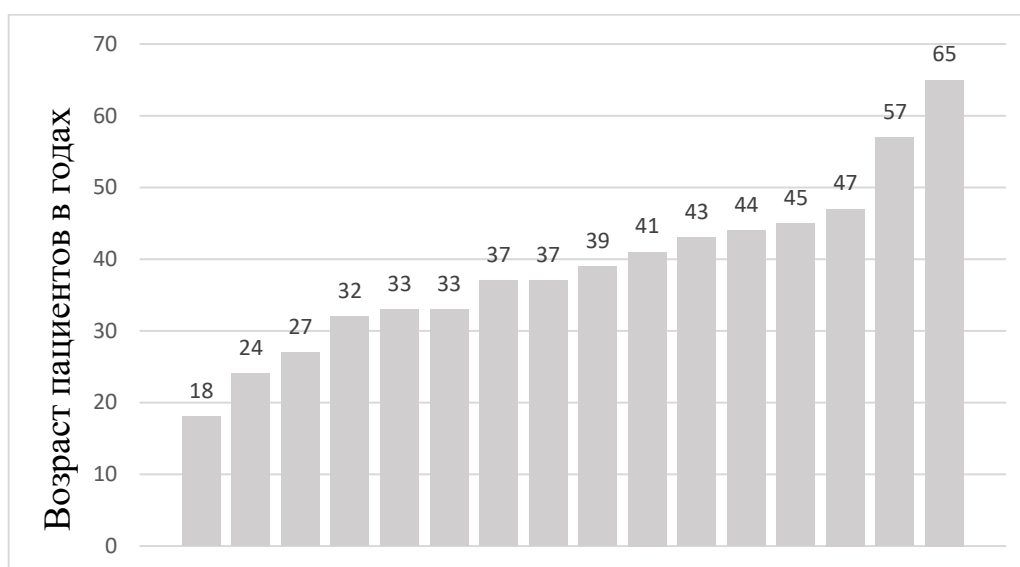


Рисунок 8 – Распределение 16 клинических наблюдений с ганглионейробластомой в зависимости от возраста

При изучении клинического течения заболевания была произведена оценка синдрома, с которого оно дебютировало (Таблица 7). Здесь и далее нижним подчеркиванием выделены показатели уровня значимости, при которых достигнута статистическая достоверность межгрупповых различий.

Таблица 7 – Дебют заболевания

Клиника начала заболевания	Число пациентов						Уровень значимости р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
синдром повышенного ВЧД	4	26,7	5	31,2	9	29,0	0,909
эпилептический синдром	4	26,7	11	68,8	15	48,4	<u>0,048</u>
очаговая симптоматика	7	46,6	0	0	7	22,6	<u>0,008</u>

В группе пациентов с НБ заболевание манифестировало с очаговых симптомов, а синдром повышенного ВЧД и эпилептический синдром отмечались в одинаковом количестве случаев. А в группе ГНБ в качестве первого проявления заболевания значительно превалировал эпилептический синдром ($p=0,034$), при

этом очаговая симптоматика в качестве первого проявления заболевания не наблюдалась ни в одном случае ГНБ. Более того, между группами отмечаются достоверные различия по частоте дебюта заболевания эпилептическим синдромом ($p=0,048$) и очаговой неврологической симптоматикой ($p=0,008$). Но, несмотря на то что наличие эписиндрома наблюдалось чаще у больных с ГНБ, время от появления первого симптома до диагностирования заболевания в группах не отличалось ($p=0,323$; Таблица 8).

Таблица 8 – Время от дебюта заболевания до проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга

Длительность постановки диагноза	Число пациентов				Уровень значимости Р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		
	Me*	25–75% интерквартильный размах	Me	25–75% интерквартильный размах	
время в неделях	6	3;24	5,5	2;11	0,323

Примечание – *Me, 25;75 – медиана; 25–75% – интерквартильный размах

При поступлении в стационар каждый пациент осматривался неврологом. Характеристика клинической картины заболевания представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Клинические проявления заболевания на момент поступления в стационар

Клинический симптом	Число пациентов						Уровень значимости Р	
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)			
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%		
снижение уровня сознания	0	0	1	6,3	1	3,2	0,974	
головная боль	10	66,7	10	62,5	20	64,5	0,894	
интеллектуально-мнестические нарушения	5	33,3	5	31,3	10	32,3	0,795	
речевые нарушения	моторная афазия	3	20,0	0	0	3	9,7	0,203
	сенсорная афазия	0	0	1	6,3	1	3,2	0,974
	сенсорно-моторная	1	6,7	1	6,3	2	6,5	0,974
снижение поверхностной чувствительности в конечностях	4	26,7	5	31,3	9	29,0	0,909	
парез мимической мускулатуры	3	20,0	3	18,8	6	19,4	0,714	
снижение мышечной силы в конечностях	6	40,0	6	37,5	12	38,7	0,822	
статокинетические расстройства	лобная атаксия	2	13,3	1	6,3	3	9,7	0,954
	височная атаксия	0	0	2	12,5	2	6,5	0,465
эпилептический синдром	генерализованные приступы	6	40,0	10	62,5	16	51,6	0,712
	фокальные приступы	3	20,0	2	12,5	5	16,1	
гемианопсия	1	6,7	6	37,5	7	22,6	<u>0,015</u>	
застойные явления на глазном дне	5	33,3	5	31,3	10	32,3	0,795	

Подчеркнем, что в симптомах проявления заболевания практически не было выявлено статистически значимых различий. Исключение составляет изменение поля зрения: в группе ГНБ значительно чаще выявлялась гемианопсия по сравнению с группой НБ ($p=0,015$), что объясняется более частой локализацией ГНБ в височных и затылочных долях (таблица 11). Эпилептический синдром наблюдался в большом числе случаев, как у пациентов с НБ ($n=9$; 60%), так и у больных с ГНБ ($n=12$; 75%). При оценке соотношения фокальных и генерализованных приступов у пациентов с ГНБ чаще наблюдались генерализованные приступы ($p=0,005$), а группе НБ статистически значимой разницы между числом пациентов с фокальными и генерализованными приступами не было (рисунок 9). Межгрупповых различий по характеру эпилептических приступов на момент проведения оперативного лечения не выявлено ($p=0,712$).

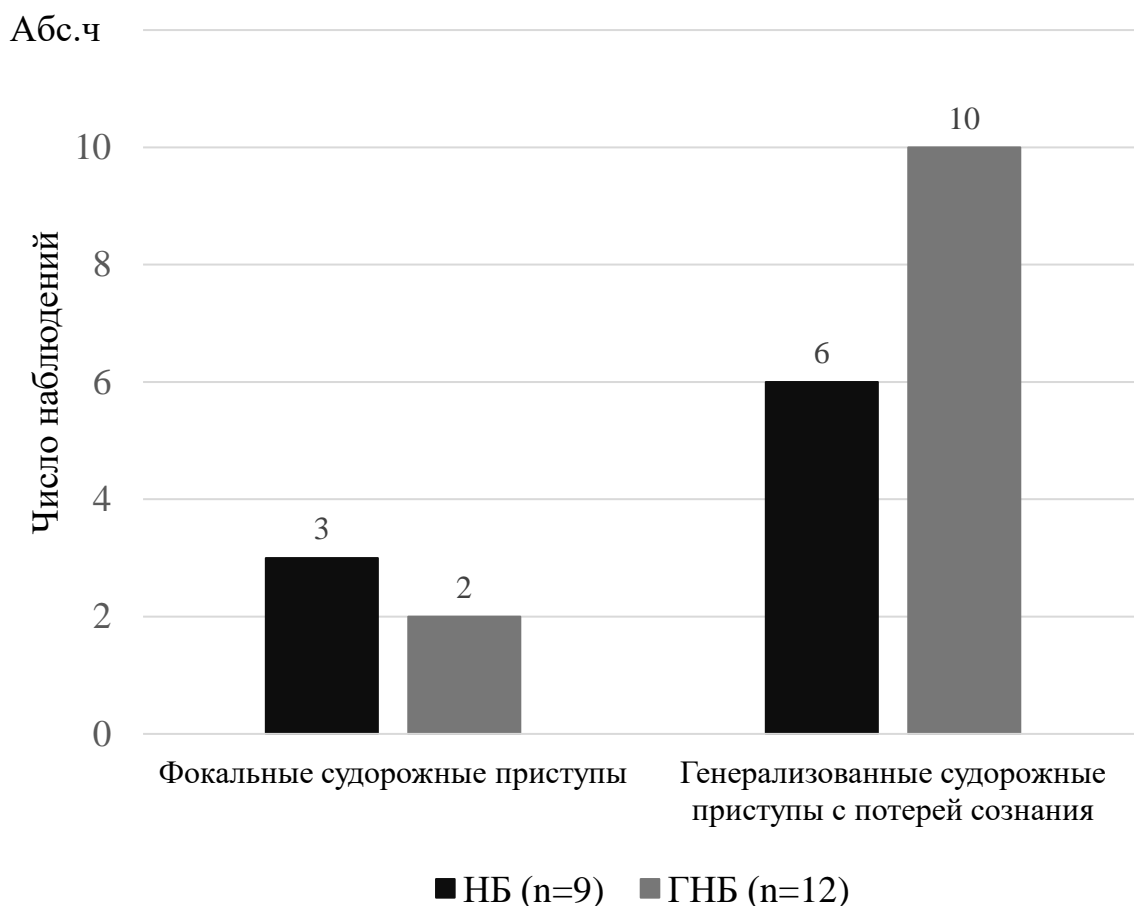


Рисунок 9 – Типы эпилептических приступов у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

На момент поступления в стационар статистически значимых различий при оценке функционального статуса по шкале Карновского в исследуемых группах выявлено не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Функциональный статус больных, оцененный по шкале Карновского

Количество % по шкале Карновского	Число пациентов						Уровень значимости Р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
90–100%	0	0	2	12,5	2	6,5	0,494
70–80%	13	86,7	10	62,5	23	74,2	0,261
50–60%	2	13,3	4	25,0	6	19,3	0,714
Ме (25–75% интерквартильный размах)	80 (70–80)		75 (65–80)		80 (65–90)		0,707

Пациенты имели преимущественно средний процент по шкале Карновского (70–80%). В тоже время у пациентов с нейробластомами хороший функциональный статус (90–100%) не встречался. При этом у больных с ГНБ в два раза чаще по сравнению с НБ наблюдался низкий функциональный статус (50–60%), однако, без статистически значимых различий ($p=0,714$).

3.2 Нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом до проведения лечения

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 (Таблица 11). При этом все 4 случая с многоочаговым поражением относились к ГНБ ($p=0,038$).

Таблица 11 – Локализация и объем опухолевого поражения

Оцениваемые признаки	Число пациентов						Уровень значимости р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
объем поражения							
1 доля	9	60,0	9	56,3	18	58,1	0,879
лобная доля	4	26,7	2	12,5	6	19,4	0,588
височная доля	1	6,7	4	25,0	5	16,1	0,369
теменная доля	2	13,3	2	12,5	4	12,9	0,641
затылочная доля	2	13,3	1	6,3	3	9,7	0,954
2 доли	1	6,7	4	25,0	5	16,1	0,369
лобная и височная доли	1	6,7	0	0	1	3,2	0,974
теменная и затылочная доли	0	0	3	18,8	3	9,7	0,248
лобная и теменная доли	0	0	1	6,3	1	3,2	0,974
1 доля и базальные структуры	0	0	2	12,5	2	6,5	0,494
2 доли и базальные структуры	1	6,7	1	6,2	2	6,5	0,494
только базальные структуры	4	26,7	0	0	4	12,9	<u>0,027</u>
локализация							
правое полушарие	7	46,7	9	56,3	16	51,6	0,862
левое полушарие	8	53,3	7	43,7	15	48,4	
многоочаговое поражение в пределах одного полушария							
да	0	0	4	25,0	4	12,9	<u>0,038</u>

В группе ГНБ ни у одного пациента опухоль не располагалась в базальных ганглиях без вовлечения соседних долей мозга. А в группе НБ в четырех (26,7%) наблюдениях опухоль поражала только глубокие отделы мозга ($p=0,027$).

Все опухоли были разделены нами на три категории в зависимости от диаметра: менее 30 мм в диаметре, 30–60 мм и >60 мм в диаметре (Таблица 12). Как в группе НБ, так и в группе ГНБ опухоли преимущественно имели диаметр 30–60 мм.

Таблица 12 – Размеры опухолевого поражения у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии головного мозга

Размер опухоли (наибольший диаметр)	Число пациентов						Уровень значимости р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
менее 30 мм	4	26,6	2	12,5	6	19,4	0,588
30–60 мм	10	66,7	9	56,3	19	61,3	0,822
>60 мм	1	6,7	5	31,2	6	19,4	0,105
М ±*	52,33 ±16,57		53,87±17,98		53,1±17		0,806

Примечание : * М ± – среднее значение и стандартное отклонение.

Достоверных различий в размерах опухолевого поражения в группах пациентов не выявлено ($p>0,05$).

Помимо локализации и размеров оценивались и структурные характеристики НБ и ГНБ (таблица 13). Опухоли характеризовались разнородностью накопления контрастного вещества. Несмотря на то, что НБ и ГНБ относятся к опухолям grade 4, только у 25,8% (8/31) больных наблюдалось интенсивное накопление контрастного вещества. А у 25,8% (8/31) опухолей накопление контраста отсутствовало вовсе, что может имитировать картину доброкачественного новообразования. В таких случаях размер опухолей и ответ на терапию оценивались по МР-режимам T2 и T2 Flair. Перифокальный отек чаще был умеренным (14/31; 45,1%), а выраженный отек визуализировался только у 22,6% (7/31) пациентов. По данным признакам НБ и ГНБ не различались ($p>0,05$). В структуре некоторых опухолей выявлялись кисты, кальцинаты и участки кровоизлияний.

Таблица 13 – МР-характеристики нейробластомы и ганглионейробластомы

Оцениваемые признаки		Число пациентов						Уровень значимости Р
		НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
интенсивность накопления контрастного вещества опухолью	отсутствие накопления контраста	5	33,3	3	18,7	8	25,8	>0,05
	слабое накопление контраста	6	40,0	9	56,3	15	48,4	
	интенсивное накопление контраста	4	26,7	4	25,0	8	25,8	
характер накопления контраста	диффузный	4	26,7	5	31,3	9	29,0	>0,05
	очаговый	6	40,0	6	37,5	12	38,7	
	кольцевидный	0		2	12,5	2	6,5	
выраженность перифокального отека	отек меньше размеров опухоли	8	53,3	6	37,5	14	45,1	>0,05
	отек и опухоль сопоставимы по размеру	4	26,7	6	37,5	10	32,3	
	отек больше размеров опухоли	3	20,0	4	25,0	7	22,6	
наличие внутриопухоле- вых кист	нет	10	66,7	12	75,0	22	71,0	0,909
	да	5	33,3	4	25,0	9	29,0	
наличие кальцинатов	нет	13	86,7	14	87,5	27	88,1	0,641
	да	2	13,3	2	12,5	4	12,9	
наличие кровоизлияний в опухоль	нет	12	80,0	14	87,5	26	83,9	0,938
	да	3	20,0	2	12,5	5	16,1	

Для демонстрации примера специфики нейровизуализационных характеристик, которые могут выявляться как при НБ, так и при ГНБ, приводим следующие клинические случаи.

На рисунке 10 представлена МРТ головного мозга пациента С-ов Ю.Л 33 лет (И/б 1394/2011) с НБ правой височной доли, которая не накапливает контрастный препарат, имитируя доброкачественную внутримозговую опухоль. На рисунке 11 представлена МРТ головного мозга больной Р. 60 лет (И/б 24954/2021) с ГНБ медиальных отделов правой височной доли. В этом случае опухоль представлена несколькими очагами и имеет нейровизуализационные признаки, схожие с глиобластомой.

Отсутствие накопления контраста и умеренный перифокальный отек способны дать ложное представление о «доброкачественном» характере новообразования. Поэтому НБ и ГНБ необходимо дифференцировать с разными первичными опухолями ЦНС, такими, как диффузная астроцитома grade 2, глиобластома, супратенториальные эпендимомы и другие нейроэпителиальные новообразования разных степеней злокачественности.

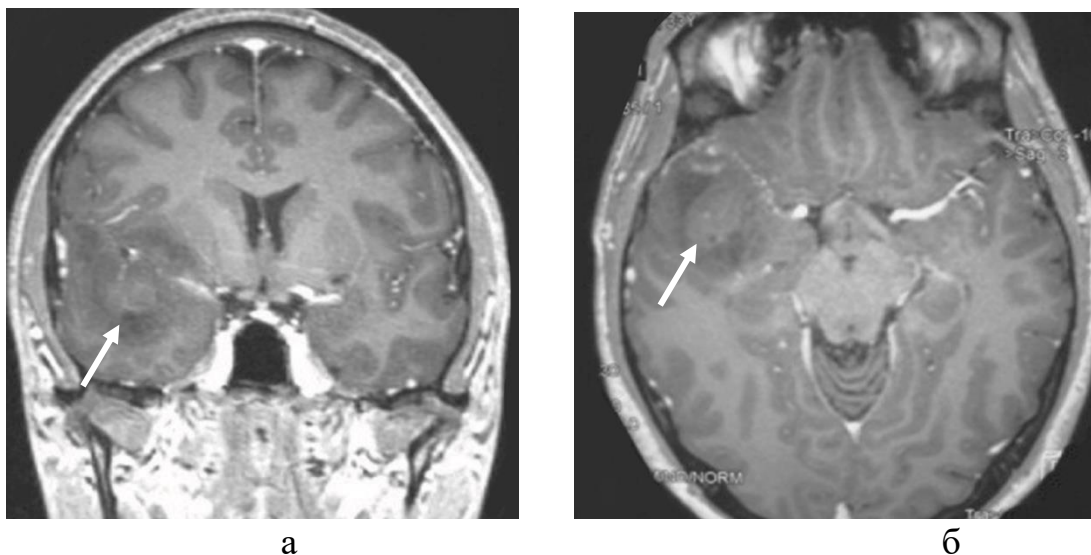


Рисунок 10 – Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением в коронарной (а) и аксиальной (б) проекциях: нейробластома локализуется в полюсе правой височной доли (белая стрелка), характеризуется диффузным типом роста и отсутствием накопления контрастного вещества (И/б 1394/2011)

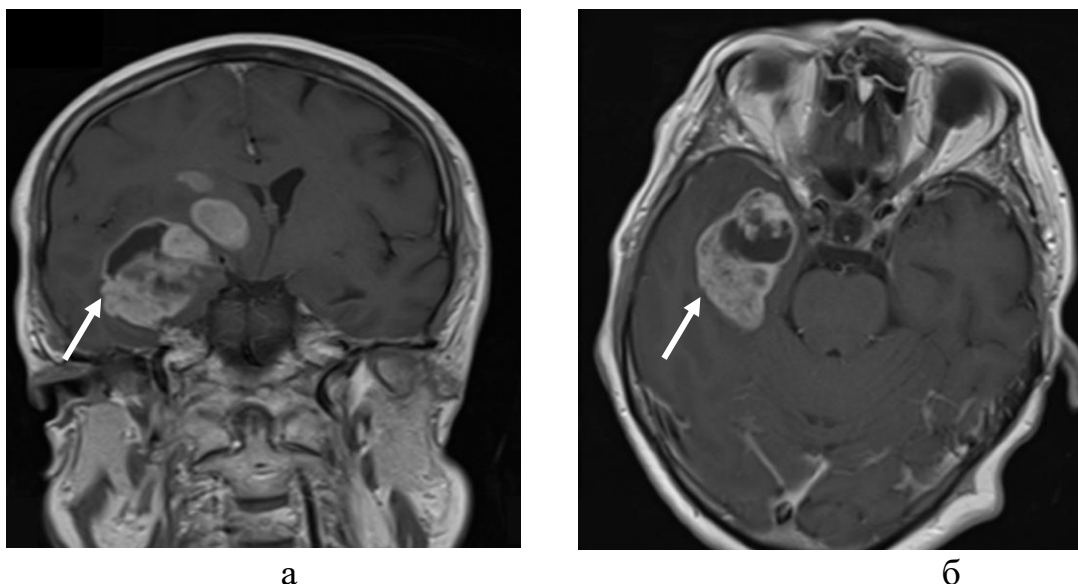


Рисунок 11 – Магнитно-резонансная томография головного мозга в режим T1 с контрастным усилением в коронарной (а) и аксиальной (б) проекциях: ганглионейробластома (белая стрелка) медиальных отделов правой височной доли характеризуется многоочаговым типом поражения, солидно-кистозной структурой и выраженным накоплением контрастного вещества (И/б 24954/2021)

3.3 Результаты хирургического лечения

У всех пациентов первым этапом лечения стало хирургическое вмешательство. В 80,64% (n=25) случаев была проведена костно-пластическая трепанация черепа с тотальной, субтотальной или частичной резекцией опухоли. У 6 больных (19,35%), преимущественно в группе НБ, была выполнена открытая биопсия (Таблица 14). В группе ГНБ примерно в половине случаев выполнялась частичная резекция опухоли.

Таблица 14 – Радикальность хирургического вмешательства

Объем циторедукции	Число пациентов						Уровень значимости р
	НБ (n =15)		ГНБ (n =16)		Всего (n =31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
тотальная резекция	4	26,7	3	18,7	7	22,6	0,685

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8
субтотальная резекция	2	13,3	5	31,3	7	22,6	0,394
частичная резекция	4	26,7	7	43,7	11	35,5	0,457
биопсия	5	33,3	1	6,3	6	19,3	0,057

По объему выполненного первого хирургического вмешательства группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Большинство больных (74,2%, 23/31) были оперированы однократно. В группе НБ только трое больных (20%) перенесли повторное удаление опухоли после рецидива заболевания (Таблица 15). В группе ГНБ 31,3% ($n=5$) пациентов были прооперированы более одного раза.

Таблица 15 – Число хирургических вмешательств у пациентов

Количество операций	Число пациентов						Уровень значимости p
	НБ ($n=15$)		ГНБ ($n=16$)		Всего ($n=31$)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
1 операция	12	80,0	11	68,7	23	74,2	0,489
2 операции	3	20,0	2	12,5	5	16,1	
3 операции	0	0	2	12,5	2	6,5	
4 операции	0	0	0	0	0	0	
5 операций	0	0	1	6,3	1	3,2	

По количеству операций за весь период наблюдения статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось ни в одном из случаев. Осложнения в послеоперационном периоде были отмечены у 19,4% ($n=6$) пациентов, а у 80,6% ($n=25$) больных послеоперационный период протекал гладко. Осложнения после операции преимущественно встречались в группе НБ – 33,3% ($n=5$); в группе ГНБ зафиксирован только один случай менингита (Таблица 16).

Таблица 16 – Послеоперационные осложнения у больных обеих групп

Осложнения	Число пациентов				Уровень значимости Р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
кровоизлияние в ложе удаленной опухоли	1	6,7	0	0	0,310
нарастание гидроцефалии	2	13,3	0	0	0,132
абсцесс головного мозга	1	6,7	0	0	0,310
менингит	1	6,7	1	6,3	0,963
Всего:	5	33,3	1	6,3	0,147

У пациента Ч-ко К.В., 30 лет (И/б 1942/2012) с НБ левых лобной и височной долей на 1-е сутки после хирургического вмешательства (частичное удаление опухоли) было диагностировано кровоизлияние в области оперативного вмешательства, которое привело к ухудшению неврологического статуса с развитием правосторонней гемиплегии и моторной афазии. Больному была выполнена декомпрессионная трепанация черепа и произведена ревизия послеоперационной раны с удалением острой внутримозговой гематомы. В послеоперационном периоде проводилось консервативное и реабилитационные лечение. К моменту выписки состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, 50% по шкале Карновского. У больного Л-ко Д.В., 25 лет (И/б 888/2016), с НБ левой лобной доли на 21-е сутки после операции, по данным МСКТ головного мозга, был диагностирован абсцесс задних отделов левой лобной доли, сопровождающийся выраженным перифокальным отеком. На следующие сутки была выполнена операция по удалению абсцесса (Рисунок 12). В дальнейшем проводилась комбинированная антибактериальная терапия в течение двух недель. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии (по шкале Карновского 70%). У одного пациента с НБ и у одного с ГНБ был диагностирован бактериальный менингит, который регрессировал на фоне стандартной антибактериальной терапии.

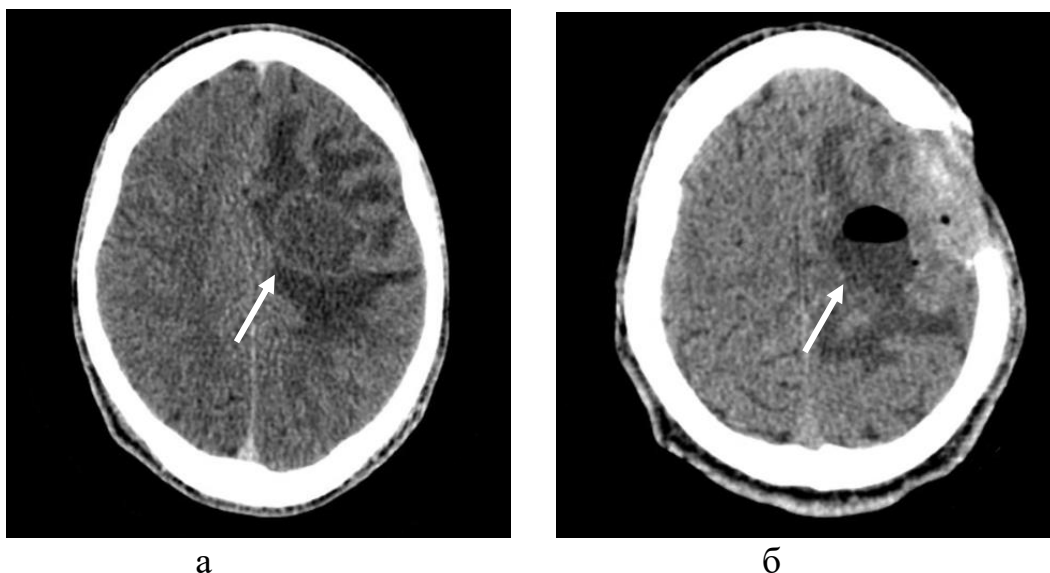


Рисунок 12 – Компьютерная томография головного мозга с контрастным усилением больного Л-ко Д.В., 25 лет (И/б 888/2016): а – послеоперационный абсцесс (белая стрелка) задних отделов левой лобной доли размерами 36x29x43 мм, сопровождающийся умеренным перифокальным отеком мозгового вещества левой лобной доли; б – Компьютерная томография головного мозга после удаления абсцесса левой лобной доли, на которой визуализируется ложе удаленного абсцесса (белая стрелка), заполненное ликвором и воздухом, перифокальный отек сохраняется

Повторные хирургические вмешательства в раннем послеоперационном периоде были выполнены еще двум пациентам с НБ по поводу окклюзионной гидроцефалии. В случае НБ левого таламуса, сдавливающей III желудочек и тело левого бокового желудочка, на 10-е сутки после открытой биопсии опухоли за счет увеличения заднего рога правого бокового желудочка выросла гидроцефалия, проявившаяся гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Пациенту проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование системой среднего давления через задний рог правого бокового желудочка (Рисунок 13). К моменту выписки функциональный статус больного по шкале Карновского соответствовал 80%. Во втором случае НБ первично локализовалась в передних отделах III желудочка с распространением в базальные ганглии правого полушария (больной А-ян С.В., 35 лет, И/б 1737/2014). После открытой биопсии опухоли на 14-е сутки в связи с ухудшением состояния (нарастанием гидроцефального синдрома, сопровождавшегося застоем на глазном дне) пациенту было выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование через задние рога боковых

желудочков. Впоследствии, через 18 месяцев, у пациента были диагностированы множественные метастазы в спинной мозг.

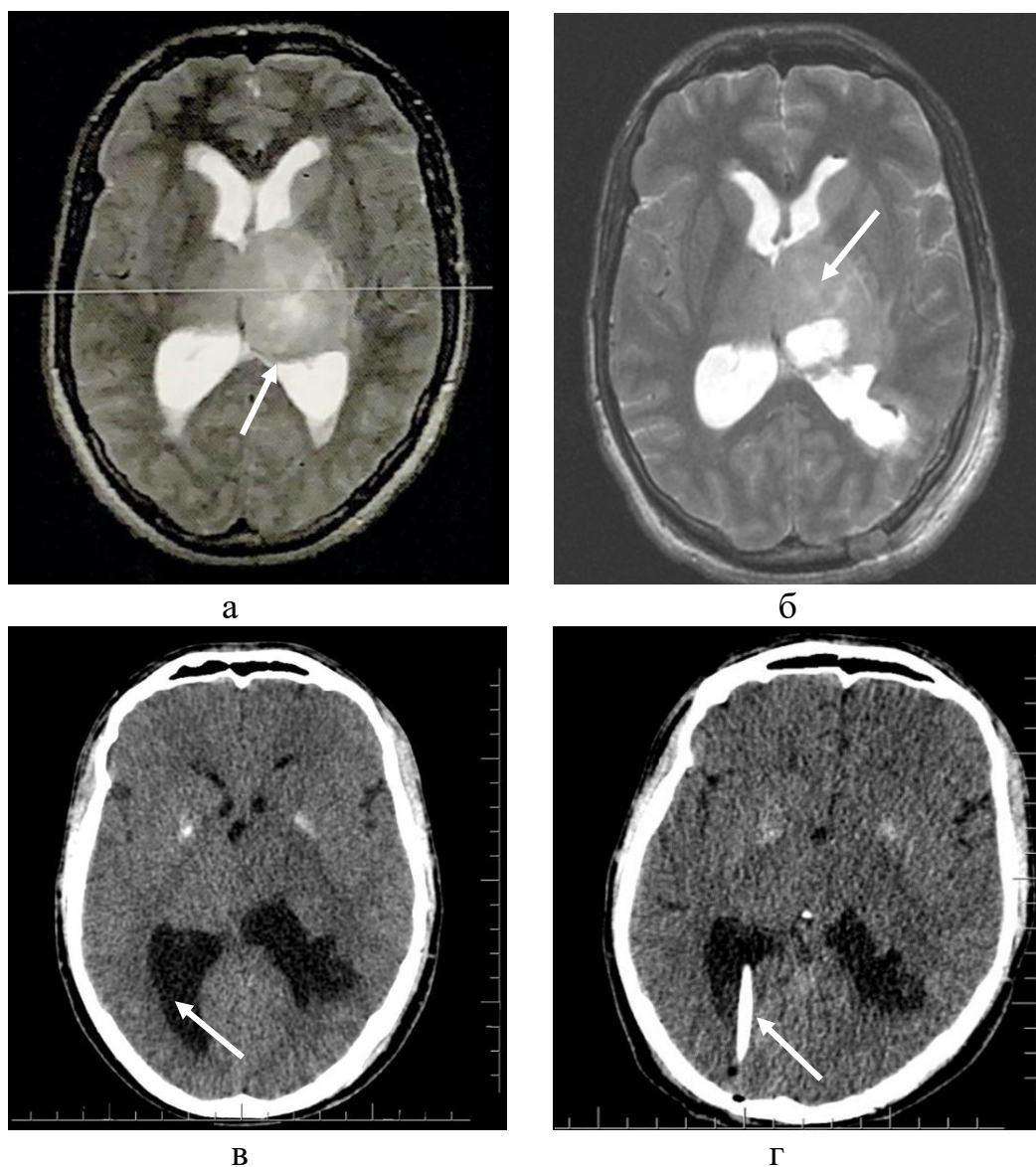


Рисунок 13 – Нейровизуализационные данные пациента О-ий А.А. (И/б. 7597/2017) с нейробластомой левого таламуса: а – Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T2 – нейробластома левого таламуса (белая стрелка); б – Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме T2 на 1-е сутки после открытой биопсии опухоли (белой стрелкой указана остаточная ткань опухоли); в – Компьютерная томография головного мозга на 10-е сутки после операции, увеличение размеров заднего рога правого бокового желудочка (белая стрелка); г – Компьютерная томография головного мозга на 1-е сутки после установки вентрикуло-перитонеального шунта, вентрикулярный катетер (белая стрелка) уставлен в заднем роге правого бокового желудочка

В группе ГНБ проведение повторных хирургических вмешательств на госпитальном этапе не потребовалось.

Функциональный статус больных оценивался на 1-е сутки после операции, а также при выписке из стационара (Таблица 17).

Таблица 17 – Функциональный статус пациентов до и после первой операции

% по шкале Карновского	Число пациентов		Уровень значимости р
	НБ (n=15)	ГНБ (n=16)	
	Me, 25;75*	Me, 25;75	
до операции	80 (70;80)	75 (65;80)	0,707
1 сутки после операции	75 (50;70)	70 (60;80)	0,624
выписка из стационара	80 (60;80)	85 (60;80)	0,700

Приложение: *Me, 25;75 – медиана; 25–75% интерквартильный размах

В послеоперационном периоде в обеих исследуемых группах не было обнаружено статистически значимых различий в функциональном статусе ($p>0,05$).

3.4 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследований опухолей

Результаты патоморфологического анализа образцов опухолевой ткани с оценкой пролиферации сосудов и эндотелия, клеточного и ядерного полиморфизма, наличия митозов и некрозов, оценкой индекса пролиферативной активности Ki-67 представлены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18 – Патоморфологическая характеристика нейробластом и ганглионейробластом

Оцениваемые признаки		Число пациентов						Уровень значимости р
		НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
пролиферация сосудов	нет	8	53,4	5	31,3	13	41,9	0,379
	умеренная	5	33,3	8	50,0	13	41,9	0,565
	выраженная	2	13,3	3	18,7	5	16,2	0,938
пролиферация эндотелия	нет	11	73,3	8	50,0	19	61,3	0,336
	умеренная	4	26,7	5	31,3	9	29,0	0,909
	выраженная	0	0	3	18,7	3	9,7	0,248
клеточный и ядерный полиморфизм	слабый	14	93,3	0	0	14	45,2	<u>≤0,001</u>
	умеренный	1	6,7	3	18,7	4	12,9	0,777
	выраженный	0	0	13	81,3	13	41,9	<u>≤0,001</u>
некрозы	нет	11	73,3	11	68,7	22	71,0	0,909
	да	4	26,7	5	31,3	9	29,0	
МИТОЗЫ	нет	2	13,3	4	25,0	6	19,4	0,714
	единичные	13	86,7	6	37,5	19	61,3	<u>0,015</u>
	большое количество	0	0	6	37,5	6	19,4	<u>0,029</u>

В целом, сосудистый компонент в обеих группах не носил выраженного характера. Как правило, пролиферация сосудов и эндотелия была умеренной или вовсе отсутствовала. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в НБ пролиферация сосудов и эндотелия в большинстве случаев вообще отсутствовала (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 четвертую степень анаплазии опухолей (grade 4).

НБ и ГНБ имели значимые различия по степени выраженности клеточного и ядерного полиморфизма. 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 ($p < 0,001$).

Некрозы в НБ и ГНБ были зафиксированы в 26,7% и 31,3% наблюдений соответственно ($p = 0,909$). Статистически значимо различалось количество митозов в опухолях: в НБ обнаруживались лишь единичные митозы ($p = 0,015$), а для ГНБ по сравнению с НБ было характерно большое число митозов ($p = 0,029$).

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% (Таблица 19).

Таблица 19 – Индекс Ki-67 в нейробластоме и ганглионейробластоме

Гистологический тип опухоли	Ki-67 Me, 25–75*	Уровень значимости p
НБ (n=15)	30 (20–60)	0,678
ГНБ (n=16)	52,5 (20–70)	

Примечание: *Me, 25–75 – медиана; 25–75% интерквартильный размах

3.5 Результаты молекулярно-генетического исследования опухолей

В таблице 20 представлены данные о числе пациентов, опухолевый материал которых, полученный в ходе первой операции, был проанализирован на предмет частоты встречаемости уровня экспрессии мРНК генов (TP53, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β -tubulin III).

Таблица 20 – Число пациентов, у которых было проведено молекулярно-генетическое исследование

Название гена	Число пациентов			
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
TP53	13	86,7	13	81,3
MGMT	15	100,0	15	93,8
ERCC1	15	100,0	15	93,8
PDGFR- α	13	86,7	13	81,3
VEGF	13	86,7	13	81,3
C-kit	10	66,7	10	62,5
β -tubulin III	13	86,7	13	81,3

Результаты молекулярно-генетического исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Молекулярно-генетическая характеристика нейробластом и ганглионейробластом

мРНК генов	Уровень экспрессии гена	Число пациентов				Уровень значимости p
		НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
1	2	3	4	5	6	7
TP53	низкий	7	53,8	7	53,8	0,844
	средний	2	15,4	3	23,1	0,938
	высокий	4	30,8	3	23,1	0,923
MGMT	низкий	9	60,0	6	40,0	0,466
	средний	4	26,7	7	46,7	0,537

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7
MGMT	высокий	2	13,3	2	13,3	0,641
ERCC1	низкий	8	53,3	4	26,7	0,212
	средний	6	40,0	6	40,0	0,822
	высокий	1	6,7	5	33,3	0,202
PDGFR- α	низкий	3	23,0	1	7,7	0,546
	средний	5	38,5	5	38,5	0,795
	высокий	5	38,5	7	53,8	0,716
VEGF	низкий	6	46,2	2	15,4	0,181
	средний	7	53,8	4	30,8	0,377
	высокий	0	0	7	53,8	<u>0,008</u>
C-kit	низкий	6	60,0	2	20,0	0,171
	средний	3	30,0	8	80,0	<u>0,025</u>
	высокий	1	10,0	0	0	0,305
β -tubulin III	низкий	1	7,7	2	15,4	0,954
	средний	5	38,5	0	0	<u>0,013</u>
	высокий	7	53,8	11	84,6	0,203

В НБ чаще всего наблюдалась низкая или средняя экспрессия исследуемых генов, за исключением мРНК гена β -tubulin III, который имел высокий уровень экспрессии в 53,8% случаев (n=7; Рисунок 14). 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). Также в группе ГНБ наблюдался высокий уровень экспрессии мРНК генов PDGFR- α (53,8%, n=7) и β -tubulin III (84,6%, n=11; Рисунок 15). 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 β -tubulin III (p=0,013), а также среднего уровня экспрессии мРНК гена C-kit (p=0,025).

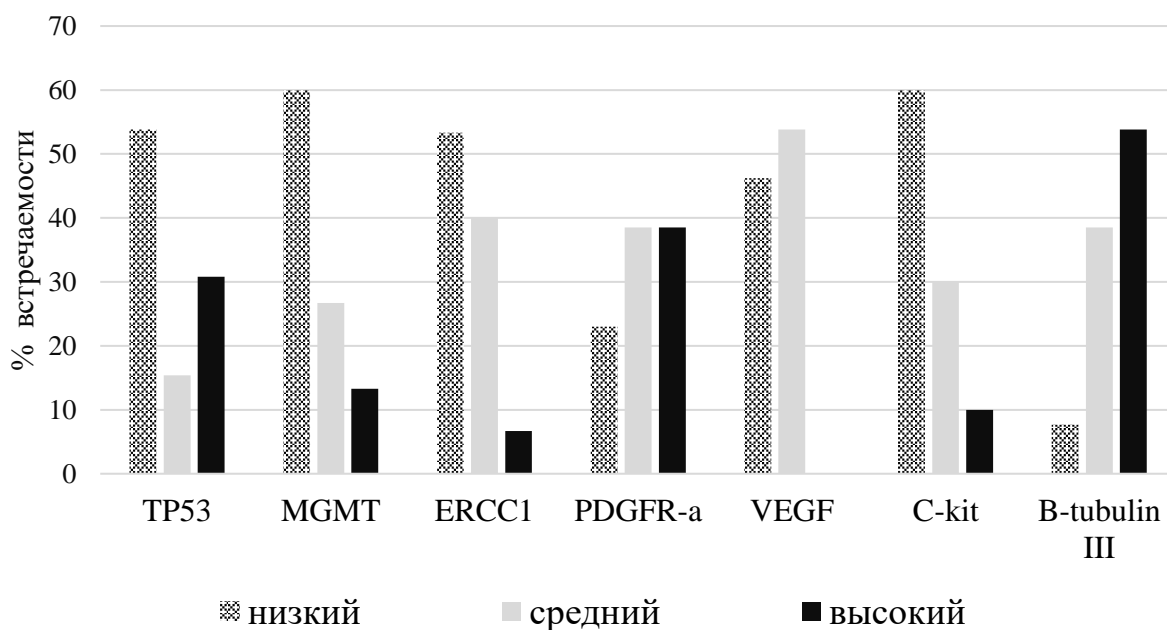


Рисунок 14 – Частота низкого, среднего и высокого уровней экспрессии мРНК генов в нейробластомах

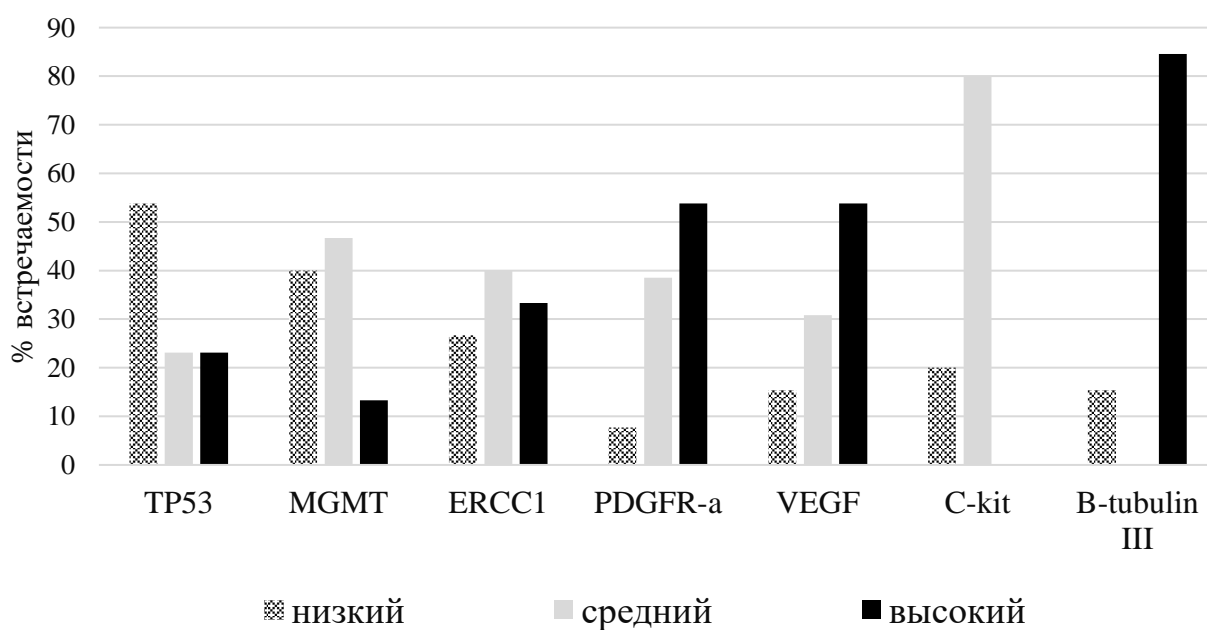


Рисунок 15 – Частота низкого, среднего и высокого уровней экспрессии мРНК генов в ганглионейробластомах

Экспрессия мРНК гена MGMT как в нейробластомах, так и в ганглионейробластомах 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.

Ген VEGF является главным критерием, характеризующим неоангиогенез опухоли. В настоящем исследовании удалось установить достоверную связь между степенью пролиферации сосудов и уровнем экспрессии мРНК гена VEGF ($p = 0,0008$; Рисунок 16).

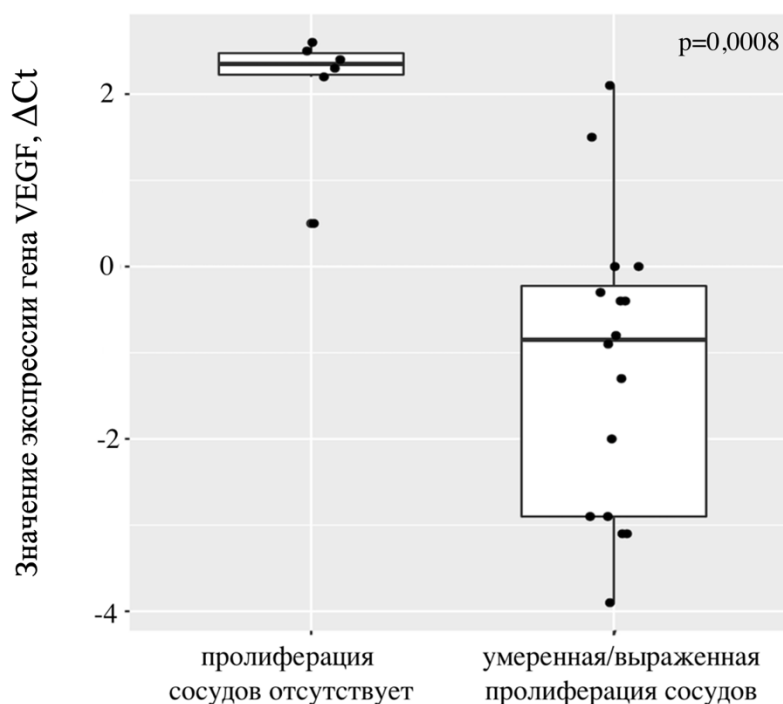


Рисунок 16 – Зависимость пролиферации сосудов в нейробластоме и ганглионейробластоме от экспрессии мРНК гена VEGF: слева – нет пролиферации сосудов, справа – умеренная или выраженная пролиферация сосудов

При разделении всех опухолей на группу с высоким + средним уровнем экспрессии мРНК гена VEGF ($\Delta Ct < 1,8$) и группу с низким уровнем экспрессии гена мРНК VEGF ($\Delta Ct > 1,8$), – было выявлено, что в опухолях с низким уровнем экспрессии данного гена пролиферации сосудов и эндотелия отсутствовала ($p = 0,0013$ и $p = 0,01$ соответственно). Также была установлена связь между накоплением контраста опухолью по данным МРТ до операции с уровнем экспрессии мРНК гена VEGF (Таблица 22). Низкий уровень экспрессии мРНК

гена VEGF соответствовал отсутствию накопления контрастного вещества опухолью ($p=0,008$).

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 β -tubulin III в НБ и ГНБ чаще соответствовала высокому уровню (53,8% и 84,6% соответственно).

Таблица 22 – Взаимосвязь накопления контрастного вещества опухолью и уровня экспрессии гена VEGF

Уровень экспрессии гена VEGF	Число пациентов								
	НБ (n=13)			ГНБ (n=13)			Всего (=26)		
	накопление контраста опухолью								
	нет (n=5)	сл* (n=5)	инт** (n=3)	нет (n=2)	сл (n=7)	инт (n=4)	нет (n=7)	сл (n=12)	инт (n=7)
низкий n=6/2/8	5 (100%)	1 (20%)	0	1 (50%)	1 (14,3%)	0	6 (85,7%)	2 (16,7%)	0
средний n=7/4/11	0	4 (80%)	3 (100%)	1 (50%)	2 (28,6%)	1 (25%)	1 (14,3%)	6 (50%)	4 (57,1%)
высокий n=0/7/7	0	0	0	0	4 (57,1%)	3 (75%)	0	4 (33,3%)	3 (42,9%)

Примечание: *сл – слабое накопление контраста; **инт – интенсивное накопление контраста

3.6 Адьювантная терапия у взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами

ЛТ или радиохирургическое лечение в качестве адьювантной терапии были проведены у 96,8% (n=30) больных (Таблица 23). В 26 случаях (86,7%) проводилась облучение ложа удаленной опухоли или остаточной части опухоли, и только в 4 (12,9%) случаях выполнено краниоспинальное облучение.

Таблица 23 – Характеристика лучевой терапии после первой операции у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

ЛТ/радиохирургия	Число пациентов						Уровень значимости р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
ЛТ на ложе удаленной опухоли без темозоломида	10	66,7	12	75,0	22	70,9	0,909
ЛТ на ложе удаленной опухоли в комбинации с темозоломидом	1	6,7	1	6,25	2	6,5	0,494
краниоспинальное облучение	2	13,3	2	12,5	4	12,9	0,641
радиохирургия	2	13,3	0	0	2	6,5	0,437
не проводилась	0	0	1	6,25	1	3,2	0,974

Медианное значение суммарной очаговой дозы (СОД) лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли или остаточную ее часть у пациентов с НБ составило 57,0 Гр с минимальной СОД 24,0 Гр, а максимальной 61,0 Гр. Только у 7 пациентов из ГНБ удалось получить достоверную информацию о СОД, медианное значение которой составило 56,0 Гр (минимальная СОД 54,0 Гр максимальная 60,0 Гр). Ни у одного пациента не зарегистрировано острых осложнений лучевой терапии. Краниоспинальное облучение проводилось только 2 пациентам из каждой группы с одинаковыми параметрами: облучение всего головного и спинного мозга (СОД 36,0 Гр) с дополнительным облучением остаточной части опухоли (СОД 54,0 Гр). Все пациенты, прошедших КСО, ранее перенесли нерадикальное удаление опухоли (биопсия n=1; частичная резекция n=2; субтотальная резекция n=1).

Химиотерапию в первой линии получили 22 пациента (70,9%). Из-за отсутствия общепринятых стандартов лечения использовались различные химиотерапевтические подходы (Таблица 24).

Таблица 24 – Характеристика химиотерапии 1-й линии у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой

Схемы ХТ первой линии	Число пациентов						Уровень значимости р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
темозоломид 2–5 циклов	0	0	1	6,25	1	3,2	0,974
темозоломид 6–15 циклов	2	13,3	4	25,0	6	19,4	0,714
цисплатин + этопозод + циклофосфамид 2–5 циклов	1	6,7	1	0	2	6,4	0,494
цисплатин + этопозод + циклофосфамид 6 циклов	1	6,7	1	6,25	2	6,4	0,494
цисплатин+этопозид 2–5 циклов	0	0	3	18,75	3	9,7	0,248
цисплатин+этопозид 6 циклов	3	20,0	0	0	3	9,7	0,203
PCV/CV*	3	20,0	0	0	3	9,7	0,203
винкристин + доксорубицин+ циклофосфамид	2	13,3	1	6,25	3	9,7	0,954
не проводилась	2	13,3	5	31,25	7	22,6	0,684
нет данных	1	6,7	0	0	1	3,2	

Примечание – *PCV/CV – схема прокарбазин+ломустин+винкристин / ломустин+винкристин; полная характеристика применяемых схем ХТ представлена в Приложении А, таблица А.9

В группе НБ большинство пациентов получали ПХТ (2 vs 10; $p=0,019$), в группе ГНБ практически в равном количестве случаев проводилась как

монотерапия темозоломидом, так и ПХТ ($p=0,65$). Необходимо отметить, что в двух случаях пациенты получали ХТ только после первого рецидива заболевания.

При анализе эффективности первой линии терапии было установлено, что в группе ГНБ преобладала стабилизация заболевания, а у пациентов с НБ чаще был достигнут объективный ответ на терапию по сравнению с группой ГНБ (60% vs 37,5%; Таблица 25). Однако статистически значимого различия в типах ответа на терапию между группами не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 25 – Ответ опухоли на послеоперационное лечение

Ответ на терапию первой линии	Число пациентов						Уровень значимости Р
	НБ (n=15)		ГНБ (n=16)		Всего (n=31)		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
полный	5	33,3	4	25,0	9	29,0	0,704
частичный	4	26,7	2	12,5	6	19,3	0,394
стабилизация	4	26,7	7	43,8	11	35,5	0,457
прогрессирование заболевания	1	6,7	3	18,7	4	12,9	0,599
нет данных	1	6,7	0	0	1	3,3	

Повторная ЛТ после рецидива заболевания была проведена у трех пациентов с НБ и у троих же – с ГНБ ($p=0,968$). Распределение в группах по количеству линий ХТ представлено на рисунке 17. У четверых больных с НБ после рецидива заболевания была назначена вторая линия ХТ. В группе ГНБ также в четырех случаях проводилась вторая линия ХТ после первого рецидива заболевания, причем, в результате двое пациентов смогли выйти во второй безрецидивный период, длительность которого составила 17,9 мес и 4,6 мес соответственно. После второго рецидива один пациент с ГНБ получил третью линию химиотерапии на основе препаратов платины, а у второго к терапии темозоломидом был добавлен бевацизумаб. Статистически значимой разницы между числом линий химиотерапии на протяжении всего периода наблюдения среди групп пациентов не было обнаружено ($p>0,05$).

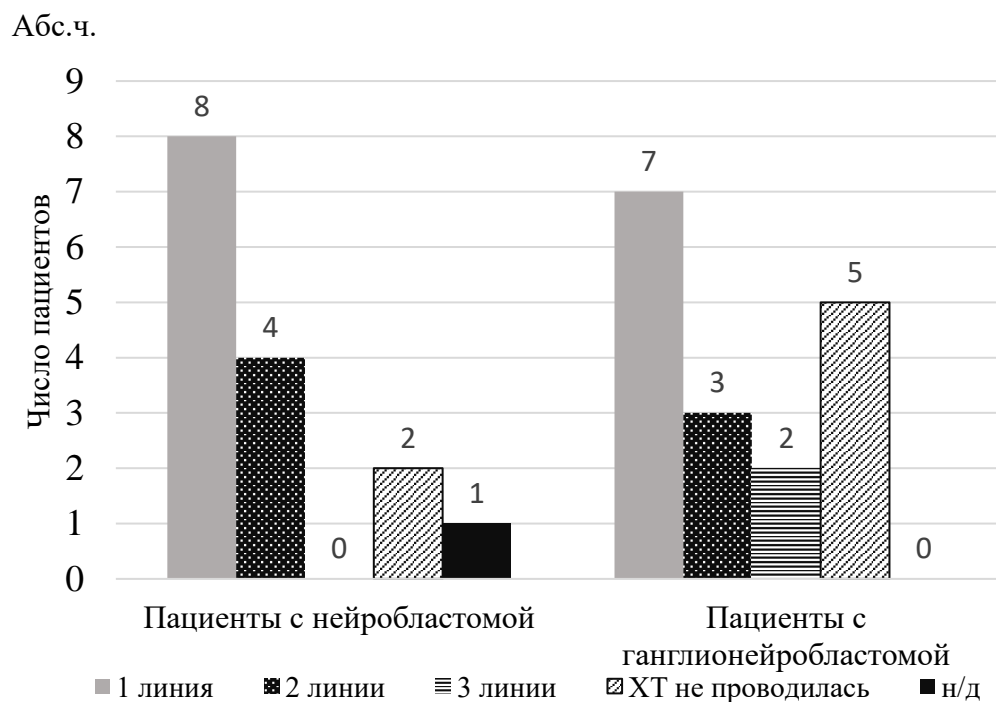


Рисунок 17 – Распределение пациентов в группах по количеству линий химиотерапии

3.7 Влияние клинических факторов, молекулярно-генетических параметров опухоли и первой линии терапии на медианы безрецидивной и общей выживаемости пациентов

3.7.1 Влияние морфологического типа опухоли на медианы безрецидивной и общей выживаемости

К настоящему моменту рецидив заболевания наступил более чем у половины пациентов с нейробластомой ($n=9$, 60%) и у всех больных с ганглионейробластомой ($p=0,019$). Летальный исход был зафиксирован в четверти случаев больных с НБ ($n=4$, 26,7%) и у подавляющего большинства пациентов с ГНБ ($n=14$, 87,5%) ($p=0,003$). В группе больных с НБ 2-летняя БРВ составила 46,7% ($n=7$) и ОВ 73,3% ($n=11$), а в группе ГНБ – 18,7% ($n=3$) и 37,5% ($n=6$) соответственно. При этом 5-летняя БРВ и ОВ в группе НБ была 6,7% ($n=1$) и

26,7% (n=4) пациентов соответственно, а в группе ГНБ – 6,2% (n=1) и 18,7% (n=3).

Морфологический тип опухоли значимо влиял на продолжительность жизни пациентов. Так, у больных с НБ по сравнению с ГНБ, медиана безрецидивного периода оказалась больше, чем в 3 раза, и составила 35,9 мес и 10,5 мес соответственно ($p=0,022$; рисунок 18). Медиана общей продолжительности жизни также была значительно выше у пациентов с нейробластомой – 124,5 мес ($p=0,00045$; Рисунок 19). У пациентов с ганглионейробластомой медиана общей продолжительности жизни зафиксирована на уровне 18,8 месяцев.

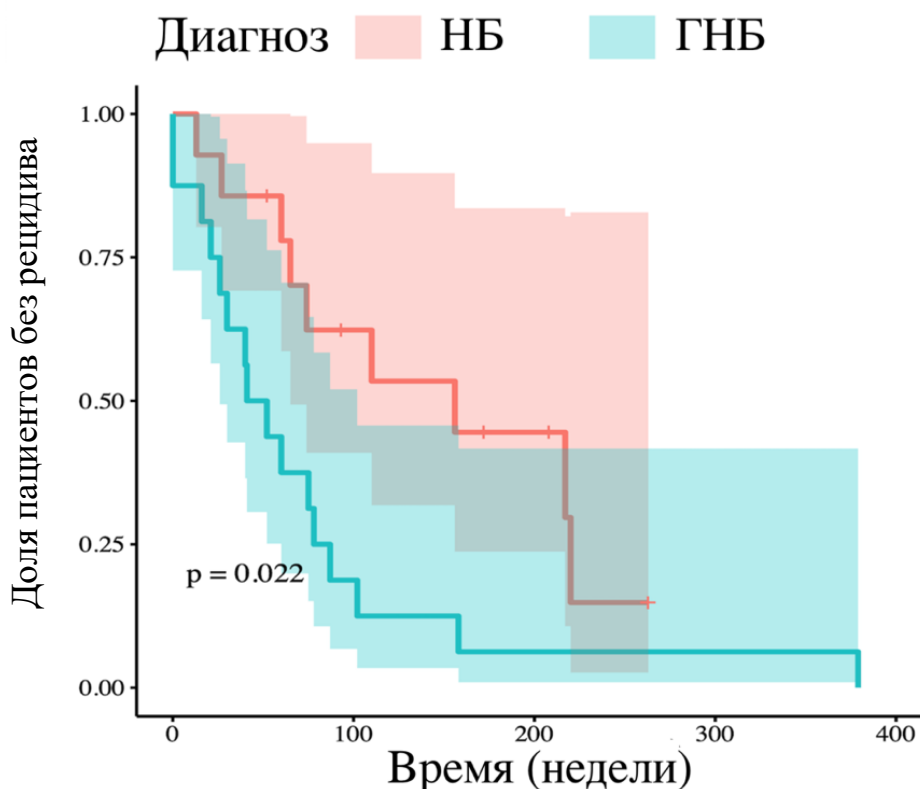


Рисунок 18 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от морфологического диагноза: нейробластома (НБ) – красная линия; ганглионейробластома (ГНБ) – голубая линия ($p=0,022$)

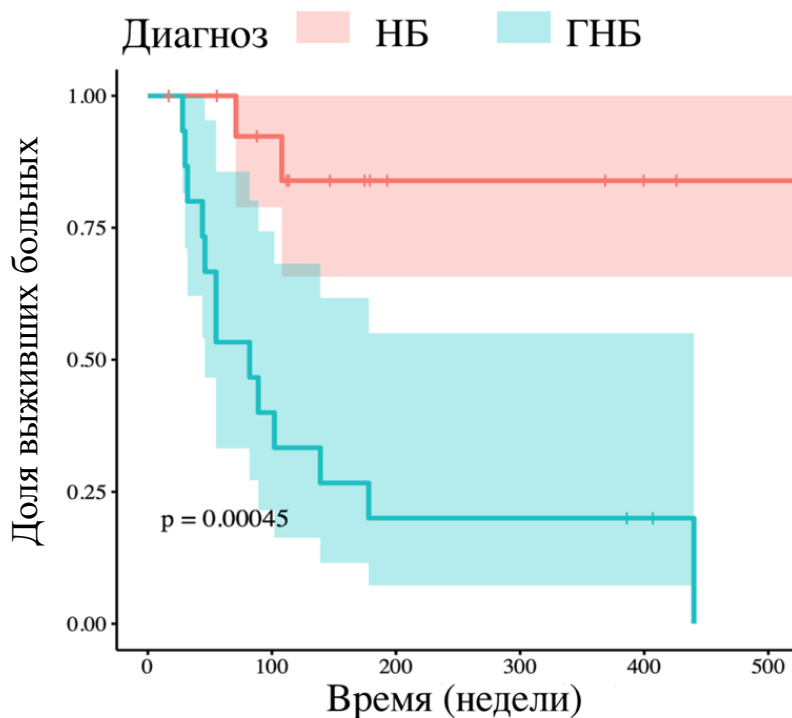


Рисунок 19 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от морфологического диагноза: НБ – красная линия; ГНБ – голубая линия ($p=0,00045$)

По данным многофакторного регрессионного анализа, у пациентов с ганглионейробластомой был выше риск рецидива ($HR=2,7$; 95% CI 1,1–6,5) и смерти ($HR=8,9$; 95% CI 1,9–39,5) чем у пациентов с нейробластомой почти 3 и 9 раз соответственно.

3.7.2 Взаимосвязь результатов молекулярно-генетического исследования и продолжительности жизни

Изучалась взаимосвязь уровней экспрессии мРНК генов и риска рецидива и смерти (Таблица 26, 27). При проведении многофакторного регрессионного анализа средний и высокий уровни экспрессии мРНК генов VEGF и C-kit в общей группе больных стали независимыми предикторами возникновения более раннего рецидива заболевания.

Таблица 26 – Гены, влияющие на риск рецидива в общей группе наблюдений

Уровни экспрессии мРНК генов	Однофакторный регрессионный анализ Кокса		Многофакторный регрессионный анализ Кокса	
	отношение рисков (95% CI)	уровень значимости p	отношение рисков (95% CI)	уровень значимости p
средний + высокий VEGF ($\Delta Ct < -1$)	2,7 (1,0–6,9)	<u>0,042</u>	11,5 (2,4–54,3)	<u>0,002</u>
средний + высокий C-kit ($\Delta Ct < 3,6$)	4,9 (1,4–16,1)	<u>0,008</u>	7,8 (1,9–31,7)	<u>0,003</u>

Таблица 27 – Гены, влияющие на риск летального исхода в общей группе наблюдений

Уровни экспрессии мРНК генов	Однофакторный регрессионный анализ Кокса		Многофакторный регрессионный анализ Кокса	
	отношение рисков (95% CI)	уровень значимости p	отношение рисков (95% CI)	уровень значимости p
средний + высокий VEGF ($\Delta Ct < -1$)	5,9 (1,8–19,2)	<u>0,002</u>	17,6 (2,3–132)	<u>0,054</u>
средний + высокий C-kit ($\Delta Ct < 3,6$)	8,6 (1,7–43,4)	<u>0,009</u>	57,1 (3,3–971,9)	<u>0,005</u>
средний + высокий ERCC1 ($\Delta Ct < 1,5$)	3,9 (1,1–13,8)	<u>0,036</u>	7,8 (1,11–55,0)	<u>0,038</u>

Также в общей группе пациентов (n=31) уровни экспрессии генов VEGF, C-kit, ERCC1 увеличивали риск возникновения летального исхода заболевания в 5,9, 8,6 и 3,9 раз соответственно. Однако при включении в анализ только пациентов с

НБ не было выявлено связи между экспрессией мРНК генов и продолжительностью жизни и безрецидивного периода. А вот в группе больных с ГНБ экспрессия мРНК гена VEGF $\Delta Ct < -1$ достоверно снижала как медиану безрецидивного периода ($p=0,034$ HR=7,5; 95% CI 1,4–37), так и общую продолжительность жизни ($p=0,014$ HR 9,1; 95% CI 1,2–19; Рисунок 20).

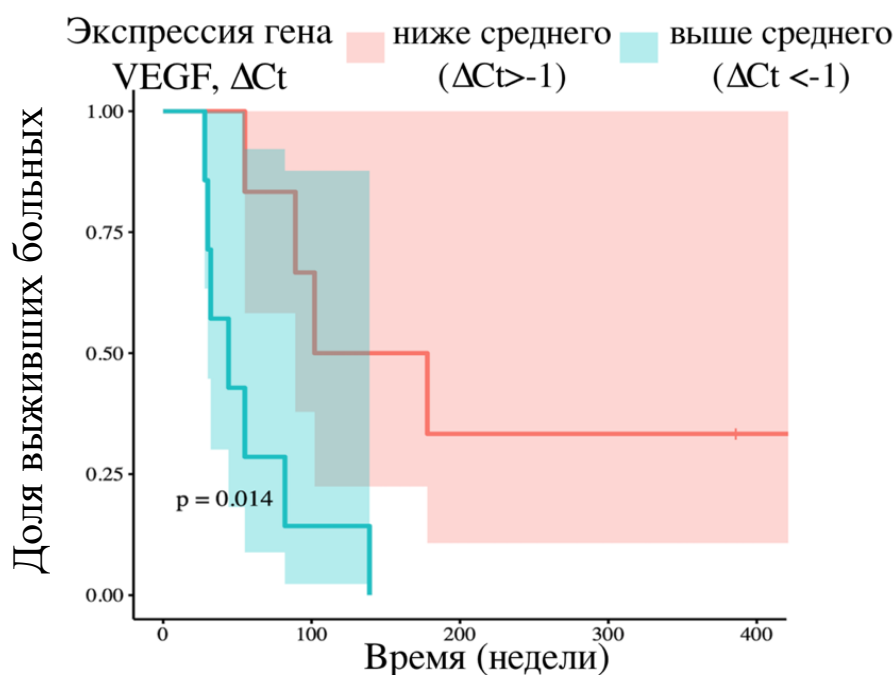


Рисунок 20 – Общая выживаемость у пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от экспрессии мРНК гена VEGF: ниже среднего ($\Delta Ct > -1$) – красная линия; выше среднего ($\Delta Ct < -1$) – голубая линия ($p=0,014$)

Медиана ОВ в группе ГНБ при экспрессии гена VEGF $\Delta Ct > -1$ составила 32,2 мес, а при экспрессии гена VEGF < -1 – 10,3 месяцев.

3.7.3 Влияние локализации опухоли и объема поражения головного мозга на прогноз заболевания

В обеих группах пациенты, у которых опухоль не вовлекала глубокие структуры головного мозга, имели более благоприятное течение заболевания (Рисунки 21–24).

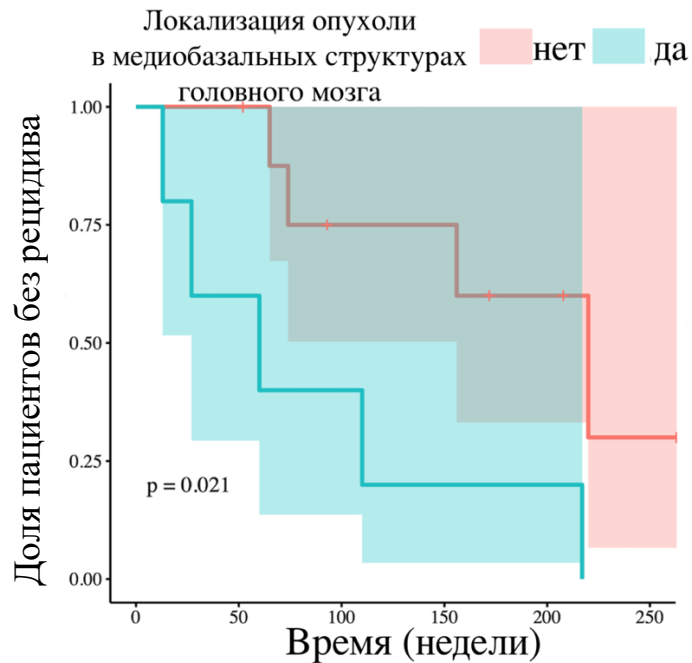


Рисунок 21 – Безрецидивная выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости от поражения медиобазальных структур мозга: отсутствие поражения медиобазальных структур мозга – красная линия; поражение медиобазальных структур мозга – голубая линия

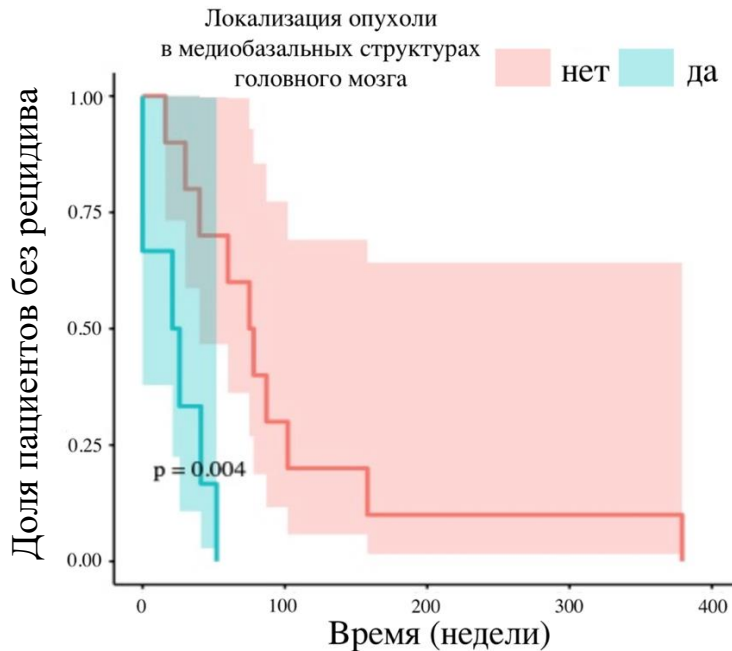


Рисунок 22 – Безрецидивная выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от поражения медиобазальных структур мозга: отсутствие поражения медиобазальных структур мозга – красная линия; поражение медиобазальных структур мозга – голубая линия

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 ($p=0,004$, рисунок 22).

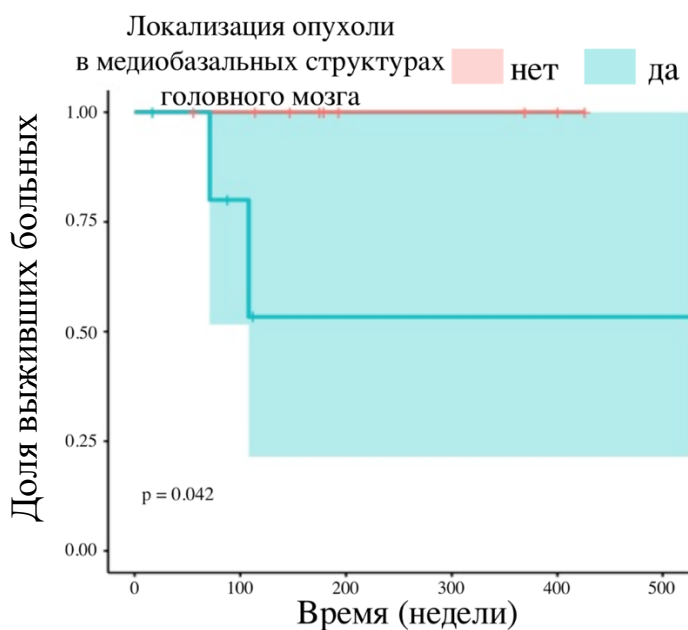


Рисунок 23 – Общая выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости от поражения медиобазальных структур мозга: отсутствие поражения медиобазальных структур мозга – красная линия; поражение медиобазальных структур мозга – голубая линия

Медиана общей продолжительности жизни у пациентов с нейробластомой, у которых опухоли не затрагивала глубокие отделы головного мозга, пока не достигнута, но, если опухоль поражала глубокие отделы головного мозга, данный показатель составил 124,5 месяцев ($p=0,042$, рисунок 23).

У больных с ганглионейробластомой медиана общей продолжительности жизни при поражении полушарий головного мозга без вовлечения в процесс медиобазальных структур мозга составила 32 мес, а при вовлечении – 10,1 мес ($p=0,0031$).

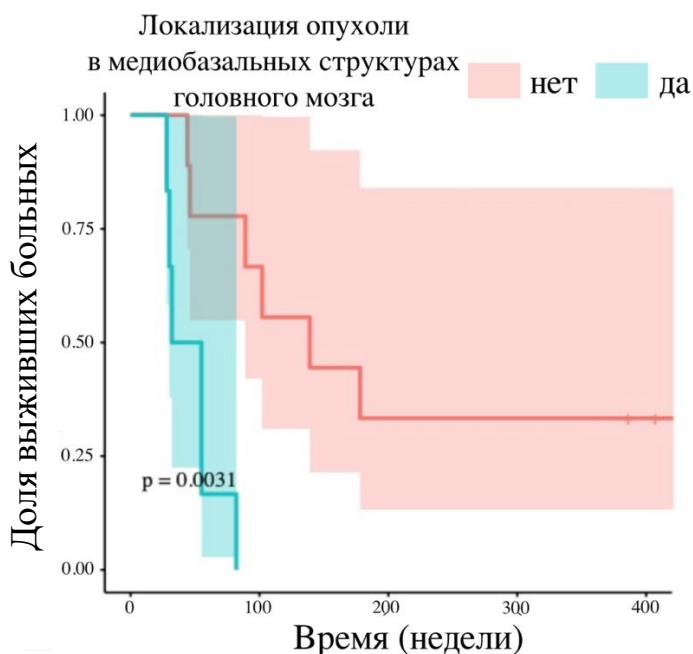


Рисунок 24 – Общая выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от поражения медиобазальных структур мозга: отсутствие поражения медиобазальных структур мозга – красная линия; поражение медиобазальных структур мозга – голубая линия

Объем поражения головного мозга опухолью также значительно влиял на продолжительность жизни пациентов с НБ и ГНБ. В группе ГНБ медиана БРВ при поражении одной доли составила 18 мес. по сравнению с медианой в 9,2 мес при поражении двух долей и вовлечении базальных ядер ($p=0,0023$; Рисунок 25).

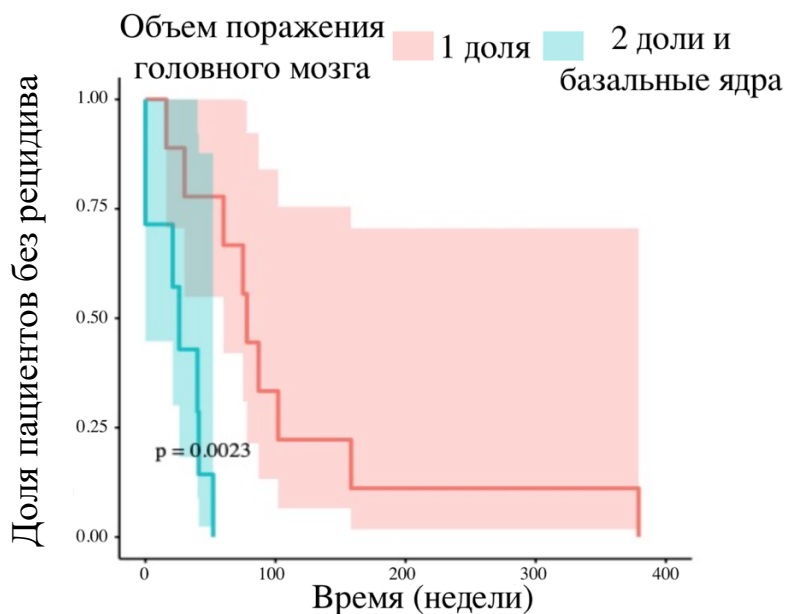


Рисунок 25 – Безрецидивная выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости объема поражения головного мозга: 1 доля – красная линия; 2 доли и базальные ядра – голубая линия

При поражении только одной доли у больных с ГНБ медиана ОВ была 36,4 мес, а при большем объеме поражения – 12,7 мес ($p < 0,001$; Рисунок 26).

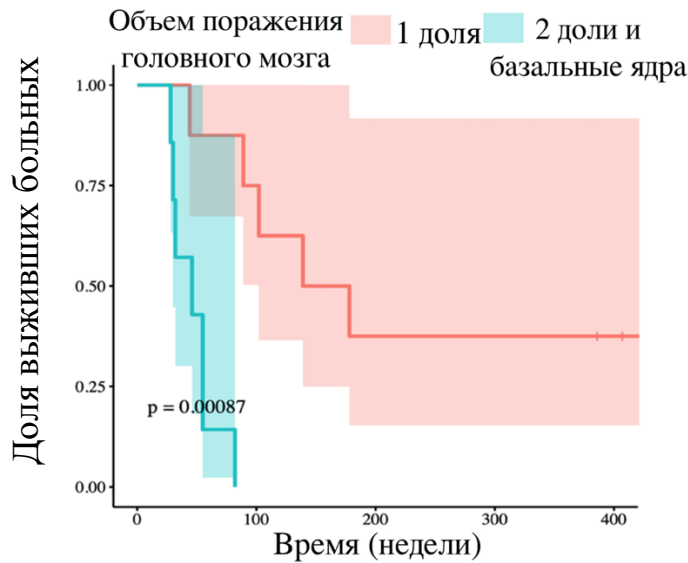


Рисунок 26 – Общая выживаемость пациентов с ганглиоэпибластомой в зависимости объема поражения головного мозга: 1 доля – красная линия; 2 доли и базальные ядра – голубая линия

У больных с НБ медиана БРВ при поражении одной доли составила 49,9 мес по сравнению с 9,9 мес при поражении двух долей и базальных ядер ($p = 0,0013$; Рисунок 27).

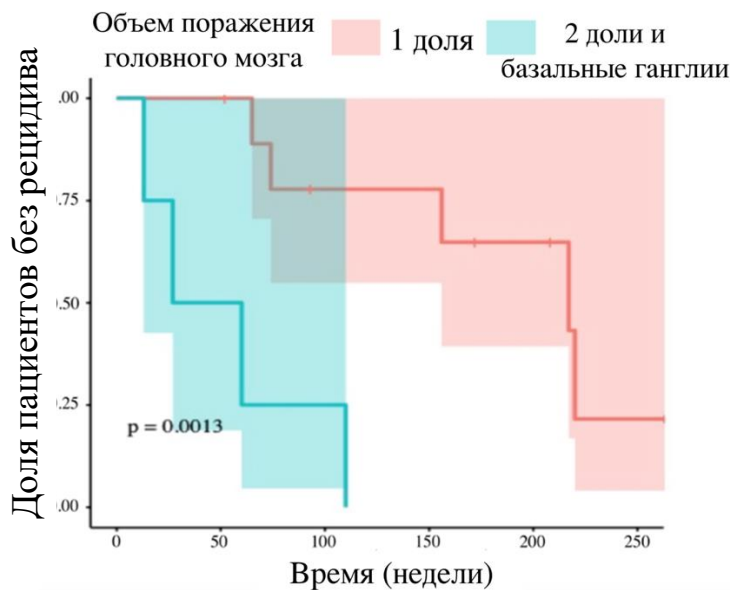


Рисунок 27 – Безрецидивная выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости объема поражения головного мозга: 1 доля – красная линия; 2 доли и базальные ядра – голубая линия

Медиана ОВ в группе НБ при поражении только одной доли головного мозга пока не достигнута, но при поражении двух долей и дополнительном вовлечении в процесс базальных ядер она уже составила 24,9 мес ($p=0,012$; Рисунок 28).

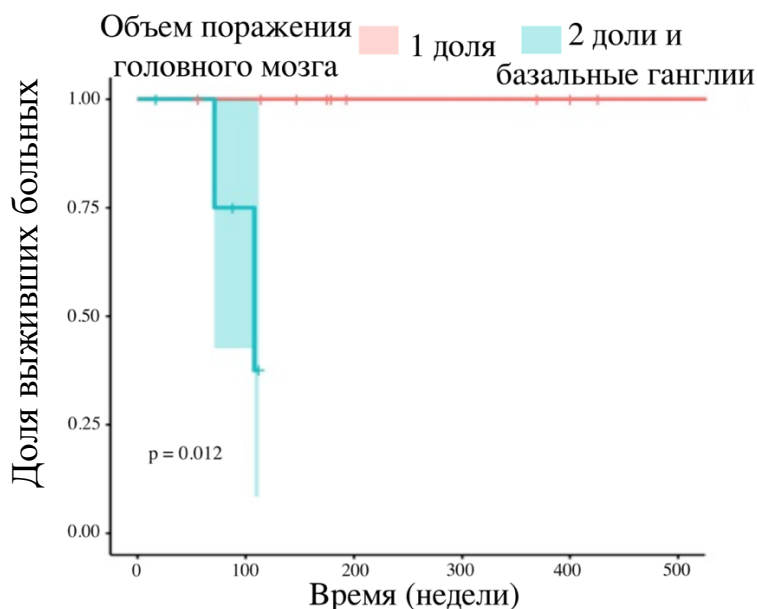


Рисунок 28 – Общая выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости объема поражения головного мозга: 1 доля – красная линия; 2 доли и базальные ядра – голубая линия

3.7.4 Влияние объема первого хирургического вмешательства на прогноз заболевания

В пациентов с нейробластомой не наблюдалось зависимости продолжительности безрецидивного периода от радикальности первой операции (тотальное vs субтотальное удаление, $p=0,160$; тотальное vs частичное, $p=0,210$; тотальное+субтотальное+частичное vs биопсия, $p=0,460$; Рисунок 29). Однако 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 30).

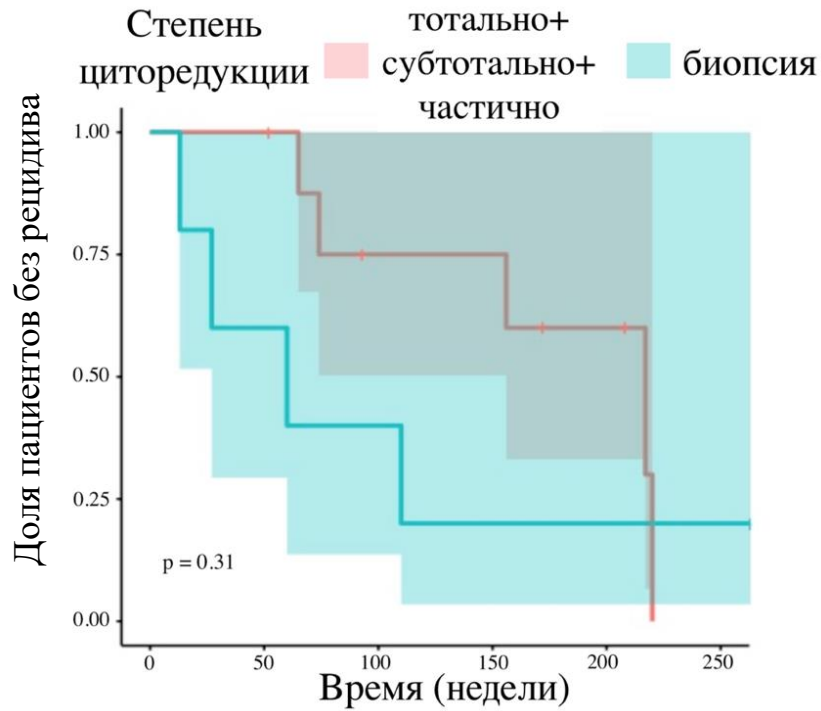


Рисунок 29 – Безрецидивная выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости от объема хирургического вмешательства: тотальное+субтотальное+частичное удаление опухоли – красная линия; биопсия опухоли – голубая линия

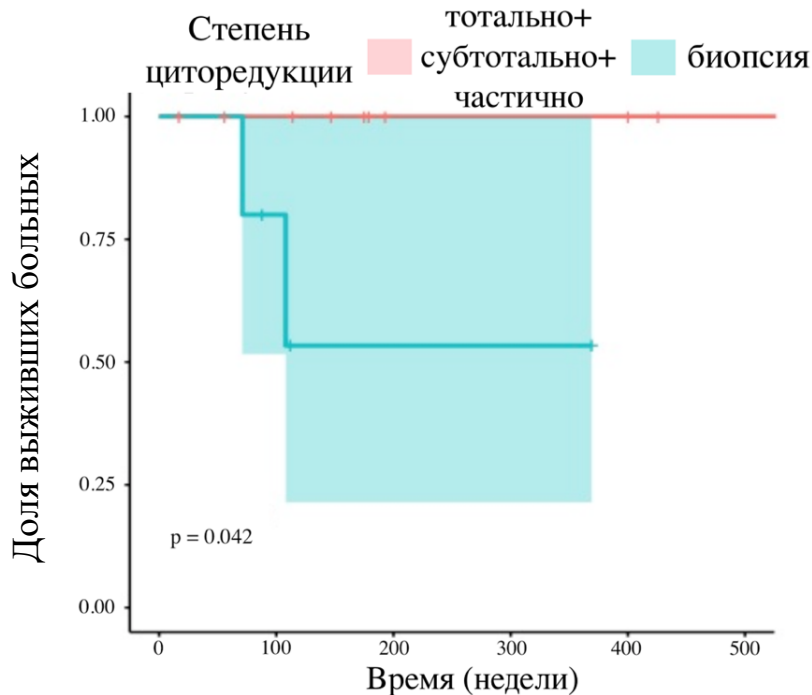


Рисунок 30 – Общая выживаемость пациентов с нейробластомой в зависимости от объема хирургического вмешательства: тотальное+субтотальное+частичное удаление опухоли – красная линия; биопсия опухоли – голубая линия

У больных с ГНБ и продолжительность жизни, и длительность безрецидивного периода зависели от радикальности оперативного лечения (Рисунок 31, 32).

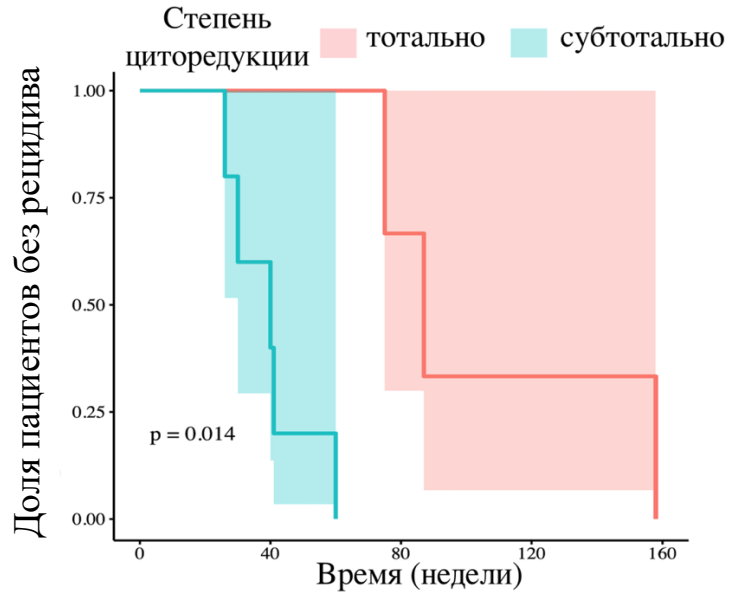


Рисунок 31 – Безрецидивная выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от объема хирургического вмешательства: тотальное удаление опухоли – красная линия; субтотально удаление опухоли – голубая линия

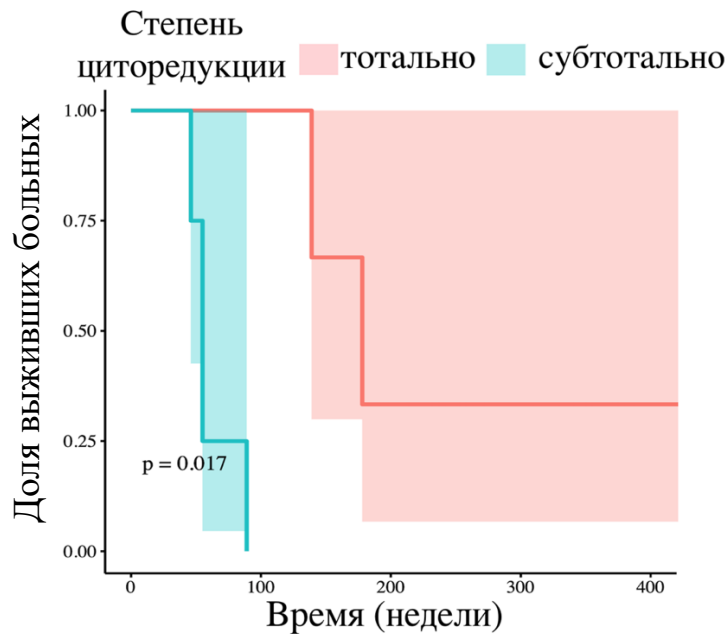


Рисунок 32 – Общая выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от объема хирургического вмешательства: тотальное удаление опухоли – красная линия; субтотально удаление опухоли – голубая линия

Тотальное удаление ганглионейробластомы достоверно увеличивало длительность безрецидивного периода на 10,8 мес по сравнению даже с субтотальной резекцией (20 мес vs 9,2 мес; $p=0,014$).

Медиана общей продолжительности жизни пациентов с ГНБ, у которых выполнено тотальное удаление опухоли, на 28,3 мес превышала данный показатель у пациентов с субтотальной резекцией опухоли (40,9 мес vs 12,6 мес; $p=0,017$).

3.7.5 Влияние лучевой терапии в первой линии на безрецидивную и общую выживаемость

Статистически значимого влияния на прогноз заболевания какого-либо одного из методов ЛТ по сравнению со всеми остальными не было получено в обеих группах больных ($p>0,05$). При межгрупповом сравнении выживаемости больных, у которых проводилось облучение только области ложа удаленной опухоли, и пациентов, которые прошли краниоспинальное облучение, статистически значимой разницы также не было получено. Однако в группе пациентов с НБ медиана безрецидивного периода была выше на 21,1 мес после ЛТ на область ложа удаленной опухоли по сравнению с КСО (35,9 мес vs 13,8 мес; $p=0,97$). В группе ГНБ наблюдалась обратная ситуация: КСО увеличивало медиану безрецидивного периода на 6,4 мес (15,8 мес vs 9,4 мес; $p=0,94$), медиану общей продолжительности жизни – на 6,1 мес (21,9 мес vs 15,8 мес; $p=0,83$). При этом метастазирование по ликворным путям у пациентов с ГНБ наблюдалось в два раза чаще (12,5%, $n=2$), чем у больных с НБ (6,7%, $n=1$), хотя и без подтвержденной статистической достоверности ($p=0,584$). При этом отсевы опухоли по ликворным путям выявлены только у пациентов, не проходивших краниоспинальное облучение. Так у пациента Л-ко Д.В., 25 лет (И/б 888/2016, клиническое наблюдение продемонстрировано в главе 3.3) с нейробластомой левой лобной доли после тотального удаления опухоли, курса конформной лучевой терапии на аппарате AXESSE (СОД 54,0 Гр) с дальнейшим

проведением ХТ препаратом темозоломид (16 курсов) выявлено метастатическое поражение твердой мозговой оболочки в области левой лобной доли (спустя 18,5 месяцев от момента хирургического лечения). Пациенту выполнена ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином, на которой выявлен очаг повышенного накопления РФП (индекс накопления 4,99) по ходу мозговых оболочек в области левой лобной доли размерами 20x18x15 мм (рисунок 33). В дальнейшем пациент прошел курс стереотаксической лучевой терапии на аппарате Cyber Knife G4 (24 Гр за 3 фракции) на область выявленного метастаза и 6 циклов ХТ по схеме цисплатин + этопозид. Общая продолжительность жизни пациента составила 193 недели.

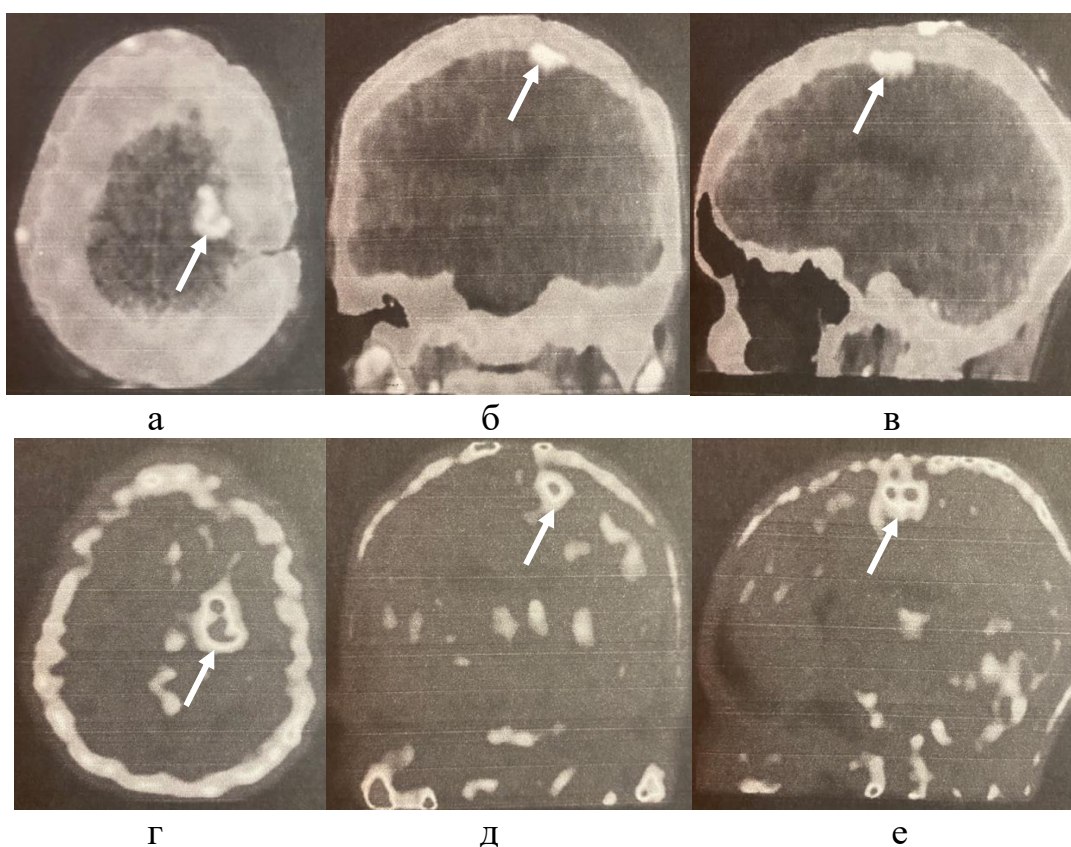


Рисунок 33 – ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином у пациента с нейробластомой левых лобной и теменной долей (И/б 888/2016). На серии позитронно-эмиссионных (г, д, е) и компьютерных томограмм (а, б, в) головного мозга в трех проекциях визуализируется накопление РФП (ИН=4,99) в парасагиттальных отделах левой лобной доли (метастаз нейробластомы, обозначен белой стрелкой).

3.7.6 Влияние химиотерапии в первой линии на безрецидивную и общую выживаемость

Выбор определенной схемы ХТ у пациентов с НБ статистически значимо не влиял на продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода ($p > 0,05$). Но при этом максимальная медиана БРВ у данной группы пациентов была при проведении полихимиотерапии терапии по схемам, включающих винкристин (PCV/CV или винкристин+доксорубицин+циклофосфамид) – 35,9 месяцев. Из 5 пациентов, получавших в первой линии ХТ винкристин, только у одного была резекция менее 50 % опухоли. На фоне ПХТ на основе препарата винкристин у всех пациентов был достигнут объективный ответ опухоли на терапию. При этом у 4 из 5 пациентов по данным молекулярно-генетического исследования выявлена высокая экспрессия мРНК гена β -tubulin III ($\Delta Ct < 2$). При проведении ХТ темозоломидом (более чем 6 циклов) медиана БРВ у пациентов с НБ составила 33,6 мес с объективным ответом опухоли на терапию. При этом экспрессия мРНК гена MGMT в опухолях была низкой ($\Delta Ct > 3$). Наименьшие показатели медиан безрецидивной выживаемости у пациентов с НБ зафиксированы при использовании схем, включающих препарат платины (цисплатин / карбоплатин + этопозид и цисплатин + этопозид + циклофосфамид) и составили 25,3 мес и 13,8 мес соответственно. При этом у пациентов ($n=3$), получавших схему цисплатин / карбоплатин + этопозид, была выявлена низкая экспрессия мРНК гена ERCC1 ($\Delta Ct > 1,5$). А пациенты ($n=2$), которые проходили ХТ по схеме цисплатин + этопозид + циклофосфамид имели средний уровень экспрессия мРНК гена ERCC1 ($\Delta Ct < 1,5$ и > 0). Оценить влияние различных схем химиотерапии на общую продолжительность жизни пациентов с НБ на данном этапе исследования не представляется возможным, так как большинство пациентов на момент представления работы живы (не достигнут 50% порог выживаемости). Но стоит отметить, что более чем у половины больных с НБ ($n=8$) общая выживаемость превысила 3 года, что несомненно является хорошим результатом, учитывая злокачественный характер опухоли (grade 4).

У больных с ГНБ при сравнении эффективности терапии темозоломидом (6 циклов), и других схем ХТ были выявлены статистически значимые различия (Рисунок 34, 35).

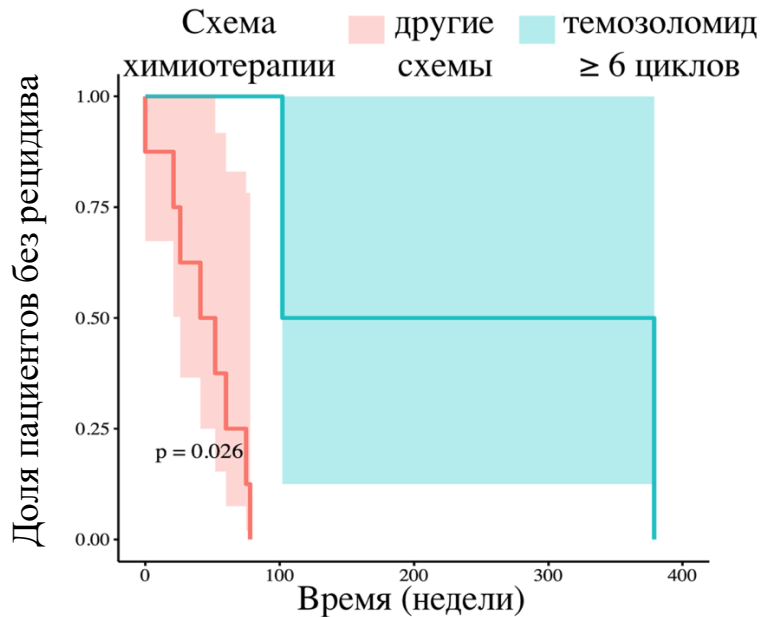


Рисунок 34 – Безрецидивная выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от схемы химиотерапии: другие химиопрепараты – красная линия; темозоломид ≥ 6 циклов – голубая линия

Так, медиана БРВ достигла 50,6 мес при проведении ХТ темозоломидом (6 циклов и более), а при использовании других препаратов – 9,8 мес ($p=0,026$).

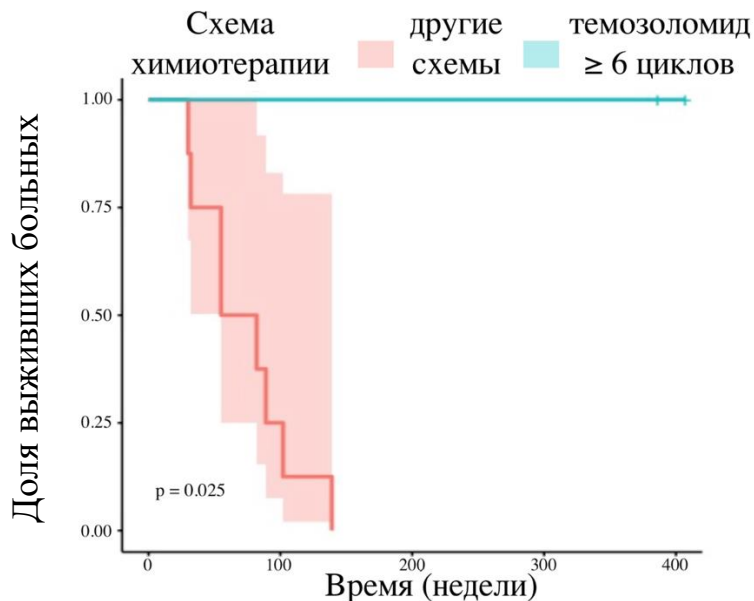


Рисунок 35 – Общая выживаемость пациентов с ганглионейробластомой в зависимости от схемы химиотерапии: другие химиопрепараты – красная линия; темозоломид ≥ 6 циклов – голубая линия

Медиана ОВ при проведении ХТ темозоломидом (6 циклов и более) увеличилась на 67,3 мес по сравнению с использованием других схем ХТ (81,7 мес vs 14,4 мес; $p=0,025$).

3.7.7 Влияние ответа опухоли на терапию в первой линии на прогноз заболевания

У больных с НБ не было получено статистически достоверных различий в длительности медианы БРВ в зависимости от ответа опухоли на терапию согласно критериям RANO ($p=0,27$). Несмотря на недостигнутую статистическую значимость различий, медиана безрецидивной продолжительности жизни при объективном ответе на терапию составила 49,9 мес, а при стабилизации и выявлении продолженного роста опухоли на первом контрольном МРТ-исследовании – только 14,9 мес ($p=0,27$; Рисунок 36).

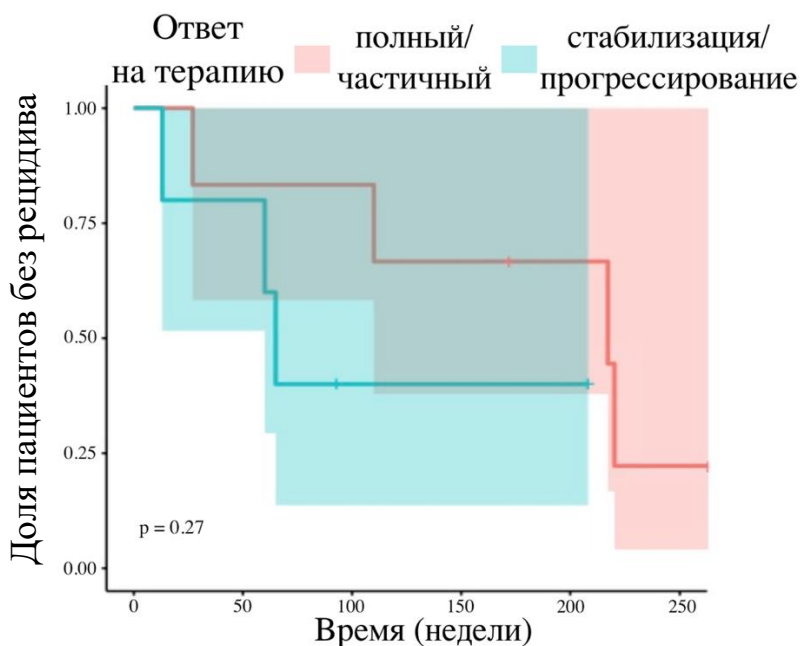


Рисунок 36 – Безрецидивная выживаемость больных с нейробластомой в зависимости от ответа опухоли на терапию в первой линии: полный/частичный – красная линия; стабилизация/прогрессирование – голубая линия

Так как в группе нейробластомой не достигнут 50% порог выживаемости пациентов с объективным ответом опухоли на терапию, то оценить влияние этого показателя на прогноз на данном этапе исследования невозможно. Однако у

пациентов с ганглионейробластомой и наличием полного или частичного ответа на терапию статистически значимо увеличивалась длительность безрецидивного периода по сравнению с теми пациентами, у кого наблюдалась стабилизация или прогрессирование заболевания ($p=0,0057$; Рисунок 37).

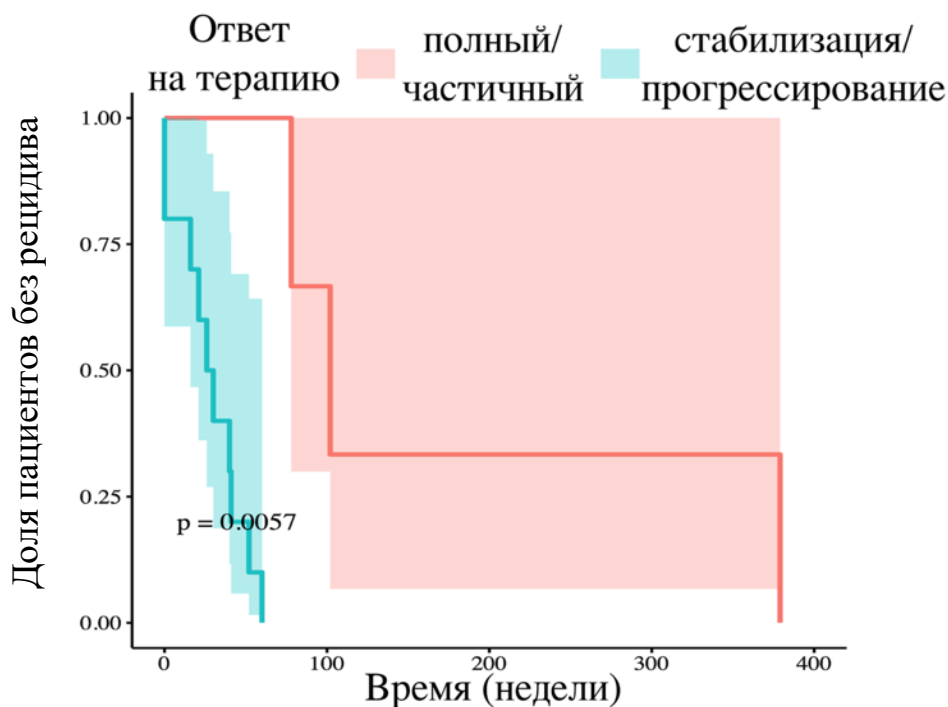


Рисунок 37 – Безрецидивная выживаемость жизни больных с ганглионейробластомой в зависимости от ответа опухоли на терапию в первой линии: полный/частичный – красная линия; стабилизация/прогрессирование – голубая линия

При достижении объективного ответа медиана безрецидивного периода в группе ГНБ составила 23,5 мес по сравнению с 9,2 мес при стабилизации процесса. На фоне первой линии терапии наличие объективного ответа опухоли достоверно увеличивало и медиану продолжительности жизни у больных с ГНБ по ($p=0,0065$; Рисунок 38).

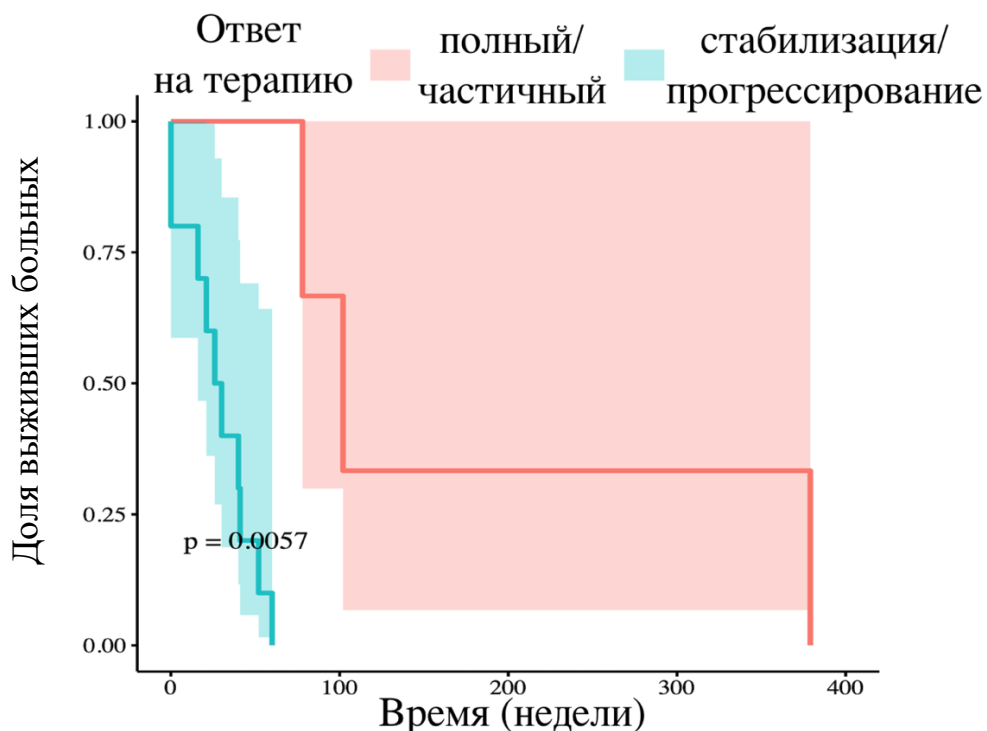


Рисунок 38 – Общая выживаемость пациентов с ганглиоэробластомой в зависимости от ответа опухоли на терапию в первой линии: полный/частичный – красная линия; стабилизация/прогрессирование – голубая линия

У пациентов с ганглиоэробластомой и объективным ответом опухоли на первую линию терапии медиана продолжительности жизни составила 23,5 мес, при стабилизации – 12,6 мес, а при прогрессировании заболевания – всего 6,9 месяцев.

3.8 Клинические случаи

Клинический случай №1 – пациент С-ов Ю.Л. (И/б 1394/2011) заболел в возрасте 33-х лет. Дебют заболевания с головных болей и снижения памяти. С вышеуказанными жалобами обратился к неврологу по месту жительства. В результате дообследования пациента была выявлена опухоль правой височной доли. Опухоль имела солидного строения, с нечеткими контурами, не накапливала контрастное вещество. Размеры опухоли составили 64x46x49 мм. При поступлении в стационар функциональный статус пациента составил 80%. Пациенту 07.06.2011 было проведено хирургическое лечение – костно-

пластическая трепанация черепа в правой лобно-височной области, субтотальное удаление опухоли. При верификации гистологического типа опухоли установлен диагноз – эмбриональная опухоль ЦНС, нейробластома (Рисунок 39).

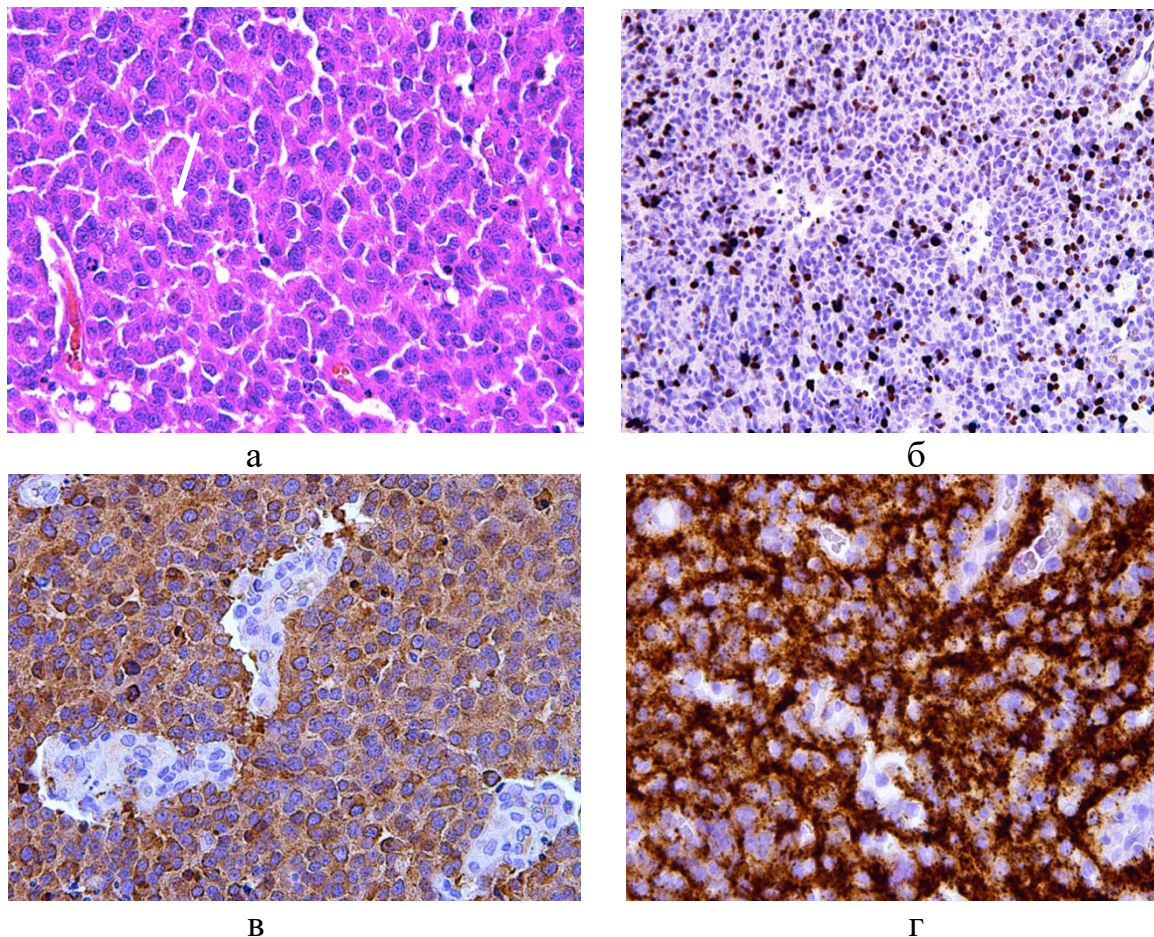


Рисунок 39 – Нейробластома: а – Мелко-кругло-голубоклеточная опухоль, окрашивание гематоксилином и эозином; x200 (нейробласт обозначен белой стрелкой). б – Иммуногистохимическое исследование, индекс пролиферативной активности Ki-67 40%; x100. в – ИГХ-исследование, позитивное окрашивание антителом нейрон-специфической энлазе; X200. г – Иммуногистохимическое исследование, позитивное окрашивание антителом к синаптофизину; x200

При проведении ПЦР в режиме реального времени в нейробластоме были выявлены низкие уровни экспрессии гена MGMT ($\Delta Ct=3,7$; Рисунок 40) и гена ERCC1 ($\Delta Ct=2,0$; Рисунок 41).

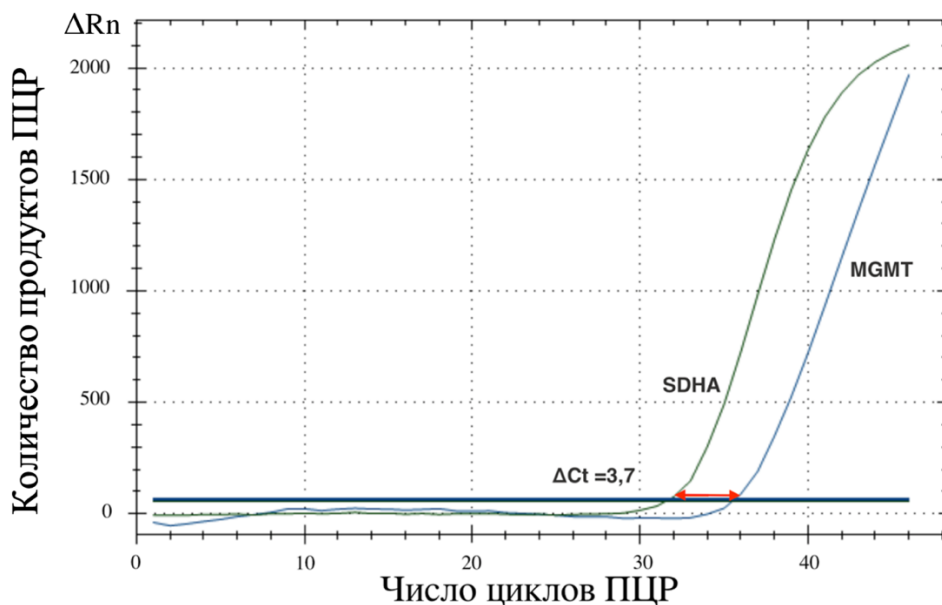


Рисунок 40 – Кривые амплификации при полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени – уровень экспрессии мРНК гена MGMT. Примечание: SDHA – ген-рефери

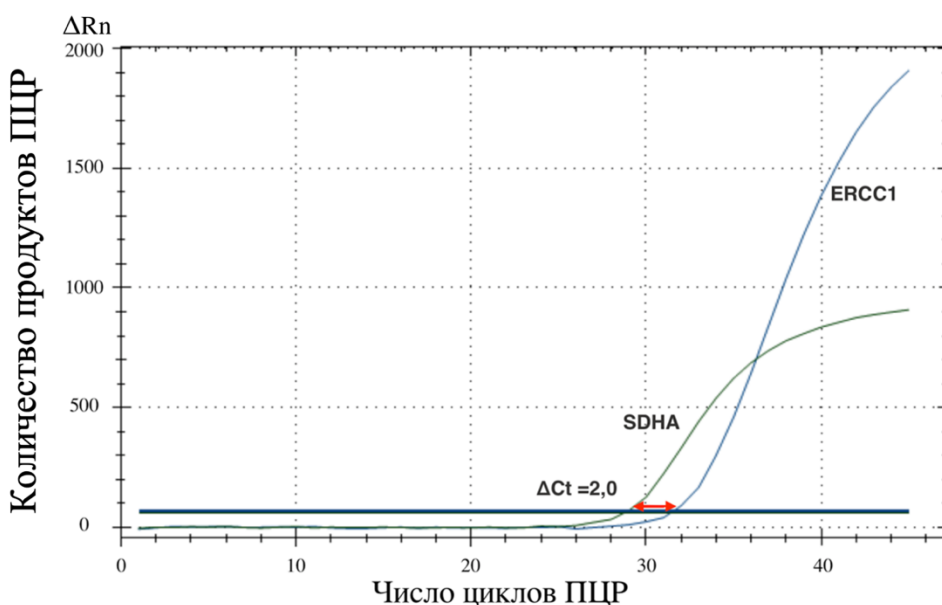


Рисунок 41 – Кривые амплификации при полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени – уровень экспрессии мРНК гена ERCC1. Примечание: SDHA – ген-рефери

Пациент был выписан из стационара в стабильном состоянии через 10 дней после операции. В дальнейшем проводилась ЛТ на ложе удаленной опухоли в суммарной очаговой дозе 60 Гр, а также полихимиотерапия по схеме

цисплатин+этопозид (6 циклов). В результате комплексного лечения достигнут полный ответ на терапию (Рисунок 42).

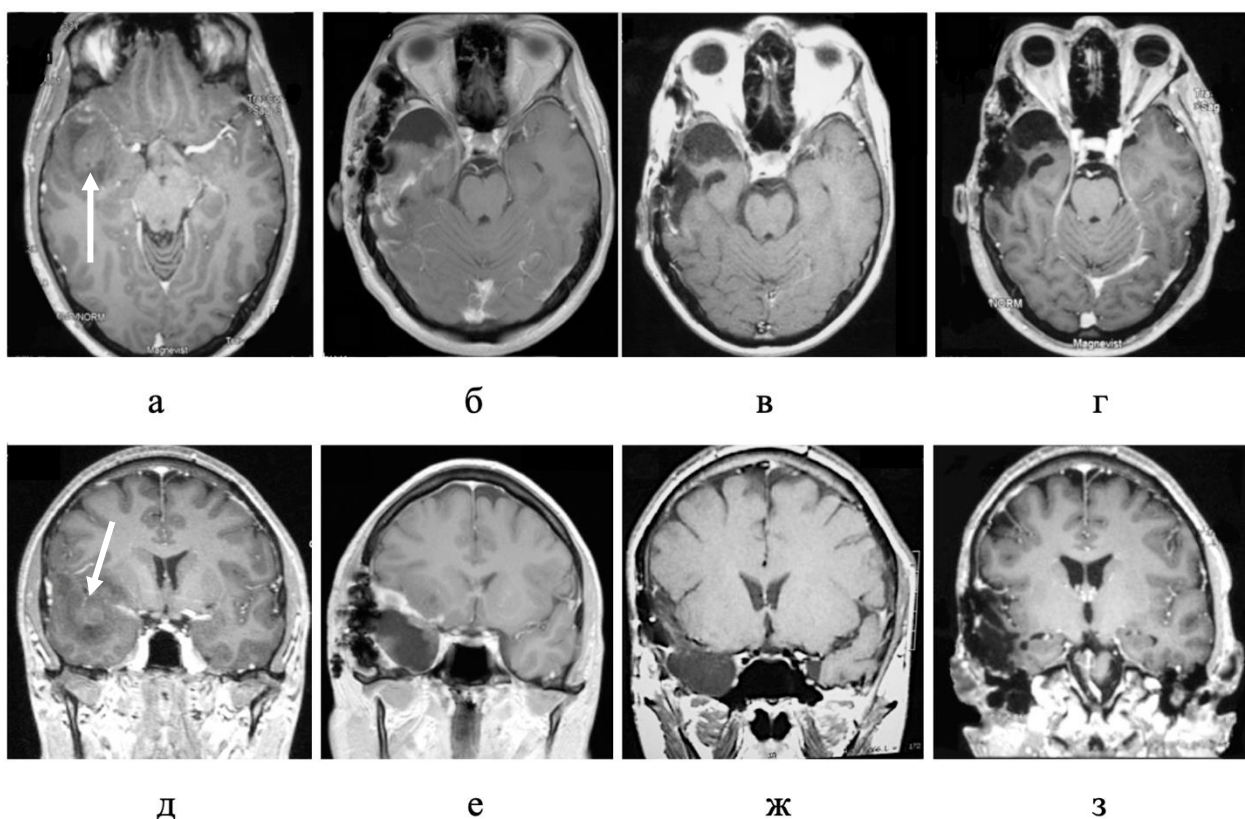


Рисунок 42 – Нейробластома правой височной доли у пациента С-ов Ю.Л. (И/б 1394/2011). Данные нейровизуализационной диагностики: а, д – Магнитно-резонансная томография головного мозга до операции, опухоль не накапливает контраст (белая стрелка); б, е – Магнитно-резонансная томография головного мозга после субтотальной резекции опухоли; в, ж – Магнитно-резонансная томография головного мозга после полихимиотерапии по схеме цисплатин+этопозид (6 циклов). Полный ответ на терапию; г, з – Магнитно-резонансная томография головного мозга спустя 6 месяцев наблюдения за пациентом, сохраняется полный ответ на терапию

При наблюдении за пациентом к моменту завершения исследования продолжительность БРВ составляет 51 мес, а продолжительность ОВ – более 92 мес.

Клинический случай №2 – пациент Я-ев В.И. (А/к 453/2011) в 37 лет пережил острый дебют заболевания, когда появились интенсивные головные боли. Анальгетическая терапия без эффекта. При проведении МРТ головного

мозга была выявлена солидно-кистозная опухоль медиальных отделов левой теменной доли, с нечеткими контурами и фокусами накоплением контрастного вещества. Размеры новообразования 75x48x55 мм. Опухоль компримировала мозолистое тело и левый боковой желудочек. При поступлении в стационар функциональный статус пациента составил 70%. Пациенту проведено хирургическое вмешательство (30.05.2011г.) – костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области, частичное удаление опухоли. При исследовании опухолевого материала был установлен диагноз – эмбриональная опухоль ЦНС, ганглионейробластома (Рисунок 43).

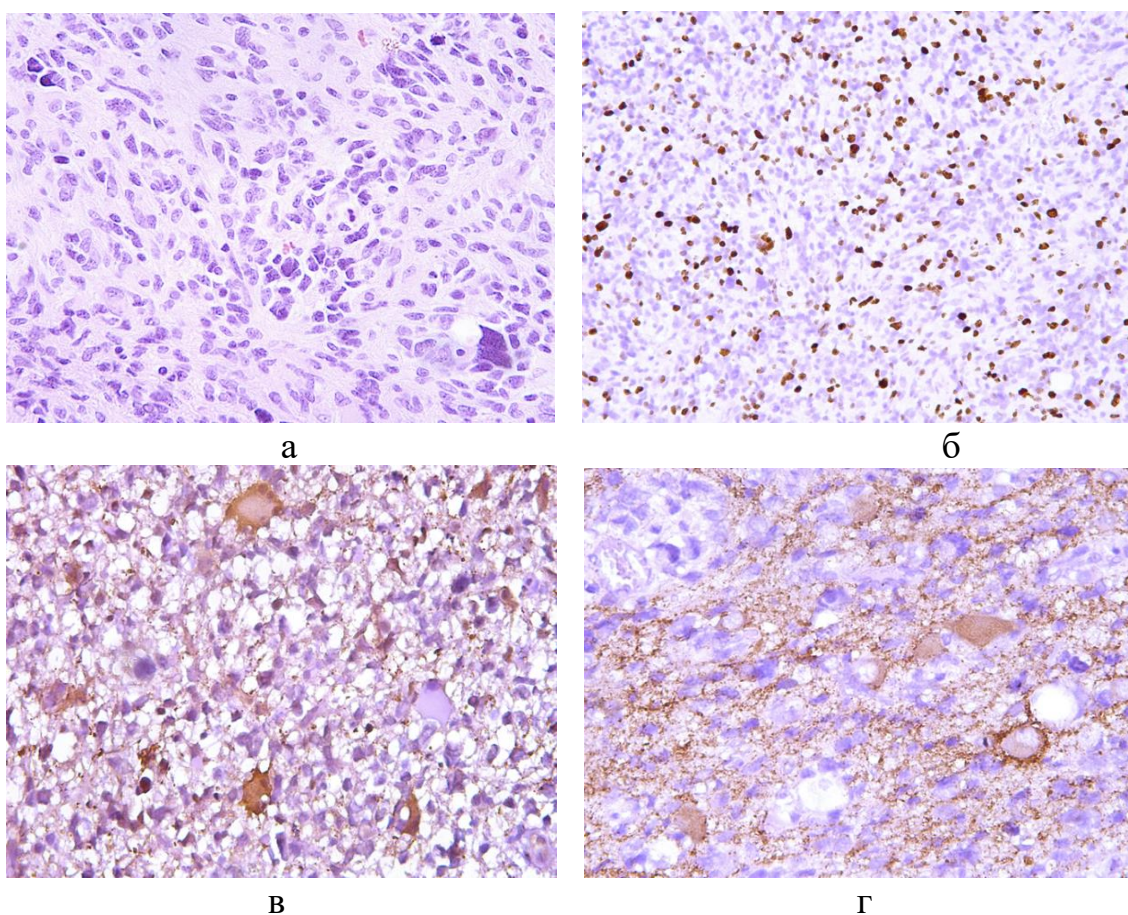


Рисунок 43 – Ганглионейробластома: а – Мелко-кругло-голубоклеточная опухоль с крупными опухолевыми ганглионарными клетками (белая стрелка), окраска гематоксилином и эозином; x200; б – Иммуногистохимическое исследование, индекс пролиферативной активности Ki-67 40%; x100; в – Иммуногистохимическое исследование, позитивное окрашивание антителом к нейрон-специфической эналазе; x200; г – Иммуногистохимическое исследование, позитивное окрашивание антителом к синаптофизину; x200

При молекулярно-генетическом исследовании опухолевого материала был определен низкие уровни экспрессии гена MGMT (Рисунок 44) и гена ERCC1 (Рисунок 45).

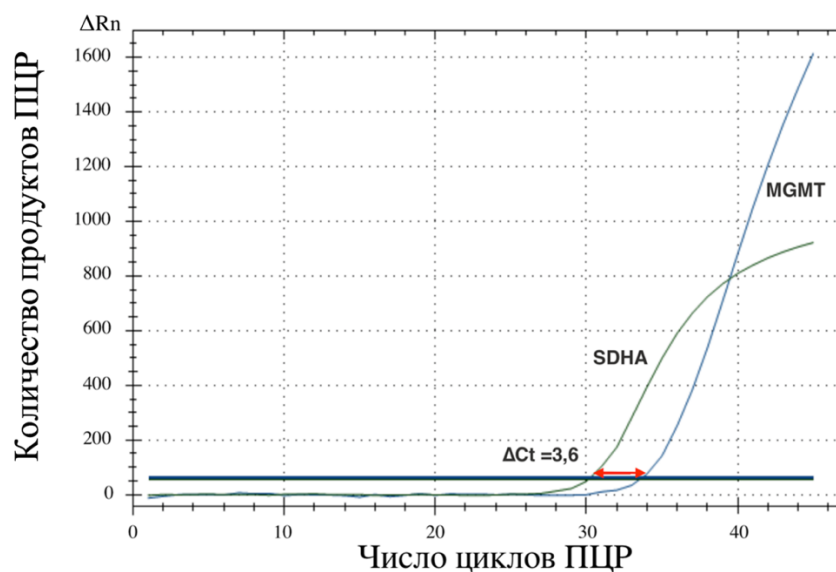


Рисунок 44 – Кривые амплификации при полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени – уровень экспрессии гена MGMT. Примечание: SDHA – ген-рефери

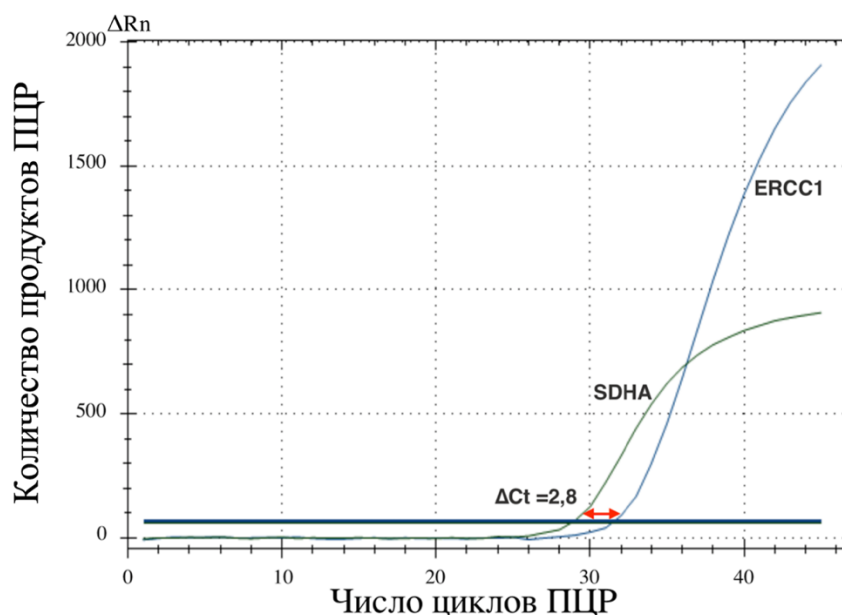


Рисунок 45 – Кривые амплификации при полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени – уровень экспрессии гена ERCC1. Примечание: SDHA – ген-рефери

Послеоперационных осложнений у пациента не наблюдалось. На 11-е сутки после хирургического лечения пациент выписан из стационара для прохождения

дальнейших этапов терапии. Пациенту была проведена лучевая терапия на область удаленной опухоли (СОД 60 Гр) с последующей химиотерапией темозоломидом (6 циклов). При динамическом наблюдении за пациентами зарегистрирован частичный ответ опухоли на терапию (Рисунок 46).

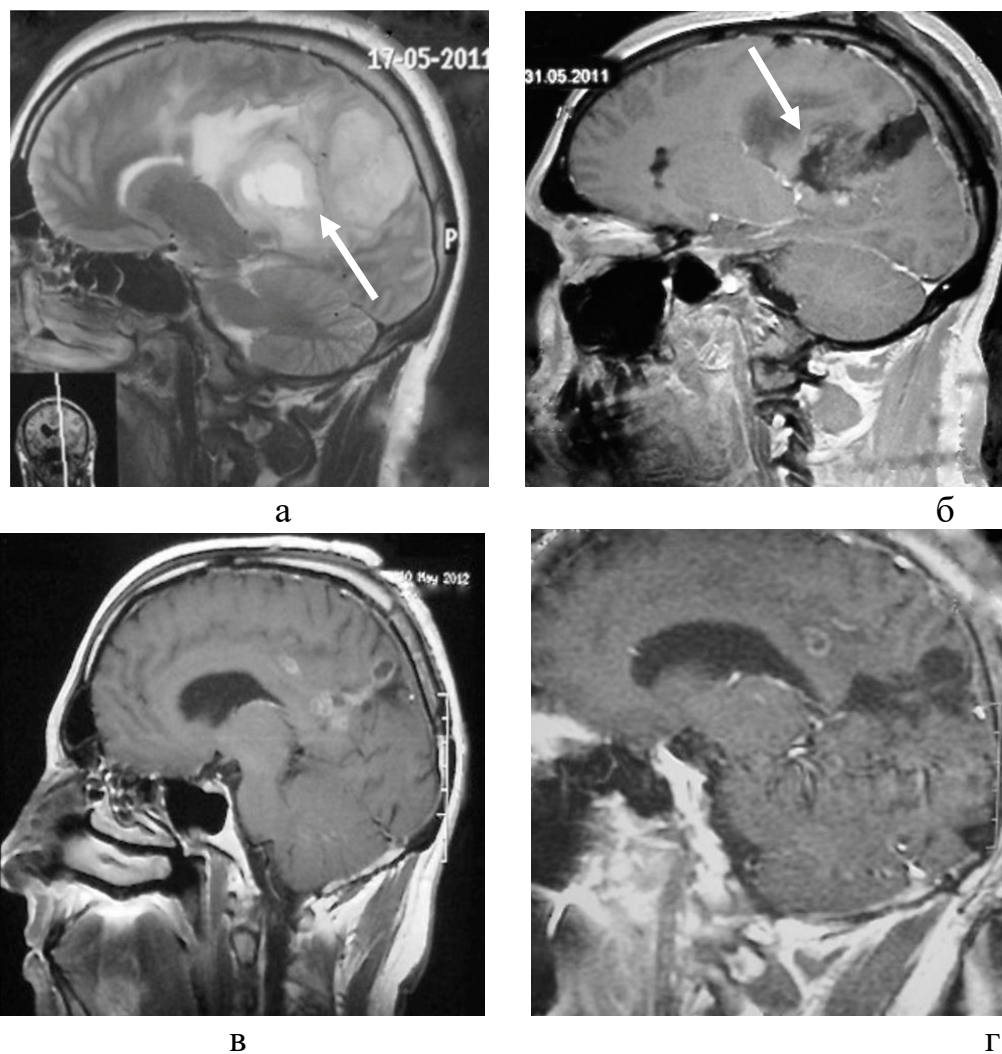


Рисунок 46 – Ганглионейробластома левой теменной доли у пациента Я-ев В.И. (А/к 453/2011): а – Магнитно-резонансная томография головного мозга до операции в режиме T2, опухоль солидно-кистозного строения (указана белой стрелкой), размеры опухоли 75×48×55 мм, с умеренным перифокальным отеком, опухоль компримирует мозолистое тело и левого бокового желудочка; б – Магнитно-резонансная томография головного мозга после частичного удаления опухоли, остаточной части опухоли (белая стрелка) составляет 37×34×40 мм; в – Магнитно-резонансная томография головного мозга после 6 циклов монохимиотерапии темозоломидом, размеры опухоли 32×18×16 мм, частичный ответ на терапию; г – Магнитно-резонансная томография головного мозга через 6 мес после лучевой терапии и химиотерапии, размеры опухоли 10×12×12 мм, сохраняется частичный ответ опухоли на проведенную терапию

На момент завершения исследования пациент жив, при этом длительность безрецидивного периода составляет 87 мес, а общая продолжительность жизни – 93 мес.

3.9 Схема тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой

На основании проведенного исследования с оценкой безрецидивной и общей выживаемости взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик, нами была разработана научно-обоснованная схема тактики диагностики и лечения терапии данной группы пациентов (рисунок 47 и 48).

Схема, представленная на рисунке 47 предполагает проведение радиотерапевтического лечения пациентов с нейробластомой в зависимости от наличия опухолевой диссеминации по ликворопроводящим путям. Схема, представленная на рисунке 48 предполагает проведение краниоспинального облучения всем пациентам с ганглионейробластомой вне зависимости от характера распространения опухолевого процесса. Выбор схемы химиотерапевтического лечения для пациентов с нейробластомой зависит от результатов молекулярно-генетического исследования. Для пациентов с ГНБ согласно схеме (рисунок 48) в первой линии терапии предпочтение отдается препарату темозоломид.

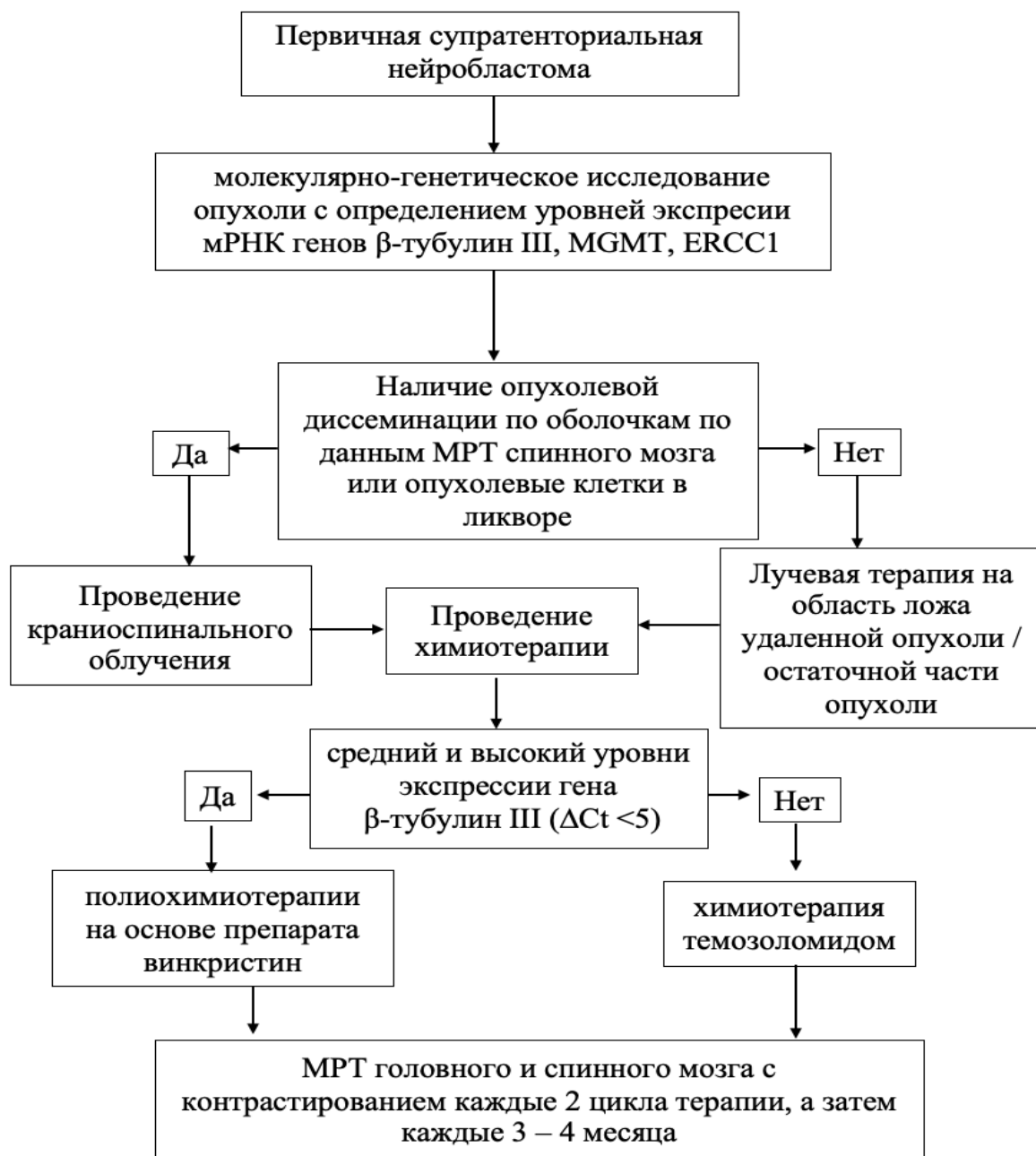


Рисунок 47 – Схема тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой

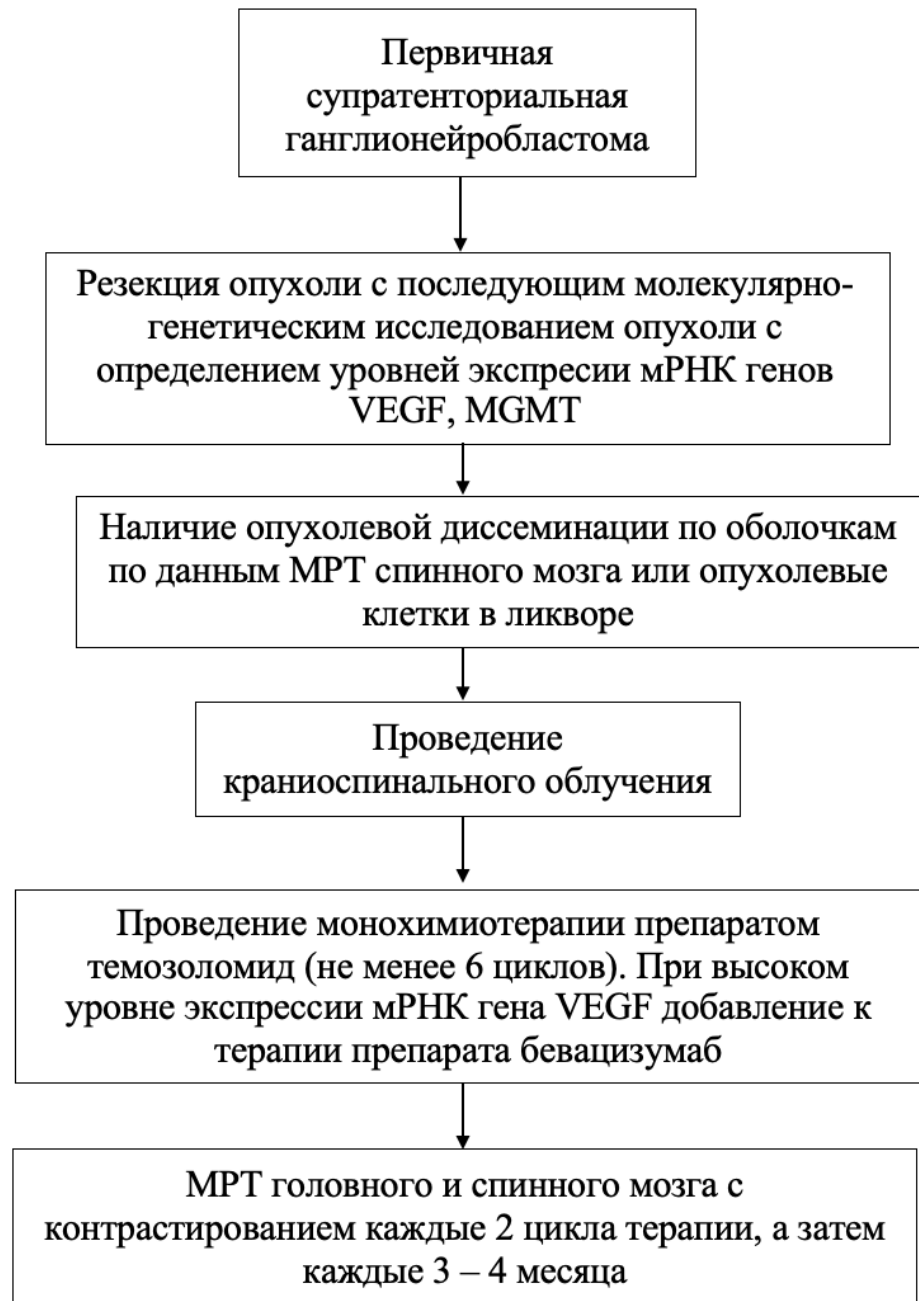


Рисунок 48 – Схема тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой

Применение данных схем позволит оптимизировать процесс диагностики, лечения и дальнейшего ведения взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами.

РЕЗЮМЕ

При проведении сравнительного анализа клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик, а также продолжительности жизни и длительности первого безрецидивного периода были выявлены различия между группами взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ по клиническому дебюту заболевания ($p=0,048$), характеру поражения головного мозга ($p=0,038$), выраженности клеточного и ядерного полиморфизма ($p<0,001$), числу митозов ($p=0,029$), уровню экспрессии мРНК гена VEGF ($p=0,008$), C-kit ($p=0,025$). Следует отметить еще одно различие между группами: метастазирование по ликворным путям у пациентов с ГНБ наблюдалось в два раза чаще (12,5%, $n=2$), чем у больных с НБ (6,7%, $n=1$, $p=0,584$), β -tubulin III ($p=0,013$). При оценке роли клинических факторов на прогноз заболевания было отмечено, что у больных с НБ медианы как БРВ, так и ОВ оказались выше по сравнению с группой ГНБ (35,9 мес vs 10,5 мес, $p=0,022$ и 124,5 мес vs 18,8 мес, $p=0,00045$ соответственно).

При анализе влияния на продолжительность жизни молекулярно-генетического статуса уровень экспрессии гена VEGF имел сильную прогностическую роль для пациентов с ГНБ ($p=0,034$ для БРВ $p=0,014$ для ОВ). При оценке влияния проводимого комплексного лечения на исход заболевания для пациентов с НБ и ГНБ доказана роль радикальности хирургического лечения, продемонстрировано влияние различных видов лучевой терапии и химиотерапии на медианы БРВ и ОВ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первичные супратенториальные нейробластома и ганглионейробластома относятся к редким и малоизученным эмбриональным опухолям ЦНС (grade 4) как в детской, так и во взрослой популяциях (Мацко Д.Е., 1998; Мацко Д.Е., 2003; Louis D.N., 2016). Пик заболеваемости эмбриональными опухолями ЦНС приходится на возраст от 1 года до 4-х лет, а заболеваемость супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой у пациентов старше 15-ти лет составляет 0,03 случая на 100 000 населения (Ostrom Q. T., 2020). В последней редакции Классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2021) ганглионейробластома как отдельная нозологическая единица отсутствует и включена в рубрику «нейробластома с активацией гена FOXR2» (Louis D.N., 2021), однако исследований, доказывающих однородность морфологических и молекулярно-генетических характеристик нейробластом и ганглионейробластом, а также доказывающих наличие одинакового прогноза заболевания, в настоящий момент нет. Более того в некоторых исследованиях продемонстрированы статистически значимые различия в продолжительности жизни у пациентов с НБ и ГНБ (Horten B., 1976; Lu X., 2020). В литературе встречается всего несколько публикаций, освещающих специфику молекулярно-генетического профиля НБ и ГНБ (Sturm D., 2016; Korshunov A., 2016; Capper D., 2018; Łastowska M., 2020; Hoff K., 2021). Однако большинство этих работ посвящено изучению диагностически значимых молекулярно-генетических aberrаций (например активация гена FOXR2) для этого типа опухолей у детей и пациентов молодого возраста (до 22-х лет). Молекулярно-генетические маркеры, которые могли бы иметь прогностическое или предиктивное значение для супратенториальных НБ и ГНБ, на сегодняшний день все еще не выявлены. Для взрослых пациентов также не решены основополагающие вопросы стандартов лечения, а именно – дифференцированного подхода к выбору ЛТ и наиболее эффективных схем ХТ. Научных работ, в которых рассматриваются методы лечения, объемы

хирургического вмешательства, особенности адъювантной химиолучевой терапии, а также отдаленные результаты лечения (выживаемость) взрослых пациентов с НБ и ГНБ ЦНС крайне мало – чаще они представлены описанием отдельных случаев из клинической практики (Amor R.B., 2022; Tauziède-Espariat A., 2023; Shimazaki K., 2023; De Frutos Marcos D., 2023; Chung J.E., 2023; Huynh B.Q., 2023). Так же для взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ не определены факторы, влияющие на прогноз заболевания.

В связи с этим было проведено ретро-проспективное исследование, включившее в себя изучение клинико-морфологических характеристик, молекулярно-генетического статуса опухолей, параметров проводимого лечения и исходов заболевания у 31 взрослого пациента с супратенториальными НБ и ГНБ. В исследовании представлена самая многочисленная из описанных в медицинской литературе когорта взрослых пациентов с данной патологией, у которой изучались не только морфо-молекулярные особенности опухолей, но и параметры проводимого лечения, а также исходы заболевания. В работе сформировано две исследовательские группы в соответствии с гистологическим типом опухоли: 15 пациентов имели диагноз «нейробластома», и 16 больных – «ганглионейробластома». Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше и супратенториальная локализация опухоли. Средний возраст пациентов составил $36,0 \pm 17,7$ лет в группе НБ и $38,8 \pm 11,8$ лет у пациентов с ГНБ.

В результате многофакторного регрессионного анализа было доказано, что наличие опухолевого ганглионарного компонента является сильным и независимым фактором неблагоприятного прогноза заболевания у взрослых пациентов. В случаях с диагнозом «ганглионейробластома» медианы как БРВ, так и ОВ оказались значительно меньше, чем у больных с нейробластомой (10,5 мес vs 35,9 мес, $p=0,022$ и 18,8 мес vs 124,5 мес, $p=0,00045$ соответственно). Даже учитывая тот факт, что в трети клинических наблюдений ($n=5$) с нейробластомой выполнена резекция менее 50% объема опухоли, показатели выживаемости у этих пациентов были выше, чем у больных с ГНБ. При оценке роли степени хирургической резекции опухоли в прогнозе заболевания доказано, что в случае

нейробластомы удаление $\geq 50\%$ опухолевого объема увеличивало медиану общей продолжительности жизни более, чем на 3 года ($p=0,042$) по сравнению с биопсией. При ганглионейробластоме только тотальная резекция опухоли достоверно увеличивала 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; $p=0,017$) по сравнению с субтотальной резекцией. В исследовании продемонстрированы различия и в ответе двух типов опухолей на терапию по критериям RANO. Так у пациентов с нейробластомой чаще наблюдался объективный ответ на терапию (полный + частичный) ($n=9$, 60%), а у пациентов с ганглионейробластомой объективный ответ на терапию был только в 37,5% ($n=6$) наблюдений. У 43,8% пациентов с ганглионейробластомой ($n=7$) удалось достигнуть лишь стабилизации опухолевого процесса.

Сравнить полученные результаты с данными других исследователей не представляется возможным, так как на настоящий момент отсутствуют работы, оценивающие выживаемость взрослых пациентов с НБ и ГНБ на основе ответа опухоли на терапию и подходов к лечению. Исключение составляет исследование X. Lu (2020), в котором пациенты с ганглионейробластомой имели продолжительность жизни выше, чем пациенты с нейробластомой. Однако из 280 представленных клинических наблюдений 84,3% относились к нейробластоме и только 15,7% – к ганглионейробластоме, при этом лишь четверть пациентов (25,7%) были в возрасте старше 19 лет. Более чем в половине наблюдений ($n=150$; 53,6%) опухоль локализовалась в головном мозге, а у остальных пациентов ($n=130$; 46,4%) первично поражала спинной мозг. Поэтому нельзя достоверно судить о том, что клиничко-морфологические факторы, влияющие на общую выживаемость больных моложе 19 лет, будут влиять на прогноз заболевания у взрослых пациентов и только с супратенториальной локализацией опухоли. X. Lu и соавт., подобно многим другим специалистам по интересующей нас теме, обошли вниманием молекулярно-генетические характеристики НБ и ГНБ, с оценкой их влияния на прогноз, а также не прослеживали взаимосвязь между использованными химиотерапевтическими подходами и продолжительностью

жизни взрослых пациентов с данными типами эмбриональных опухолей. В исследовании Х. Лу и соавт. не оценивалась и длительность безрецидивного периода и число рецидивов в зависимости от типа гистологического диагноза. Но принимая во внимание результаты нашей работы, доказывающие отличия в прогнозе заболевания для НБ и ГНБ можно предположить, что исключение из 5-й редакции Классификации ВОЗ ганглионейробластом как отдельной таксономической единицы и включение ее в рубрику НБ с активацией гена FOXR2 является преждевременным.

В результате проведенного исследования были выявлены достоверные различия и в клинической картине дебюта заболевания у пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой. У пациентов с ганглионейробластомой дебют заболевания достоверно чаще был связан с эпилептическими приступами ($p=0,048$), а у пациентов с нейробластомой – с очаговой симптоматикой ($p=0,008$). В ранее опубликованных работах, касающихся изучения молекулярно-генетической неоднородности ПНЭО ЦНС данные о клинических проявлениях НБ и ГНБ не представлены (Sturm D., 2016; Korshunov A., 2016; Korshunov A., 2021). При анализе весьма немногочисленных публикаций, посвященных отдельным клиническим наблюдениям, не удалось выявить какие-либо закономерности в симптомах проявления заболевания при НБ и ГНБ ЦНС (Grisoli F., 1981; Hosaka T., 1982; Kratimenos G.P., 1993; Tanaka M., 1999; Nakazato Y., 2004; Nishihara H., 2008; Sabatino G., 2009; Schipper M.H., 2012; Akin M., 2014; Yao P., 2017; De Frutos Marcos D., 2023; Chung J.E., 2023; Huynh B.Q., 2023).

При сравнении морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухолей двух типов выявлено, что в большинстве ганглионейробластом по сравнению с нейробластомами обнаружен выраженный клеточный и ядерный полиморфизм (81,3% vs 0% соответственно; $p<0,001$), а также определялось большее число митозов (37,5 vs 0% соответственно; $p=0,029$). В НБ по сравнению с ГНБ при морфологическом анализе выявлен слабый клеточный и ядерный полиморфизм (93,3% vs 0% соответственно; $p<0,001$), а

также единичные митозы (86,7% vs 37,5% соответственно; $p=0,015$). По величине индекса пролиферативной активности (Ki-67) ГНБ и НБ статистически значимо не различались ($p=0,678$), однако средний уровень индекса Ki-67 в ГНБ составил 52,5%, а в НБ 30%. В нескольких наблюдениях с ганглионейробластомой индекс Ki-67 достигал 80–90%, чего не наблюдалось в случаях с НБ. Индекс пролиферативной активности является одним из ключевых показателей в оценке роста и деления опухолевых клеток. Высокий уровень Ki-67 может указывать на более агрессивное поведение опухоли, ее склонность к быстрому росту и распространению (Tilsed С.М., 2022). По данным Классификации ВОЗ (2016, 2021), и для НБ, и для ГНБ характерен высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 (Louis D.N., 2016, 2021). Можно предположить, что за счет различий по вышеперечисленным морфологическим признакам, ганглионейробластомы имеют более агрессивный характер роста и меньшую чувствительность к послеоперационному противоопухолевому лечению по сравнению с нейробластомами.

Еще одним немаловажным фактором, определяющим прогноз заболевания для пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС является частота метастазирования по ликворопроводящим путям. По нашим результатам, данный вид метастазирования у пациентов с ГНБ наблюдался в два раза чаще (12,5%, $n=2$), чем в группе НБ (6,7%, $n=1$), хотя и без статистической значимости ($p=0,584$). В общей когорте пациентов частота выявления метастазов опухоли в спинном мозге составила 9,7% ($n=3$). В работе В. Нортен частота метастазирования нейробластом и ганглионейробластом была почти вчетверо выше – 38% (Horten В., 1976). Стоит отметить, что авторы получили такие результаты по данным не только прижизненного обследования больных, но и при аутопсии. В связи с высоким риском метастазирования опухолей по ликворопроводящим путям важной проблемой и поводом для дискуссии является необходимость проведения краниоспинального облучения в первой линии терапии для взрослых пациентов с НБ и ГНБ. В нашем исследовании краниоспинальное облучение получили только 12,9% (4 / 31) пациентов, что,

безусловно, является низким показателем. При межгрупповом сравнении выживаемости больных в зависимости от типа лучевой терапии статистически достоверных различий не получено. Однако медиана безрецидивного периода в группе НБ была выше на 21,1 мес после ЛТ на область ложа удаленной опухоли, чем при выполнении краниоспинального облучения пациентов (35,9 мес vs 13,8 мес; $p=0,97$). В группе ГНБ наблюдалась обратная ситуация: КСО увеличивало как медиану безрецидивного периода на 6,4 мес (15,8 мес vs 9,4 мес; $p=0,94$), так и медиану общей продолжительности жизни на 6,1 мес (21,9 мес vs 15,8 мес; $p=0,83$). Улучшение показателей выживаемости у пациентов с ГНБ при проведении КСО является важными данными, особенно с учетом ранее указанных патофизиологических особенностей изучаемых опухолей. Именно поэтому в разработанных схемах тактики лечения, представленных в главе 3.9, у пациентов с ГНБ рекомендуется проводить КСО вне зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения ЦНС, а у пациентов с НБ – только при наличие такового. Основным препятствием к рутинному КСО является его высокая токсичность, связанная с воздействием излучения на костный мозг позвонков, органы брюшной и грудной полости (Barney C.L., 2014; Petersson K., 2014). Однако, по данным NCCN, КСО входит в стандарты послеоперационной терапии медуллобластом у взрослых пациентов даже при стандартном риске рецидива (отсутствие признаков метастазирования, объем остаточной опухоли $<1,5 \text{ см}^2$, классический или десмопластический гистологический тип) (Nabors B., 2023). Такой же подход рекомендован и RUSSCO (Улитин А.Ю., 2023). Но необходимо учитывать, что медуллобластомы отличаются от других эмбриональных опухолей ЦНС тем, что локализуются исключительно в задней черепной ямке, а частота их метастазирования достигает 40% уже при первичной диагностике заболевания и около 70% при рецидиве заболевания (Ramaswamy V., 2013; Zapotocky M., 2018; Fults D.W., 2019). Таким образом, КСО является самым обоснованным видом лечения пациентов с медуллобластомой, несмотря на его высокую радиотоксичность. Но в то же время никаких конкретных указаний по проведению лучевой терапии для супратенториальных эмбриональных опухолей

ЦНС в практических рекомендациях NCCN и RUSSCO не дано, чем и объясняется необходимость дальнейших исследований данного вопроса. Возможным решением проблемы высокой токсичности фотонного КСО может стать применение протонного КСО. Протоны отдают большую часть своей энергии на последних нескольких миллиметрах своего радиуса действия, что приводит к уменьшению доставки радиации за пределы нервной оси и значительно меньшей токсичности (Yang J.T., 2022).

Отличительной особенностью проведенного диссертационного исследования является изучение молекулярно-генетического статуса НБ и ГНБ у взрослых пациентов с оценкой уровня экспрессии генов, имеющих прогностическую или предиктивную значимость в нейроонкологии. В настоящее время в литературе представлены работы, рассматривающие молекулярно-генетические aberrации эмбриональных опухолей ЦНС всех возрастных групп только с точки зрения их диагностической ценности (Sturm D., 2016; Lastowska M., 2020; Korshunov A., 2021).

В нашем исследовании показано, что в ГНБ по сравнению с НБ присутствовала высокая экспрессия мРНК гена VEGF (53,8% vs 0%; $p=0,008$). В нейробластоме высокий уровень экспрессии мРНК гена VEGF не обнаружен ни в одном из исследуемых образцах опухолей (0 / 13). Учитывая высокий уровень экспрессии мРНК гена VEGF в ганглионейробластомах, для пациентов с подобным диагнозом целесообразно дополнять химиотерапию препаратом бевацизумаб. Эффективность бевацизумаба как моноклонального антитела к VEGF ранее была продемонстрирована при применении у пациентов с рецидивирующей глиобластомой (Alves B., 2023). Важным является тот факт, что именно в группе ГНБ средняя и высокая активность гена VEGF ($\Delta Ct < -1$) была достоверно связана с более коротким безрецидивным периодом ($p=0,034$ HR=7,5; 95% CI 1,4–37), и с более короткой общей продолжительностью жизни ($p=0,014$ HR 9,1; 95% CI 1,2–19). В литературе предиктивная роль гена VEGF показана для глиобластомы (Liu S., 2018; Djan. I, 2019). Работ, изучающих уровень экспрессии

гена VEGF в нейробластоме и ганглионейробластоме в литературе не представлено.

Известно, что ген VEGF наряду с другими факторами роста принимает важную роль в ангиогенезе, участвуя в повышении проницаемости сосудов, которая в свою очередь коррелирует с интенсивностью накопления контрастного вещества (Hylton N., 2006; Liu Y., 2011; Inoue H., 2013; Wang Y., 2015; Zheng F.B., 2023). В нашем исследовании выраженная пролиферация сосудов и эндотелия в опухолях наблюдалась только в 16,2% и 9,7% соответственно. Нам удалось установить достоверную связь между степенью пролиферации сосудов и уровнем экспрессии мРНК гена VEGF: отсутствие пролиферации сосудов и эндотелия в опухолях коррелировало с низким уровнем экспрессии данного гена ($\Delta Ct > 1,8$) ($p=0,0013$ и $p=0,01$ соответственно). Низкий уровень экспрессии гена VEGF также был ассоциирован с отсутствием накопления контрастного вещества опухолью ($p=0,008$). В то же время при среднем и высоком уровнях экспрессии мРНК гена VEGF ($\Delta Ct < 1,8$) только в одном случае наблюдалось отсутствие накопления контраста опухолью. В исследуемой когорте пациентов интенсивное накопление контрастного вещества наблюдалось только в 26,7% НБ и 25% ГНБ, а наличие слабого перифокального отека в 80% и 75% соответственно. Наши результаты согласуются с данными, полученными в ходе работы К. Shimazaki (2023), в котором изучались нейровизуализационные признаки НБ с активацией гена FOXR2 у 34 пациентов в возрасте от 1,5 до 16 лет. Авторы сообщают, что интенсивный перифокальный отек наблюдался только в одном случае, умеренный и слабый отек определялись в 4 (11,8%) и 21 (61,8%) наблюдений соответственно, а у 8 (23,5%) пациентов перифокальный отек и вовсе отсутствовал. Так же в исследовании К. Shimazaki (2023) было показано, что только у 55,9% пациентов опухоли накапливали контраст более 75% от всего объема опухоли, а в 3 случаях опухоли совсем не накапливали контраст. Причину таких результатов можно объяснить морфологическими особенностями новообразований данного типа, в частности, не выраженностью ангиогенеза, влияющими на интенсивность

накопления опухолями головного мозга контраста и интенсивность перифокального отека (Jain R.K., 2005; Jain R.K., 2007; Kickingereeder P., 2020).

Другим значимым предиктивным маркером в нейроонкологии является ген MGMT (Louis D.N., 2016, 2021). Данный ген является ферментом прямой репарации ДНК, тем самым он препятствует действию алкилирующих цитостатиков (Kaina B., 2007). Начиная с 2005 г. активность данного гена в обязательном порядке исследуется у пациентов с анапластической астроцитомой и глиобластомой (Hegi M.E., 2005). С низкой активностью гена MGMT в опухоли связана бóльшая показателей выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами при проведении химиотерапии темозоломидом (Kovacs K., 2008; Matsko M.V., 2015; Stupp R., 2019;). В нашей работе экспрессия мРНК гена MGMT была определена в 100% случаев НБ и в 93,8% случаев ГНБ. В обеих группах опухолей активность гена была сходной и имела преимущественно низкий или средний уровни экспрессии, а высокая активность гена была зафиксирована только в 13,3% наблюдений в каждой группе. Данные результаты позволяют предположить благоприятный ответ опухоли на терапию алкилирующим препаратом (темозоломид).

Каких-либо авторитетных исследований, касающихся изучения активности гена MGMT и эффективности цитостатической терапии у взрослых больных с НБ и ГНБ, еще не проводилось. Опубликованы единичные наблюдения из практики на тему применения темозоломида у взрослых пациентов с ПНЭО (Oh J., 2009). Еще в нескольких наблюдениях при назначении темозоломида пациентам с ПНЭО ЦНС удалось достичь полного ответа на терапию (Terheggen F., 2007; Yamada A., 2013). В работе, посвященной изучению статуса гена MGMT в 350 различных опухолях головного мозга среди, которых было 5 ПНЭО у взрослых пациентов (22–59 лет), метилирование гена MGMT было выявлено только в одном случае (Mellai M., 2012). Однако проводилась ли у данных пациентов терапия темозоломидом, и каковы были результаты лечения, авторы в своем исследовании не сообщают. Известны публикации, в которых описано использование темозоломида у взрослых больных с супратенториальными ПНЭО

и медуллобластомами, но ни в одной из этих работ не определялся статус гена MGMT (O'Reilly S.M., 1993; Rao R.D., 2001; Herrlinger U., 2005; Durando X., 2007; Poelen J., 2007). В нашем исследовании темозоломид в качестве первой линии ХТ применялся 31,25% пациентов (n=5) с диагнозом «ганглионейробластома» и только у 13,3% пациентов (n=2) с диагнозом «нейробластома». При этом у больных с ГНБ химиотерапия темозоломидом (6 циклов и более) увеличивала БРВ на 40,8 мес (p=0,026), а ОВ – на 67,3 мес (p=0,025).

В общей онкологии клиницисты уже однозначно определились с предиктивной и прогностической ролью таких биомаркеров, как гены ERCC1, β -tubulin III и C-kit (Liu J., 2017; Han J.Y., 2017; Мамичев И.А., 2018; Sheikh E., 2022). Уровень экспрессии гена ERCC1, кодирующего фермент репарации ДНК, является ключевым фактором чувствительности опухоли к препаратам платины (цисплатин/карбоплатин). В нашей работе экспрессия мРНК гена ERCC1 между НБ и ГНБ достоверно не отличалась. Но у пациентов с НБ активность данного гена статистически значимо чаще была низкой (n=8; 53,3%), а высокая активность гена наблюдалась лишь в одном случае (p<0,001). В ГНБ экспрессия гена ERCC1 чаще была среднего (n=6; 40%) и высокого (n=5, 33,3%) уровней. Поэтому именно у пациентов с НБ можно предположить терапевтический ответ при приеме препаратов платины. В нашем исследовании 5 пациентов с НБ получали лечение по схемам полихимиотерапии, содержащим препарат платины (цисплатин). Медиана безрецидивного периода при химиотерапии цисплатин + этопозид + циклофосфамид была 13,8 мес, а при схеме цисплатин + этопозид почти в два раза больше – 25,3 мес. Поскольку число пациентов было небольшим, сделать окончательный вывод об эффективности терапии препаратами платины по данному исследованию нельзя. Тем более, что в отдельных наблюдениях (в частности, представленном в нашей работе клиническом случае №1) БРВ при проведении ХТ по схеме цисплатин+этопозид составила 51 мес, а ОВ – более 92 мес, и к моменту представления работы пациент продолжает наблюдаться у онколога. В настоящее время препараты платины входят в протоколы НТ 2000 и SKK-НТ для лечения медуллобластомы

как у детей, так и у взрослых (Friedrich C., 2013; von Bueren A.O., 2016; Mushtaq N., 2023). Важно отметить, что в нашей работе ген ERCC1 играл и прогностическую роль: в общей когорте пациентов (n=31) при среднем и высоком уровнях экспрессии гена ERCC1 риск летального исхода был выше в 3,9 раз (p=0,036; 95% CI 1,1–13,8).

Еще одним важных предиктивным маркером в онкологии является ген β -tubulin III, который связан с высокой чувствительностью опухоли к препарату винкристин, воздействующему на микротрубочки и являющемуся частью схемы PCV для лечения диффузных глиом (grade 2, 3, 4), а также схемы цисплатин+ломустин+винкристин для терапии медуллобластомы, согласно рекомендациям по адъювантному лечению первичных опухолей ЦНС RUSSCO (Улитин А.Ю., 2023). В нашей работе экспрессия гена β -tubulin III имела высокий уровень более, чем в половине случаев НБ (n=7, 53,8%) и в преобладающем большинстве случаев ГНБ (n=11, 84,6%). В НБ достоверно чаще, чем в ГНБ, определялся средний уровень экспрессии гена β -tubulin III (38,5% vs 0%; p=0,013). При этом максимальная медиана безрецидивного периода у больных с НБ была достигнута именно при использовании схем на основе винкрестина (схема PCV / CV) – 35,9 месяцев. На этом основании можно сделать вывод, что цитостатический химиопрепарат, который связывается с белком тубулина, может оказаться эффективным при данных нозологиях.

Высокий уровень экспрессии мРНК гена C-kit наблюдался только в одном случае НБ и ни в одном – при ГНБ. В группе ГНБ у 8 пациентов экспрессия гена C-kit была средней, причем достоверно чаще, чем в группе НБ (p=0,025). Так как наличие мутаций в гене C-kit определяет эффективность терапии иматинибом, то у пациентов с ГНБ может быть целесообразным определение мутации в данном гене (Gao J., 2012; Kim H.R., 2023). Важно подчеркнуть, что в нашей работе ген C-kit, наряду с генами VEGF и ERCC1, был связан с высоким риском рецидива и летального исхода при объединении пациентов в общую когорту. Опухоли со средним и высоким уровнем экспрессии C-kit (Δ Ct<3,6) имели выше риск рецидива в 4,9 раз, (p=0,008; 95% CI 1,4–16,1), а риск летального исхода

увеличивался в 8,6 раз ($p=0,009$; 95% CI 1,7–43,4). В литературе нам не встречались работы, посвященные изучению влияния активности генов VEGF, ERCC1 и C-kit на прогноз заболевания для эмбриональных опухолей ЦНС. Большой интерес представляет изучение процессов мутагенеза эмбриональных опухолей на экспериментальных моделях с выявлением ключевых генетических aberrаций, которые могут иметь прогностическую и предиктивную ценность (Modzelewska K., 2016; Beckmann P.G., 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы – очень редкая патология у больных старше 18 лет. В настоящее время в мировой литературе известно лишь два исследования, в которых проводилась оценка результатов хирургического лечения и продолжительности жизни пациентов с данными опухолями; при этом подавляющее большинство пациентов в исследуемых когортах – 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 авторами не изучалась роль молекулярно-генетических характеристик опухолей и подходов к адъювантной терапии в прогнозе заболевания. Отсутствие данных о выживаемости взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ, факторах риска возникновения рецидива опухоли, отсутствие общепринятых терапевтических стандартов обуславливает клинический интерес к данной группе заболеваний.

Было проведено ретро-проспективное исследование, в которое вошли пациенты с супратенториальными нейробластомой (n=15) и ганглионейробластомой (n=16). Группы пациентов сформированы по гистологическому диагнозу согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016). Средний возраст пациентов составил $36,0 \pm 17,7$ лет в группе НБ и $38,8 \pm 11,8$ лет у пациентов с ГНБ. У всех пациентов перед операцией проводился стандартный неврологический осмотр с выявлением общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, 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 различной степенью радикальности в

зависимости от локализации опухоли. Степень радикальности удаления опухоли определена по данным МРТ головного мозга, выполненной в течение 72 часов 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 пациентов были сопоставимы ($p > 0,05$).

Верификация гистологического диагноза осуществлялась в соответствии с Классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) (ввиду недоступности выполнения тестирования опухолей на наличие активации гена FOXR2) с оценкой пролиферации сосудов / эндотелия, клеточного и ядерного полиморфизма, наличия митозов / некрозов и проведением иммуногистохимического окрашивания с 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, β -тубулин III класса, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC1. Экспрессия каждого гена распределялась на три уровня (низкий, средний, высокий) по пороговому значению ΔCt .

После оперативного вмешательства и верификации диагноза пациенты проходили дополнительное противоопухолевое лечение. В каждой группе 15 пациентов получили лучевую терапию, которая в большинстве своем представляла конформное облучение ложа удаленной опухоли или остаточной ее части (86,7%, $n=26$). И только 2 пациента с НБ (13,3%) и 2 с ГНБ (12,5%) получили облучение всего головного и спинного мозга с «бустом» на ложе удаленной опухоли / остаточную часть опухоли. В дальнейшем 14 пациентов из группы НБ и 11 больных из группы ГНБ проходили химиотерапевтическое лечение. Так как общепринятые стандарты лечения для данных гистологических типов опухолей отсутствуют, в первой линии использовались разные

химиотерапевтические подходы: монокимиотерапия темозоломидом, полихимиотерапия на основе препаратов платины (цисплатин + этопозод + циклофосфамид; цисплатин + этопозид) или винкристина (PCV; CV; винкристин + доксорубин + циклофосфамид). 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) с глубиной катамнеза 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. Критерий статистической достоверности получаемых выводов установлен как $p < 0,05$.

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 ($p = 0,008$). В описываемой нами когорте пациентов наблюдались особенности в локализации и распространенности опухолевого поражения. Так ни у одного пациента с ГНБ опухоль не располагалась в базальных ганглиях без вовлечения полушарий большого мозга. В группе НБ в 4 (26,7%) наблюдениях опухоль изолировано поражала только базальные ядра ($p = 0,027$). В то же время ни в одном случае НБ не было выявлено многоочагового поражения головного мозга, тогда как в четверти наблюдений ($n = 4$, 25%) с ГНБ отмечалось многоочаговое поражение ($p = 0,038$). Нейровизуализационные структурные характеристики опухолей в обеих группах пациентов не различались и имели

сходные тенденции: интенсивное накопление контрастного вещества только в 26,7% НБ и 25% случаев ГНБ, наличие слабого перифокального отека в 80% и 75% соответственно.

При изучении факторов, влияющих на исход заболевания, в обеих группах пациентов нами была обнаружена прогностическая роль таких критериев, как локализация опухоли (поражение медиобазальных структур мозга) и объем поражения головного мозга. Локализация опухоли в полушариях головного мозга без вовлечения медиобазальных структур, а также поражение только одной доли было характерно для более благоприятного прогноза заболевания для пациентов с и с НБ и с ГНБ ($p < 0,05$). При оценке прогноза заболевания в зависимости от гистологического типа опухоли доказано, что у больных с НБ медианы как БРВ, так и ОВ оказались выше по сравнению с показателями выживаемости при ГНБ (35,9 мес vs 10,5 мес, $p = 0,022$ и 124,5 мес vs 18,8 мес, $p = 0,00045$ соответственно).

При анализе продолжительность жизни в зависимости от молекулярно-генетического статуса опухолей для общей когорты пациентов были выявлены следующие прогностические маркеры: ген VEGF, ген C-kit, ген ERCC1. Однако только ген VEGF сохранил свое сильное прогностическое влияние в группе ГНБ: средний и высокий уровень экспрессии данного гена ($\Delta Ct < -1$) выявлялся в опухолях пациентов, у которых была 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 определялась низкая экспрессия данного гена.

При оценке влияния проводимого комплексного лечения пациентов на исход заболевания доказано, что удаление НБ в объеме 50% и более увеличивало медиану общей продолжительности жизни по сравнению с биопсией более, чем на 3 года ($p = 0,042$). Тотальное удаление ГНБ по сравнению с субтотальной резекцией достоверно увеличивало медиану БРВ на 10,8 мес ($p = 0,014$), а медиану ОВ – на 28,3 мес ($p = 0,017$). КСО увеличивало медиану БРВ в группе ГНБ на 6,4 мес ($p = 0,94$), а медиану ОВ – на 6,1 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 ($p = 0,026$), и

медиану ОВ ($p=0,025$). В группе НБ лучевая терапия на ложе удаленной опухоли / остаточной части опухоли увеличивало медиану БРВ на 2,2 месяца по сравнению с КСО. Что касается химиотерапевтических подходов к НБ, то в нашей группе БРВ была выше у пациентов, получивших в первой линии схему на основе препарата винкристина (медиана 35,9 мес) или темозоломида (медиана 33,6 мес).

Таким образом, на основании настоящего исследования продемонстрировано, что супратенториальные НБ и ГНБ у взрослых пациентов имеют свои морфологические и молекулярно-генетические особенности, характеризуются разным ответом опухоли на проведенное лечение и значительно различаются по прогнозу заболевания. Выделены клинические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на показатели выживаемости у взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой. 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 β -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 β -тубулин III класса, PDGFRA, MGMT.

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. При выявлении в ганглионейробластоме высокого уровня экспрессии мРНК гена VEGF целесообразно добавление к химиотерапии 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белки микротрубочек β -tubulin: строение, экспрессия и функции в нормальных и опухолевых клетках / И.А. Мамичев, Т.А. Богуш, Е.А. Богуш [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 8. – С. 79–90.
2. Давыдов, М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов - М.: Аксель., 2014. – 226с.
3. Желудкова, О.Г. Лечение опухолей головного мозга у детей / О.Г. Желудкова // Врач. – 2011. – Т. 12. – С. 22–27.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова [и др.]. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2023. – 275с.
5. Имянитов, Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. – СПб.: СПбМАПО, 2007. – 211с.
6. Имянитов, Е.Н. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой терапии / Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко // Вопр. онкологии. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 121–132.
7. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы / О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов [и др.]. – М., 2013. – 40с.
8. Критерии оценки ответа на лечение в нейроонкологии (RANO): применение в клинических исследованиях и в рутинной практике / Е.А. Кобякова, Д.Ю. Усачев, О.В. Абсалямова [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 11. – С. 21–33.
9. Мацко, Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение) / Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов. - СПб, 1998. – 197с.
10. Мацко, Д.Е. Нейроонкология / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 103–104.

11. Мацко, Д.Е. Опухоли головного мозга / Д.Е. Мацко, Б.М. Никифоров. – СПб.: Питер, 2003. – 320с.
12. Мацко, М.В. Новая классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы (2021). Текст классификации. Краткий анализ / М.В. Мацко, Е.Д. Мацко, А.Ю. Улитин // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14, № 1-1. – С. 67–75.
13. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I / В. М. Мерабишвили – СПб.: КОСТА, 2011. – 223с.
14. Новая классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы (2016) – вызов нейрохирургам, нейроморфологам и нейроонкологам / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 5–9.
15. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, А.Х. Бекашев [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2020. – Т. 10, № 3s2-1. – С. 109–133.
16. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / А.Ю. Улитин, М. В. Мацко, Г.Л. Кобяков [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. – 2022. – Т. 12, № 3s2. – С.113–140.
17. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / А.Ю. Улитин, М. В. Мацко, Г.Л. Кобяков [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. – 2023. – Т. 13, № 3s2. – С.120–147.
18. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2 / Э. В. Кумирова, С.С. Озеров, М.В. Рыжова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9, № 2. – С. 11–21.

19. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко / М.В. Рыжова, Е.Н. Тельшева, Е.Г. Шайхаев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 6. – С. 92–95.

20. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева - М.: ГОЭТАР-МЕдиа, 2013. – 384с.

21. Улитин, А.Ю. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / А.Ю. Улитин, Д.Е. Мацко, В.Е. Олюшин. – СПб.: Синтез Бук, 2014. – 446 с.

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

23. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцева – СПб.: ВМедА, 2011. – 320с.

24. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: A children's oncology group study / J.G. Nuchtern, W.B. London, C.E. Barnewolt [et al.] // Annals of Surgery. – 2012. – Vol. 256, № 4. – P. 573–580.

25. Adult hippocampal ganglioneuroblastoma: Case report and literature review / P. Yao, G.R. Chen, H.C. Shang-Guan [et al.] // Medicine (United States). – 2017. – Vol. 96. – P. 51.

26. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse / U. Herrlinger, A. Steinbrecher, J. Rieger [et al.] // J Neurol. – 2005. – Vol. 252. – P. 291–299.

27. Adult supratentorial primitive neuroectodermal tumour presenting as intracranial haemorrhage: Case report / S.P. Black-Tiong, S.J. Sandler, S. Otto [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2017. – Vol. 37. – P. 41–42.

28. Adrenal ganglioneuroblastoma of adult onset: A Literature Review [Электронный ресурс]/ С.М. Stevens, К. Malone, К. Dufrene [et al.] // Cureus. – 2023. – Режим доступа: <https://www.cureus.com/articles/130942#!/>
29. Amplification of genes encoding KIT, PDGFR α and VEGFR2 receptor tyrosine kinases is frequent in glioblastoma multiforme / H. Joensuu, M. Puputti, H. Sihto [et al.] // Journal of Pathology. – 2005. – Vol. 207, № 2. – P. 224–231.
30. Angiogenesis in brain tumours / R.K. Jain, E. di Tomaso, D.G. Duda [et al.] // Nat Rev Neurosci. – 2007. – Vol. 8. – P. 610–622.
31. A rare case of a primary central nervous system neuroblastoma mimicking a trigeminal schwannoma in an adult / B.Q. Huynh, N.D. Hung, N.H. Khuong [et al.] // Radiol Case Rep. – 2023. – Vol. 18, № 8. – P. 2697–2703.
32. A rare case of pediatric primary central nervous system differentiating neuroblastoma: an unusual and rare intracranial primitive neuroectodermal tumor (a case report) [Электронный ресурс] / M. Borni, M. Znazen, N. Mdhaffar [et al.] // Pan Afr Med J. – 2021. – Vol. 40 – Режим доступа: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/40/33/full/>.
33. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma a systematic review and meta-Analysis / T.J. Brown, M.C. Brennan, M. Li [et al.] // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, № 11. – P. 1460–1469.
34. Beckmann, P. J. Sleeping beauty insertional mutagenesis reveals important genetic drivers of Central Nervous System embryonal tumors / P.J. Beckmann, J.D. Larson, A.T. Larsson // Cancer Research. – 2019. – Vol. 79, № 5. – P. 905–917.
35. Bennett, J.J. The biological behavior of primary cerebral neuroblastoma: A reappraisal of the clinical course in a series of 70 cases / J.J. Bennett, L.J. Rubinstein // Annals of Neurology. – 1984. – Vol. 16, № 1. – P. 21–27.
36. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma / H.S. Friedman, M.D. Prados, P.Y. Wen [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4733–4740.
37. Bilateral pleural metastases of a primary central nervous system neuroblastoma in an adult: First case in the world / L. Loued, A. Migaou, M. Abdelaaly

[et al.] // *Respirol Case Rep.* – 2021. – Vol. 9, № 9. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcr2.829>.

38. Blessing, M.M. Embryonal tumors of the central nervous system: an update / M.M. Blessing, S. Alexandrescu // *Surg Pathol Clin.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 235–247.

39. Braganca, K.C. Treatment options for medulloblastoma and CNS primitive neuroectodermal tumor (PNET) / K.C. Braganca, R.J. Packer // *Curr Treat Options Neurol.* – 2013. – Vol.15, № 5. – P. 593–606.

40. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action) [Электронный ресурс] / C.M. Tilsed, S.A. Fisher, A.K. Nowak [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 2. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.960317/full>

41. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017 / Q.T. Ostrom, N. Patil, G. Cioffi [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 1-96.

42. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019 / Q.T. Ostrom, M. Price, C. Neff [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 1–95.

43. Central nervous system (CNS) neuroblastoma. A case-based update / F. Bianchi, G. Tamburrini, M. Gessi [et al.] // *Child's Nervous System.* – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 817–823.

44. Central nervous system neuroblastic tumor with FOXR2 activation presenting both neuronal and glial differentiation: a case report / T. Furuta, M. Moritsubo, H. Muta [et al.] // *Brain Tumor Pathol.* – 2020. – Vol. 37, № 3. – P. 100–104.

45. Central neuroblastoma: electron microscopic observations and catecholamine determinations / B. Azzarelli, D.E. Richards, A.H. Anton [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 1977. – Vol. 36. – P. 384–397.

46. Cerebral ganglioneuroblastoma of adult onset: Two patients and a review of the literature / M.H. Schipper, S.G. Duinen, M.J. Taphoorn [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2012. – Vol. 114, № 6. – P. 529–534.
47. Central nervous system ganglioneuroblastoma harboring MYO5A-NTRK3 fusion / J. Ito, Y. Nakano, H. Shima [et al.] // *Brain Tumor Pathol.* – 2020. – Vol. 37, № 3. – P. 105–110.
48. Concurrent chemoradiotherapy as an adjuvant treatment of primary central nervous system neuroblastoma / R.B. Amor, M. Bohli, Z. Naimi [et al.] // *Perm J.* – 2022. – Vol. 26, № 2. – P.166–171.
49. Chang, C.H. An operating staging system and a megalovoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma / C.H. Chang, E. M. Housepian, C. Herbert // *Radiology.* – 1969. – Vol. 93. – P. 1351–1359.
50. Choi, J.H. Mediastinal neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Pathology review and diagnostic approach / J.H. Choi, J.Y. Ro. // *Semin Diagn Pathol.* – 2022. – Vol. 39, № 2. – P. 120–130.
51. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading / D.N. Louis, P. Wesseling, K. Aldape [et al.] // *Brain Pathology.* – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 844–856.
52. C-KIT mutations were closely associated with the response to Imatinib in Chinese advanced gastrointestinal stromal tumor patients / J. Gao, Y. Dang, N. Sun [et al.] // *Med Oncol.* – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 3039–3045.
53. CNS neuroblastoma, FOXR2-activated and its mimics: a relevant panel approach for work-up and accurate diagnosis of this rare neoplasm / A. Tauziède-Espariat, D. Figarella-Branger, A. Métails A [et al.] // *Acta Neuropathol Commun.* – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 43
54. Complex cerebral tumor with evidence of neuronal, glial and schwann cell differentiation / D. Gambarelli, J. Hassoun, M. Choux [et al.] // *Cancer.* – 1982. – Vol. 49. – P. 1420–1423.

55. Cotter, J.A. Evaluation and diagnosis of central nervous system embryonal tumors (Non-Medulloblastoma) / J.A. Cotter, A.R. Judkins // *Pediatric and Developmental Pathology*. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 34–45.
56. Croteau, N. Management of neuroblastoma in pediatric patients / N. Croteau, J. Nuchtern, M.P. LaQuaglia // *Surg Oncol Clin N Am*. – 2021. – Vol 30, № 2. – P. 291–304.
57. Current status and future perspective on molecular imaging and treatment of neuroblastoma / L. Feng, S. Li, C. Wang [et al.] // *Semin Nucl Med*. – 2023. – Vol. 53, № 4 – P. 517–529.
58. Dastur, D. K. Cerebral ganglioglio-neuroblastoma: an unusual brain tumour of the neuron series / D. K. Dastur // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1982. – Vol. 45. – P. 139–142.
59. Detailed clinical and histopathological description of 8 cases of molecularly defined CNS neuroblastomas / T. Holsten, F. Lubieniecki, M. Spohn [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2021. – Vol. 80, № 1. – P. 52–59.
60. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides / N.V. Mitiushkina, A.G. Iyevleva, A.N. Poltoratskiy [et al.] // *Cancer cytopathol*. – 2013. – Vol. 121 (7). – P. 370–376.
61. Diagnostic re-evaluation and pooled clinical data analysis of patients with previous diagnosis of CNS-PNET / K. Hoff, C. Haberler, G. Robinson [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 72.
62. Differential expression of delta-like gene and protein in neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma / C.C. Hsiao, C.C. Huang, J.M. Sheen [et al.] // *Modern Pathology*. – 2005. – Vol.18, № 5. – P. 656–662.
63. Differentiating intracerebral neuroblastoma: report of a case and review of the literature / P. Ahdevaara, H. Kalimo, T. Törmä [et al.] // *Cancer*. – 1977. – Vol. 18, № 10. – P. 784–788.
64. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours / D. Capper, D. Jones, M. Sill [et al.] // *Nature*. – 2018 – Vol. 555, № 7697. – P. 469–474.

65. Efficacy of temozolomide in a central nervous system relapse of neuroblastoma with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation / A. Yamada, H. Moritake, H. Shimonodan [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 38–41.

66. ERCC1 Expression-based randomized phase II study of gemcitabine/cisplatin versus irinotecan/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer / J.Y. Han, G.K. Lee, K.Y. Lim [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 678–687.

67. Expression of VEGF and MMP-9 and MRI imaging changes in cerebral glioma / Y. Liu, Y. Zhou, X.S. Zhang [et al.] // *Oncology Letters.* – 2011. – Vol. 2, № 6. – P. 1171–1175.

68. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed CNS-PNET treated as a single entity: A Report From the Children's Oncology Group Randomized ACNS0332 Trial / E.I. Hwang, M. Kool, P.C. Burger [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 3388–3395.

69. Ferrara, N. VEGF as a therapeutic target in cancer / N. Ferrara // *Oncology.* – 2005. – Vol. 69, № 3. – P. 11–16.

70. Fults, D.W. Leptomeningeal dissemination: a sinister pattern of medulloblastoma growth / D.W. Fults, M.D. Taylor, L. Garzia // *J. Neurosurg Pediatr.* – 2019. – Vol. 23. – P. 613–621.

71. Functional characterization of a novel transcript of ERCC1 in chemotherapy resistance of ovarian cancer / J. Liu, L. Zhang, P. Mao [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 49. – P. 85759–85771.

72. Ganglioneuroblastoma of the anterior skull base with a long-term follow-up case report / T. Hosaka, H. Nukui, H. Koizumi [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 1982. – Vol. 22, № 9. – P. 757–762.

73. Gathinji, M. Association of preoperative depression and survival after resection of malignant brain astrocytoma / M. Gathinji, M. J. McGirt, F. J. Attenello // *Surg Neurol.* – 2009. – Vol. 71, № 3. – P. 299–303.

74. Georgakis, M.K. Neuroblastoma among children in Southern and Eastern European cancer registries: Variations in incidence and temporal trends compared to US / M.K. Georgakis, N. Dessypris, M. Baka // *Int J Cancer*. – 2018. – Vol. 142, № 10. – P. 1977–1985.
75. Haematological toxicity in adult patients receiving craniospinal irradiation-indication of a dose-bath effect / K. Petersson, M. Gebre-Medhin, C. Ceberg [et al.] // *Radiother Oncol*. – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 47–51.
76. Hegi, M.E. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma / M.E. Hegi, A.C. Diserens, T. Gorlia // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 997–1003.
77. Histologically defined central nervous system primitive neuro-ectodermal tumours (CNS-PNETs) display heterogeneous DNA methylation profiles and show relationships to other paediatric brain tumour types / E.C. Schwalbe, J.T. Hayden, H.A. Rogers [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2013. – Vol. 126, № 6. – P. 943–946.
78. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity / A. Korshunov, D. Capper, D. Reuss [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2016. – Vol.131, № 1. – P. 137–146.
79. High VEGFA Expression Is Associated with Improved Progression-Free Survival after Bevacizumab Treatment in Recurrent Glioblastoma / B. Alves, J. Peixoto, S. Macedo [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. 2196
80. Horten, B.C. Primary cerebral neuroblastoma. A clinicopathological study of 35 cases / B.C. Horten, L.J. Rubinstein // *Brain*. – 1976. – Vol. 99, № 4. – P. 735–756.
81. Hylton, N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker / N. Hylton // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24, № 20. – P. 3293–3298.
82. Identifying the association of contrast enhancement with vascular endothelia growth factor expression in anaplastic gliomas: a volumetric magnetic resonance imaging analysis / Y. Wang, K. Wang, H. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0121380.

83. Imatinib in c-KIT-mutated metastatic solid tumors: A multicenter trial of Korean Cancer Study Group (UN18-05 Trial) [Электронный ресурс] / H.R. Kim, S.J. Lee, M.S. Ahn [et al.] // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2023. – Режим доступа:

https://journals.lww.com/cancerjournal/abstract/9000/imatinib_in_c_kit_mutated_metastatic_solid_tumors_.99721.aspx

84. Imaging characteristics of CNS neuroblastoma-FOXR2: a retrospective and multi-institutional description of 25 cases / A. Tietze, K. Mankad, M.H. Lequin [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2022. – Vol. 43, № 10. – P. 1476–1480.

85. Neuroimaging features of FOXR2-activated CNS neuroblastoma: A case series and systematic review / K. Shimazaki, R. Kurokawa, A. Franson [et al.] // *J Neuroimaging*. – 2023. – Vol. 33, № 3. – P. 359–367.

86. Neoadjuvant chemotherapy with laser interstitial thermal therapy in central nervous system neuroblastoma: illustrative case and literature review [Электронный ресурс] / J.E. Chung, O. Iqbal, C. Krishnan [et al.] // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13, № 11. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/11/1515>.

87. Incidence, Treatment, and survival in primary central nervous system neuroblastoma / X. Lu, X. Zhang, X. Deng [et al.] // *World Neurosurg*. – 2020. – Vol. 140. – P. 61–72.

88. Intracranial leptomeningeal CNS ganglioneuroblastoma. First report and review of the literature [Электронный ресурс] / D. De Frutos Marcos, M. Rivero-Garvía, J. Marquez-Rivas [et al.] // *Br J Neurosurg*. – 2023. – Режим доступа: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02688697.2023.2297890>.

89. Intraventricular primary cerebral neuroblastoma in adults: report of three cases / G.S. Pearl, Y. Takei, R.P. Bakay [et al.] // *Neurosurgery*. – 1985. – Vol. 16. – P. 847–849.

90. Jain, R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy / R.K. Jain // *Science*. – 2005. – Vol. 307, № 5706. – P. 58–62.

91. Johnsen, J.I. Recent Advances in Neuroblastoma Research / J.I. Johnsen, P. Kogner // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, № 4. – P. 812.

92. Kaplan, E. L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E. L. Kaplan, P. Meier // *J Am Stat Assoc.* – 1958. – Vol. 53, No 282. – P. 457–481.
93. Kickingereder, P. Noninvasive characterization of tumor angiogenesis and oxygenation in bevacizumab-treated recurrent glioblastoma by using dynamic susceptibility MRI: secondary analysis of the european organization for research and treatment of cancer 26101 trial / P. Kickingereder, G. Brugnara, M.B. Hansen // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297, № 1. – P. 164–175.
94. Kratimenos, G.P. Cavernous sinus neuroblastoma / G.P. Kratimenos, H.A. Crockard // *Br J Neurosurg.* – 1993. – Vol. 7, № 6. – P. 691–696.
95. Lower Tubulin expression in glioblastoma stem cells attenuates efficacy of microtubule-targeting agents / R.H. Abbassi, A. Recasens, D.C. Indurthi [et al.] // *ACS Pharmacol Transl Sci.* – 2019. – Vol. 2, № 6. – P. 402–413.
96. Liu, S. LINGO1, C7orf31 and VEGFA are prognostic genes of primary glioblastoma: analysis of gene expression microarray / S. Liu, Y. Xu, S. Zhang S. / *Neoplasma.* – 2018. – Vol. 65, № 4. – P. 532–541.
97. Matsko, M.V. Predictive role of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors / M.V. Matsko, E.N. Imyanitov // *Epigenetics Territory and Cancer.* – 2015. – P. 251 – 279.
98. Matthay, K. K. Neuroblastoma / K.K. Matthay, J. Maris, G. Schleiermacher // *Nat Rev Dis Primers.* – 2016. – Vol. 2. – P. 16078.
99. Mellai, M. MGMT promoter hypermethylation and its associations with genetic alterations in a series of 350 brain tumors / M. Mellai, O. Monzeglio, A. Piazzini // *Journal of Neurooncology.* – 2012. – Vol. 107, № 3. – P. 617–631.
100. Metastatic medulloblastoma in adults: Outcome of patients treated according to the HIT2000 protocol / A.O. Bueren, C. Friedrich, K. Hoff [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2015. – Vol. 51, № 16. – P. 2434–2443.
101. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy / K. Kovacs, B.W. Scheithauer, M. Lombardero [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2008 – Vol. 115, № 2. – P. 261–262.

102. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents / B. Kaina, M. Christmann, S. Naumann [et al.] // *DNA Repair*. – 2007. – Vol. 6. – P. 1079–1099.
103. Mishra, R. Primary central nervous system neuroblastoma: An Enigmatic Entity / R. Mishra, A. Agrawal // *IntechOpen*. – 2021.
104. Modzelewska, K. MEK Inhibitors reverse growth of embryonal brain tumors derived from oligoneural precursor cells / K. Modzelewska, E.F. Boer, T.L. Mosbrugger // *Cell Rep*. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 1255–1264.
105. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation / A. Korshunov, K. Okonechnikov, F. Schmitt-Hoffner [et al.] // *Acta Neuropathol Commun*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 20.
106. Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes / M. Lastowska, J. Trubicka, A. Sobocińska [et al.] // *Acta Neuropathol Commun*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 105.
107. Mushtaq, N. Evolution of systemic therapy in medulloblastoma including irradiation-sparing approaches / N. Mushtaq, S.A. Hamid, E. Bouffet // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 24. – P. 3680.
108. Nakazato, Y. A 32-year-old man with left temporal lobe tumor / Y. Nakazato Y., N. Hosaka // *Neuropathology*. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 261–262.
109. NCCN CNS tumor guidelines update for 2023 / B. Nabors, J. Portnow, J. Hattangadi-Gluth [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2023. – 25(12). – P. 2114-2116.
110. Neuroblastoma [Электронный ресурс] / C. Chung, T. Boterberg, J. Lucas [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2021. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28473>
111. Neuroblastoma: Emerging trends in pathogenesis, diagnosis, and therapeutic targets / S.S. Katta, V. Nagati, A.S. Paturi [et al.] // *J Control Release*. – 2023. – Vol. 357. – P. 444–459.

112. Neuroimaging features of FOXR2-activated CNS neuroblastoma: A case series and systematic review / K. Shimazaki, R. Kurokawa, A. Franson [et al.] // *Journal of Neuroimaging*. – 2023. – Vol. 33, № 3. – P. 359–367.

113. Neural crest cells development and neuroblastoma progression: Role of Wnt signaling / M.H. Ahmad, B. Ghosh, M.A. Rizvi [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2023. – Vol. 238, № 2. – P. 306–328.

114. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs / D. Sturm, B.A. Orr, U.H. Toprak [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 164, № 5. – P. 1060–1072.

115. New Approaches towards targeted therapy for childhood neuroblastoma / T. Dalianis, M. Lukoseviciute, S. Holzhauser [et al.] // *Anticancer Res*. – 2023. – Vol. 43, № 9. – P. 3829–3839.

116. Nishihara, H. A case of cerebral ganglioneuronal tumor in the parietal lobe of an adult / H. Nishihara, Y. Ozaki, T. Ito // *Brain Tumor Pathol*. – 2008. -Vol. 25, № 1. – P. 45–49.

117. Occipital ganglio-neuroblastoma in an adult / G. Sabatino, L. Lauriola, S. Sioletic [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)* – 2009. – Vol. 151, No 5. – P. 495 – 496.

118. Oh, J. Recurrent PNET with MGMT methylation responds to temozolomide / J. Oh, J.M. Bilbao, M.N. Tsao // *Can J Neurol Sci*. – 2009. – Vol. 36, № 5. – P. 654–657.

119. Ojeda, V.J. Palisades in primary cerebral neuroblastoma stimulating so-called spongioblastoma / V.J. Ojeda, D.V. Spagnolo, R.J. Vaughan // *Am J Surg Pathol*. – 1987. – Vol. 11. – P. 316–322.

120. Original paper effect of VEGFR, PDGFR and PI3K/mTOR targeting in glioblastoma / S.O. Purcaru, D.E. Tache, F. Serban [et al.] // *Curr Health Sci J*. – 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 325–332.

121. Pediatric Neuroblastoma with brain metastasis: The prognostic role of surgery / M. Gultekin, C. Esen, A. Varan [et al.] // *Turk Neurosurg*. – 2022. – Vol. 32, № 2. – P. 204–210.

122. Pediatric supratentorial ganglioneuroblastoma: case report and review of literature / F.A. Mirza, B. Snyder, V.D. Smith [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 113. – P. 261–266.
123. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma / R.J. Packer, A. Gajjar, G. Vezina [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2006. – Vol. 24, № 25. – P. 4202–4208.
124. Pineal ganglioneuroblastoma in an adult / M. Tanaka, S. Shibui, K. Nomura [et al.] // *J Neurooncol.* – 1999. – Vol. 44. – P. 169–173.
125. Poelen, J. Metastatic medulloblastoma in an adult; treatment with temozolomide / J. Poelen, H.J. Bernsen, M.J. Prick // *Acta Neurol Belg.* – 2007. – Vol. 107. – P. 51–54.
126. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience / D. Capper, D. Stichel, F. Sahm [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2018. – Vol. 136, № 2. – P. 181–210.
127. Primary cerebral neuroblastoma in an adult man / F. Grisoli, F. Vincentelli, G. Boudouresques [et al.] // *Surg Neurol.* – 1981. – Vol. 16. – P. 266–270.
128. Primary cerebral neuroblastoma: a light and electron microscopic study / R.H. Rhodes, R.L. Davis, S.H. Kassel [et al.] // *Acta Neuropathol (Berl).* – 1978. – Vol. 41. – P.119–124.
129. Primary cerebral neuroblastoma: CT and MR findings in 12 Cases / P.C. Davis, R.D. Wichman, Y. Takei [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 1990. – Vol. 154, № 4. – P. 115–120.
130. Primary cerebral neuroblastoma: long term follow-up, review and therapeutic guidelines / M.S. Berger, M.S. Edwards, W.M. Wara [et al.] // *J Neurosurgery.* – 1983. – Vol. 59. – P. 418–442.
131. Qadir, M.I. Advances in the management of neuroblastoma / M.I. Qadir, B. Ahmed, S. Noreen // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* – 2024. – Vol. 34, № 2. – P. 1–13.
132. Radiation therapy to the primary and postinduction chemotherapy MIBG-Avid sites in high-risk neuroblastoma / A. Mazloom, C.U. Louis, J. Nuchtern [et al.] //

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2014. – Vol. 90, № 4. – P. 858–862.

133. Radiogenomic analysis of vascular Endothelial Growth Factor in patients with glioblastoma / F.B. Zheng, B.C. Zhang, B.S. Lingling [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2023. – Vol. 47, № 6. – P. 967–972.

134. Randomized phase II trial of proton craniospinal irradiation versus photon involved-field radiotherapy for patients with solid tumor leptomeningeal metastasis / J.T. Yang, N.A. Wijetunga, E. Pentsova [et al.] // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 33. – P. 3858–3867.

135. Rao, R.D. Late recurrence of a primitive neuro-ectodermal tumor / R.D. Rao, H.I. Robins, M.P. Mehta // Oncology. – 2001. – Vol. 61. – P. 189–191.

136. Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with FOXR2-activation / E.V. Kumirova, S.S. Ozerov, M.V. Ryzhova [et al.] // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 11–21.

137. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis / V. Ramaswamy, M. Remke, E. Bouffet [et al.] // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 1200–1207.

138. Ren, A.J. Serial diffusion-weighted and conventional MR imaging in primary cerebral neuroblastoma treated with radiotherapy and chemotherapy a case report and literature review / A.J. Ren, H.Y. Ning, W. Lin // Neuroradiology Journal. – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 417–421.

139. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D.R. MacDonald, T.L. Cascino, S.C. Schold [et al.] // J Clin Oncol. – 1990. – Vol. 7. – P. 1277–1280.

140. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas / M.J. van den Bent, J.S. Wefel, D. Schiff [et al.] // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 583–593.

141. Revised neuroblastoma risk classification system: A Report From the Children's Oncology Group / M.S. Irwin, A. Naranjo, F.F. Zhang [et al.] // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, № 29. P. 229–3241.

142. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review / E. Sheikh, T. Tran, S. Vranic [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2022. – Vol. 22, № 5. – P. 683–698.
143. Role of ERCC1 promoter hypermethylation in drug resistance to cisplatin in human gliomas / H.Y. Chen, C.J. Shao, F.R. Chen [et al.] // *Int J Cancer.* – 2010. – Vol. 126, № 8. – P. 1944–1954.
144. Shimada, H. The International neuroblastoma pathology classification (the Shimada system) / H. Shimada, I.M. Ambros, L.P. Dehner // *Cancer.* – 1999. – Vol. 86, № 2. – P. 364–372.
145. Specific enhancement of vascular endothelial growth factor (VEGF) production in ischemic region by alprostadil—potential therapeutic application in pharmaceutical regenerative medicine / H. Inoue, M. Aihara, M. Tomioka [et al.] // *J Pharmacol Sci.* – 2013. – Vol. 122. – P. 158–161.
146. Stupp, R. Improving survival in molecularly selected glioblastoma / R. Stupp, R.V. Lukas, M.E. Hegi // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10172. – P. 615–617.
147. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system in adults: Molecular and histopathologic analysis of 12 cases / M. Gessi, P. Setty, M. Bisceglia [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 573–582.
148. Suprasellar central nervous system ganglioneuroblastoma: a case in a 9-year-old child and review of the literature / O.D. Mrowczynski, J.R. Lane, C.S. Specht [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2020. – Vol. 36, № 11. – P. 2845–2849.
149. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation / C.L. Barney, A.P. Brown, D.R. Grosshans [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 303–309.
150. Temozolomide treatment of an adult with a relapsing medulloblastoma / X. Durando, E. Thivat, O. Gilliot [et al.] // *Cancer Invest.* – 2007. – Vol. 25. – P. 470–475.
151. Temozolomide: A new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours / S.M. O'Reilly, E.S. Newlands, M.G. Glaser [et al.] // *Eur J Cancer.* – 1993. – Vol. 29A, № 7. – P. 940–942.

152. Terheggen, F. Local recurrence and distant metastasis of supratentorial primitive neuro-ectodermal tumor in an adult patient successfully treated with intensive induction chemotherapy and maintenance temozolomide / F. Terheggen, D. Troost, C.B. Majoie // *J Neurooncol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 113–116.

153. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2007. – Vol. 114, № 2. – P.97–109.

154. The VEGF gene polymorphism in glioblastoma may be a new prognostic marker of overall survival / I. Djan, S. Lucic, M. Bjelan [et al.] // *J BUON.* – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 2475-2482.

155. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 131, № 6. – P. 803–820.

156. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary / D.N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1231–1251.

157. Therapeutic implications of improved molecular diagnostics for rare CNS embryonal tumor entities: Results of an international, retrospective study / K. Hoff, C. Haberler, F. Schmitt-Hoffner [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2021. – Vol. 23, № 9. – P. 1597–1611.

158. Torres, L.F. Intracerebral neuroblastoma / L.F. Torres, N. Grant, B.N. Harding // *Acta Neuropathol (Berl.)*. – 1985. – Vol. 68. – P. 110–114.

159. TP53 promoter methylation in primary glioblastoma: relationship with TP53 mRNA and protein expression and mutation status / D. Jesionek-Kupnicka, M. Szybka, B. Malachowska [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 217–226.

160. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study / C. Friedrich, A.O. von Bueren, K. von Hoff [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – P.893–903.

161. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters / A. O. von Bueren, R. D. Kortmann, K. von Hoff [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 4151–4160.

162. Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy / C. Friedrich, A. O. Bueren, K. Hoff [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 224–234.

163. Treatment outcomes and late toxicities in patients with embryonal central nervous system tumors / K. Odagiri, M. Omura, M. Hata [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2014. – Vol. 11, № 9. – P. 201.

164. Tubulin targets in the pathobiology and therapy of glioblastoma multiforme. I. Class III β -tubulin / C.D. Katsetos, E. Dráberová, A. Legido [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 221, № 3. – P. 505 – 513.

165. Ventricular ganglioneuroblastoma in an adult and successful treatment with radiotherapy / M. Akın, S.A. Ergen, B. Oz [et al.] // *Balkan Med J.* – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 173–176.

166. Wen, P.Y. Response assessment in Neuro-Oncology clinical trials / P.Y. Wen, S.M. Chang, M.J. Van den Bent // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 21. – P. 2439–2449.

167. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment - A systematic review / L. Wang, B. Liang, Y.I. Li [et al.] // *Chin Neurosurg J.* – 2019. – Vol.5, No 1. – P. 2.

168. Zapotocky, M. Differential patterns of metastatic dissemination across medulloblastoma subgroups / M. Zapotocky, D. Mata-Mbemba, D. Sumerauer // *J Neurosurg Pediatr.* – 2018. – Vol. 21. – P. 145–152.

169. Zimmerman, R.A. CT of primary and secondary craniocerebral neuroblastoma / R.A. Zimmerman, L.T. Bilaniuk, A.A. Zimmerman // *AJR Am J Roentgenol.* – 1980. – Vol. 135, № 6. – P. 1239–1242.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Классификация эмбриональных опухолей центральной нервной системы Всемирной организацией здравоохранения – 4-е издание (Louis D.N, 2007)

Эмбриональные опухоли ЦНС
Медуллобластома: десмопластическая/нодулярная медуллобластома медуллобластома с выраженной нодулярностью анапластическая медуллобластома крупноклеточная медуллобластома
Примитивные нейроэктодермальные опухоли ЦНС: нейробластома ЦНС ганглионейробластома ЦНС медуллоэпителиома эпендимобластома
Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль

Таблица А.2 – Классификация эмбриональных опухолей центральной нервной системы Всемирной организацией здравоохранения – редакция 4-го издания (Louis D.N., 2016)

Эмбриональные опухоли ЦНС
Медуллобластома, верифицированная молекулярно-генетическими методами: Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене TP53 Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH без мутаций в гене TP53
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH: Медуллобластома, группа 3 Медуллобластома, группа 4
Медуллобластома, верифицированная гистологически: Медуллобластома классическая Медуллобластома, десмопластическая/нодулярная Медуллобластома с выраженной нодулярностью Медуллобластома, крупноклеточная/анапластическая
Медуллобластома, БДУ*
Эмбриональная опухоль с многорядными розетками с амплификацией C19MC

Эмбриональная опухоль с многорядными розетками, БДУ*
Медуллоэпителиома
Нейробластома ЦНС
Ганглионейробластома ЦНС
Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ*
Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль
Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами

Примечание – *БДУ – без дополнительных уточнений

Таблица А. 3 – Классификация эмбриональных опухолей центральной нервной системы Всемирной организацией здравоохранения – 5-ое издание (Louis D.N., 2021)

Тип опухоли		Молекулярно-генетические альтерации
Медуллобластома, верифицированная молекулярно-генетическими методами		
Медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT		мутации CTNNB1, DDX3X; моносомия 6
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH без мутации TP53		мутации PTCH1, SUFU, SMO, ELP1, DDX3X, KMT2D; делеция PTCH1
Медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH с мутацией TP53		мутации TP53, DDX3X, TERT, амплификация GLI2 и MYCN
Медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	группа 3	мутации SMARCA4, KMT2D, KBTBD4; амплификация MYC и MYCN
	группа 4	мутации KDM6A, KMT2D, KBTBD4; амплификация MYCN, OTX2, CDK6
Другие эмбриональные опухоли ЦНС		
Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль		мутации и делеции SMARCB1, SMARCA4
Крибриформная нейроэпителиальная опухоль		мутации и делеции SMARCB1
Эмбриональная опухоль с многорядными розетками		C19MC амплификация или экспрессия LIN28ADICER1
Нейробластома ЦНС с активацией FOXR2		активация FOXR2
Опухоль ЦНС с внутренней tandemной дупликацией BCOR		ITD ex15 BCOR

Таблица А.4 – Клинические наблюдения ганглионейробластом и нейробластом центральной нервной системы у взрослых пациентов, описанные в литературе

Авторы	Возраст пациента в годах	Пол м/ж	Гистологический диагноз	Локализация опухоли в ЦНС	Наличие метастазов	Объем хирургической резекции	Лучевая терапия	Химиотерапия	Показатели БРВ и ОВ в месяцах
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Grisoli F., 1981	32	м	НБ	III желудочек с распространением в боковые желудочки и базальные ганглии	нет	тотальная резекция	*	*	*
Nosaka T., 1982	19	ж	ГНБ	лобная доля	нет	частичная резекция	40 Гр локальная	–	БРВ >39
Pearl G. S., 1985	23	м	НБ	боковой желудочек	нет	субтотальная резекция	50 Гр весь головной мозг	–	БРВ > 54
	52	ж	НБ	боковой желудочек	нет	открытая биопсия и вентрикулоперитонеальное шунтирование	+	–	наблюдение 6 месяцев

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pearl G. S., 1985	19	м	НБ	боковой желудочек	нет	вентрикуло- перитонеальное шунтирование и стереотаксическая биопсия	50 Гр весь головной мозг	–	*
Kratimenos G. P., 1993	55	м	НБ	кавернозный синус	нет	1) тотальная резекция 2) субтотальная резекция	1) 50Гр локальная 2) 50Гр локальная	–	1 БРВ = 14 2 БРВ = 18 ОВ > 48
Tanaka M., 1999	57	м	ГНБ	пинеальная область	нет	тотальная резекция	50 Гр локальная	–	БРВ >15
Nakazato Y., 2004	32	м	ГНБ	височная доля	нет	тотальная резекция	*	*	*
Nishihara H., 2008	32	ж	ГНБ	теменная доля	нет	тотальная резекция	+	–	БРВ >14
Sabatino G., 2009	60	ж	ГНБ	затылочная доля	нет	тотальная резекция	60 Гр локальная	ТМЗ	БРВ >18
Schipper M. H., 2012	28	м	ГНБ	лобная доля	нет	тотальная резекция	60 Гр локальная	ТМЗ	БРВ >14
	42	ж	ГНБ	лобная доля	нет	частичная резекция	60 Гр локальная	ТМЗ	БРВ >12

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Akin M., 2014	34	м	ГНБ	боковой желудочек	нет	частичная резекция	54 Гр локальная	–	БРВ >3; ОВ >12
Yao P., 2017	16	м	ГНБ	гиппокамп	нет	тотальная резекция	60 Гр локальная	ТЗМ	БРВ >60
Loued L., 2021	30	м	НБ	*	билатеральные в плевру	*	КСО	цисплатин + этопозид	ОВ=72
Amor R.V., 2022	20	ж	НБ	лобная доля с инвазией в мозолистое тело	нет	субтотальная резекция	30,6 Гр на весь ГМ и 23,4 Гр на ложе удаленной опухоли	цисплатин + этопозид	БРВ >14

Примечание: м – мужчина; ж – женщина; НБ – нейробластома; ГНБ – ганглионейробластома; ГМ – головной мозг; КСО – краниоспинальное облучение; Гр – Грей; ТЗМ – темозоломид; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; * – данные отсутствуют; + терапия проводилась; – терапия не проводилась

Таблица А.5 – Классификация метастазирования эмбриональных опухолей центральной нервной системы по С. Chang (1969г.)

М0	Отсутствие признаков субарахноидальных метастазов
М1	В ликворе при микроскопическом исследовании определяются опухолевые клетки
М2	Выявление метастатических узлов субарахноидально по оболочкам мозжечка, больших полушарий головного мозга или в супратенториальной желудочковой системе
М3а	Макроскопическое распространение метастатических узлов по субарахноидальному пространству спинного мозга
М3б	Макроскопическое распространение метастатических узлов по субарахноидальному пространству спинного и головного мозга
М4	Метастазы за пределами центральной нервной системы

Таблица А.6 – Список пациентов, вошедших в исследование

№	ФИО	Диагноз	№ и.б./ а.к.
1	2	3	4
1	О-ов В.Х.	ГНБ	и.б. 2443/2012
2	З-ов М.В.	ГНБ	и.б. 1954/2013
3	Д-от А.С.	ГНБ	и.б. 2131/2012
4	Л-ин А.С.	ГНБ	и.б. 84/2012
5	Ф-ва Л.А.	ГНБ	и.б. 1106/2012
6	С-ва Г.С.	ГНБ	и.б. 3111/2013
7	Д-ик Е.Э.	ГНБ	а.к. 376/2010
8	Ф-ей Н.С.	НБ	а.к. 3143/2011
9	У-ов А.Н.	ГНБ	а.к. 19571/2016
10	С-ов Ю.Л.	НБ	и.б. 1394/2011
11	М-ов А.М.	НБ	и.б. 2816/2012
12	Я-ев В.И.	ГНБ	а.к. 453/2011
13	К-ов А.Ф.	НБ	и.б. 2292/2012
14	С-нь А.Ю.	ГНБ	и.б. 3857/2016
15	Ш-ев П.В.	ГНБ	а.к. 1059/2014
16	П-ва В.А.	НБ	и.б. 13263/2016
17	Р-ко С.Н.	НБ	и.б. 23396/2015
18	Х-ев С.С.	ГНБ	а.к. 1826/2010
19	П-ов В.Ф.	НБ	и.б. 966/2017
20	П-ва Л.П.	НБ	и.б. 139/2012
21	Х-ко О.Н.	НБ	и.б. 999/2010
22	С-ов Р.Д.	НБ	и.б. 1815/2011
23	В-на А.В.	НБ	и.б. 1503/2011

Продолжение таблица А.6

1	2	3	4
24	Л-ко Д.В.	НБ	и.б. 888/2016
25	О-ий А.А.	НБ	и.б. 7597/2017
26	Ч-ко К.В.	НБ	и.б. 1943/2012
27	Н-ля А.К.	ГНБ	а.к. 2081/2014
28	А-ян С.В.	НБ	и.б. 1737/2014
29	Б-ин А.Ю.	ГНБ	а.к. 209/2010
30	А-ва О.С.	ГНБ	а.к. 482/2013
31	Б-ич И.И.	ГНБ	и.б. 2639/2012

Таблица А.7 – Шкала Карновского для определения функционального статуса онкологического больного

Индекс Карновского	%
Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания	100
Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания	90
Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания	80
Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе	70
Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам	60
Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание	50
Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь	40
Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно	30
Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия	20
Умиравший больной	10

Таблица А.8 – Критерии оценки эффективности терапии по шкале RANO по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга и клиническим данным

Признаки	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессирование	Стабилизация
Очаги в режиме T1 с контрастным усилением для опухолей, накапливающих контраст	регресс всех контрастируемых очагов	уменьшение более чем на 50% суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов	увеличение более чем на 25% суммы перпендикулярных диаметров всех определяемых очагов	уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25%
Оценка очагов в режиме T2 и FLAIR для опухолей, не накапливающих контраст	регресс всех очагов	уменьшение очагов более чем на 50% суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов	увеличение более чем на 25% суммы перпендикулярных диаметров всех определяемых очагов	стабилизация или уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25%
Появление новых очагов опухоли	нет	нет	да	нет
Прием глюкокортикостероидов	нет	стабильные или уменьшающиеся дозы	стабильные или увеличивающиеся дозы	стабильные или уменьшающиеся дозы
Клинический статус	улучшение или стабилизация	улучшение или стабилизация	ухудшение	улучшение или стабилизация

Таблица А.9 – Применяемые схемы лекарственной терапии

Название схемы	Режим проведения
темозоломид	темозоломид 150–200 мг/м ² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней
цисплатин+этопозид	цисплатин 40 мг/м ² в/в 1-часовая инфузия в 1–3-й дни + этопозид 120 мг/м ² в/в 30-минутная инфузия в 1–3-й дни, цикл 21 день, 4–6 циклов в зависимости от переносимости
цисплатин+этопозид+циклофосфамид	цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + этопозид 80 мг/м ² в/в в 1–4-й дни + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в в 4-й день, цикл 4–6 недель, 6 циклов
PCV*	ломустин 100 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м ² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 недель
CV*	ломустин 90 мг/м ² внутрь в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, цикл 6–8 недель
винкристин + доксорубицин+циклофосфамид	винкристин 1,5 мг/м ² в 1-й день + доксорубицин 75 мг/м ² в 1-й день + циклофосфамид 750 мг/м ² в/в в 1-й день, 6 циклов

УТВЕРЖДАЮ

Председатель научно-клинического
совета, первый заместитель генерального
директора ФГБУ «Национальный
медико-исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
профессор А. А. Карпенко

2023г.



АКТ внедрения

Наименование предложения для внедрения: повышение эффективности лечения пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС.


Автор предложения: Нечаева Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

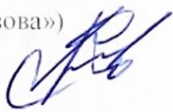
Название темы диссертационной работы, при выполнении которой сделано предложение: «Первичные супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».

Предложение реализуется при лечении пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение реализуется: «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)

Предложение реализовано в сфере здравоохранения. Уровень внедрения: местный.

Директор «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)  к.м.н. К. А. Самочерных

Заведующий 4 нейрохирургическим отделением
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)  к.м.н. Б. И. Сафаров

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель генерального
директора по научной работе
ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
член-корр РАМН, проф. О. Конради
« 21 » 2023г.

АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: повышение эффективности лечения взрослых пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС на основе анализа особенностей клинической картины, диагностики, морфо-молекулярного профиля и разработки критериев прогноза заболевания.

Автор предложения: Нечаева Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Первичные супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».


Предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: НИЛ Нейроонкологии «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и лечение пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами ЦНС.

Директор «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)  д.м.н. К. А. Самочерных

Руководитель НИЛ Нейроонкологии
«РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)  д.м.н. В. Е. Олюшин

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГБУЗ
«Городская больница № 26»
д.м.н. Дорощев В.И.



АКТ внедрения

Наименование предложения: повышение эффективности лечения взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой.

Автор предложения: Нечаева Анастасия Сергеевна, младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии РНХИ имени проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ

Название темы диссертационной работы, при выполнении которой сделано предложение: «Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».

Предложение предназначено для диагностики и лечения пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой.

Практическое использование результатов данного исследования показало целесообразность их внедрения в научную и лечебно-профилактическую работу нейрохирургического отделения ГБУЗ «Городская больница № 26».

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Заместитель главного врача по хирургии

д.м.н. Протченков М.А.

Заведующий нейрохирургическим отделением

Казакон И.А.

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач СПб ГБУЗ «Городская
Мариинская больница»
к.м.н., врач высшей квалификационной категории



2024г.

АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: повышение эффективности лечения пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой на основе анализа особенностей клинической картины, диагностики, морфо-молекулярного профиля и разработки критериев прогноза заболевания.

Автор предложения: Нечаева Анастасия Сергеевна – младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии РНХИ имени проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».

Предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и лечение пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой.

Заместитель главного врача по хирургии
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

д.м.н. профессор Соловьев И.А.

Заведующий нейрохирургическим отделением
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

к.м.н. Павлов О.А.