Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

Санкт-Петербургский государственный университет

Направление “Медицина”

Кафедра онкологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Орлова Р.В.,

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

« »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2020 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика эмбриональных опухолей центральной нервной системы супратенториальной локализации у больных старше 18 лет

**Выполнил:**

студент 14.СО3-м группы

Ершов Геннадий Альбертович

**Научный руководитель:**

к.м.н, асс. Мацко Марина Витальевна

Санкт-Петербург

2020

Оглавление

[Список сокращений 3](#_Toc41316318)

[Введение 4](#_Toc41316319)

[Глава 1. Обзор литературы 7](#_Toc41316320)

[1.1. Общие представления об эмбриональных опухолях ЦНС супратенториальной локализации 7](#_Toc41316321)

[1.2. Статистические данные 7](#_Toc41316322)

[1.3. Клинико-морфологическая характеристика 7](#_Toc41316323)

[1.4. Молекулярно-генетическая характеристика 9](#_Toc41316324)

[1.5. Лечебная тактика 11](#_Toc41316325)

[1.6. Прогноз 11](#_Toc41316326)

[Глава 2. Материалы и методы 13](#_Toc41316327)

[Глава 3. Результаты и обсуждение 18](#_Toc41316328)

[3.1 Влияние молекулярно-генетических аберраций и морфологических характеристик на безрецидивную и общую продолжитетельность жизни 20](#_Toc41316329)

[3.2 Влияние клинических параметров и проводимого лечения (ЛТ и ХТ) на безрецидивную и общую продолжительность жизни 23](#_Toc41316330)

[Заключение 32](#_Toc41316331)

[Выводы 36](#_Toc41316332)

[Список литературы 38](#_Toc41316333)

# Список сокращений

БПЖ – безрецидивная продолжительность жизни

БРП – безрецидивный период

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – глиобластома (grade IV)

ГНБ-ЦНС – ганглионейробластома центральной нервной системы (grade IV)

ГФКБ – глиальный фибриллярный кислый белок

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НБ-ЦНС – нейробластома центральной нервной системы (grade IV)

ОПЖ – общая продолжительность жизни

ПНЭО – примитивные нейроэктодермальные опухоли

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ЦНС – центральная нервная система

ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

CD – кластер дифференцировки

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

ERCC1 – ген ERCC1, фермент комплиментарной эксцизионной репарации ДНК (Excision Repair Cross-Complementing gene 1)

FOXR2 – ген FOXR2, forkhead box R2

GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок (Glial Fibrillary Acidic Protein)

IDH – ген IDH, изоцитрат дегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)

Ki-67 – ядерный протеин, индекс пролиферативной активности

MAP2 – белок, ассоциированный с микротрубочками (Microtubule-associated protein 2)

MGMT – ген MGMT, О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (O6 -

methylguanine-DNA methyltransferase)

NB – протеин нейральной дифференцировки

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

NeuN – ядерный белок нервных клеток (neuronal nuclear protein)

NFPs – белки нейрофиламентов (neurofilament proteins)

PDGFR – ген PDGF, рецептор тромбоцитарного фактора роста (Platelet Derived Growth Factor Receptor)

TP – ген TP, тимидин-фосфорилаза (Thymidine Phosphorylase)

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

#

#

# Введение

 Эмбриональные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – гетерогенная группа высокозлокачественных недифференцированных или плохо дифференцированных опухолей нейроэпителиального происхождения, наблюдающихся преимущественно у пациентов детского возраста и чрезвычайно редко регистрирующихся у пациентов старше 18 лет.

 На данном этапе развития современной нейроонкологии диагностика эмбриональных опухолей ЦНС ограничивается гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями по причине отсутствия достоверных молекулярно-генетических маркеров. Эмбриональные опухоли ЦНС сложны в диагностическом плане, поэтому часто это приводит к неправильной постановке морфологического диагноза и, как следствие, неправильной тактике лечения. Выявление предиктивных и прогностических маркеров, имеющих клиническую направленность, в данной группе пациентов крайне критично, так как показатели выживаемости находятся на низком уровне и не меняются на протяжении многих лет.

**Цель исследования**:

Определение клинической и молекулярно-генетической характеристики эмбриональных опухолей центральной нервной системы супратенториальной локализации у больных старше 18 лет.

**Задачи исследования**:

1. Определить частоту встречаемости уровней экспрессий генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, С-kit, β-тубулина, наличие мутации в генах IDH1 и IDH2 и ко-делеции 1p19q у пациентов с НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС;
2. Оценить влияние на безрецидивную и общую продолжительность жизни мутаций в генах IDH1 и IDH2 и ко-делеции 1p19q и экспрессии генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, С-kit, β-тубулина в НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС;
3. Определить зависимость уровня экспрессии мРНК гена VEGF с накоплением контрастного вещества опухолью по данным дооперационной МРТ у больных с эмбриональными опухолями ЦНС;
4. Оценить влияние клинических параметров и проводимого лечения на безрецидивную и общую продолжительность жизни у пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС.

#

# Глава 1. Обзор литературы

## 1.1. Общие представления об эмбриональных опухолях ЦНС супратенториальной локализации

 Эмбриональные опухоли ЦНС супратенториальной локализации, ранее классифицируемые как примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) ЦНС, представляют собой группу высокозлокачественных недифференцированных или низкодифференцированных опухолей и включают в себя нейробластому ЦНС (НБ-ЦНС), ганглионейробластому ЦНС (ГНБ-ЦНС) [1] .

## 1.2. Статистические данные

 Эмбриональные опухоли ЦНС супратенториальной локализации, прежде всего, опухоли детского возраста, которые поражают полушария головного мозга с равным распределением среди лобной, височной и теменной долей и представляют 2–3% от всех первичных опухолей ЦНС детского возраста [2]. Частота встречаемости среди пациентов старше 18 лет чрезвычайно низкая, составляя только 0,46% всех первичных опухолей взрослых [3]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 32,5 года с небольшим преобладанием мужчин (мужчины: женщины = 4:3) [4, 5].

## 1.3. Клинико-морфологическая характеристика

 Большинство пациентов предъявляют жалобы, связанные с повышением внутричерепного давления: жалобы на головную боль, тошноту и/или рвоту, нарушение памяти и снижение зрения или выпадение полей зрения, опосредованные быстрым ростом опухоли. В зависимости от локализации опухоли пациента может наблюдаться различная очаговая неврологическая симптоматика, например: парез конечностей, афазия, паралич лицевого нерва и дефекты полей зрения. Также сообщается о возможности массивного внутримозгового кровоизлияния у пациента с эмбриональной опухолью супратенториальной локализации [5].

 Рентгенологическая картина опухоли у взрослых не предъявляет различий по сравнению с пациентами младшей возрастной группы. Она может проявляться как изоденсное или гиперденсное образование на компьютерной томографии (КТ) с внутриопухолевыми кальцификатами или микрогеморрагиями. При проведении магнитно-резонансной томографии обычно наблюдается картина мультилобулярного четко ограниченного образования, демонстрирующего сигнал неоднородной интенсивности на T1- и T2-взвешенных изображениях. Опухоль может иметь кистозный, некротический или геморрагический компонент, в то время как солидная часть даёт гипоинтенсивный сигнал на Т1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивный сигнал на Т2-взвешенных изображениях; накопление контрастного вещества после внутривенного введения парамагнетика. Отек окружающей ткани головного мозга может быть от умеренного до выраженного [3]. При ЯМР-спектроскопии наблюдается неспецифическое повышение холина и лактата, а также снижение концентрации N-ацетил-аспартата. Спинномозговая диссеминация на момент постановки диагноза обнаруживается в 10% случаев [6].

 Предоперационный дифференциальный диагноз подозреваемой эмбриональной опухоли супратенториальной локализации должен проводиться с как с первичными, так и с метастатическими опухолями [5]. Необходимо помнить, что в случае высокозлокачественной глиомы с очагами, напоминающими примитивную нейроэктодермальную опухоль, возможность неправильной постановки диагноза крайне высокая [7].

 Эмбриональные опухоли ЦНС супратенториальной локализации могут отражать разную степень дифференцировки по нейрональной, астроцитарной и эпендимарной линиям [8]. Опухоли с нейрональной дифференцировкой обозначаются как НБ-ЦНС или, если отмечается присутствие крупных ганглиозных клеток, то ГНБ-ЦНС. НБ-ЦНС состоит из недифференцированных или плохо дифференцированных нейроэпителиальных клеток. ГНБ-ЦНС характеризуется комбинацией примитивно выглядящих клеток и окончательно дифференцированных клеток. Митотическая активность вариабельна. Микроскопические кальцификаты, некроз, а также розетки Homer-Wright наблюдаются в ряде случаев. Васкуляризация опухолей варьирует, однако можно наблюдать пролиферация эндотелиальных клеток в стенке сосудов [1, 7, 9].

 Эмбриональные клетки, как правило, позитивны по синаптофизину (Syn) и/или нейронспецифической энолазе, возможно позитивное окрашивание по глиальному фибриллярному кислому белку (ГФКБ). ГФКБ-позитивные клетки в основном представлены реактивными астроцитами. В случае НБ-ЦНС популяция нейрональных клеток экспрессирует синаптофизин или NeuN. В то время как ГНБ-ЦНС характеризуется популяцией нейрональных и ганглиозных клеток, экспрессирующих синаптофизин, NFPs, MAP2, а также NeuN. Эмбриональные клетки отмечаются высокой экспрессией Ki-67, однако остальные клеточные популяции – низкой экспрессией Ki-67 [1].

## 1.4. Молекулярно-генетическая характеристика

 На текущий момент практически отсутствует цельное понимание молекулярно-генетических особенностей эмбриональных опухолей ЦНС супратенториальной локализации (НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС) по причине чрезвычайно низкой встречаемости.

 Необходимо понимать, что эмбриональные опухоли ЦНС супратенториальной локализации – молекулярно гетерогенная группа опухолей, что указывает на острую необходимость более совершенных методов классификации [10, 11, 12]. При составлении полногеномного профиля метилирования ДНК опухолей, изначально обозначенных как ПНЭО-ЦНС, было продемонстрировано, что большинство опухолей (211/323) представлены морфологическими вариантами других гистологических и молекулярно обозначенных нозологических единиц, что свидетельствует о недостаточности только гистологического исследования и необходимости в использовании молекулярных маркеров для постановки окончательного диагноза [13]. Помимо этого в данном исследовании было выделено 4 новые нозологические единицы, характеризующиеся повторяющимися генетическими альтерациями и определенными гистопатологическими и клиническими особенностями. Нозологическая единица, обозначенная как нейробластома ЦНС с активацией в гене forkhead box R2 (FOXR2), определяется в нейробластоме и ганглионейробластоме ЦНС и характеризуется комплексными межхросомными и внутрихромосомными перестройками, сосредоточенными на гене FOXR2, приводящими к увеличению его экспрессии по сравнению с остальными образцами опухолей в данном исследовании [13].

 При проведении исследования, направленного на изучение частоты встречаемости различных цитогенетических альтераций (метилирования промотора гена MGMT, потери генетического материала в 3q, 4q, 10q, 13q; увеличение копийности в 1q, 7 хромосом и амплификация ряда генов), опухолей с мутацией H3F3A G34, представляющих собой гетерогенную группу опухолей с микроскопической картиной типичной или для глиобластомы (ГБ), или для ПНЭО-ЦНС, было отмечено, что, несмотря на различные гистопатологию, они демонстрируют одинаковые эпигенетические характеристики, что свидетельствует о едином биологическом происхождении, поэтому они и относятся к одной общей группе нейроэпителиальных опухолей [14].

 Также при исследовании мутации в гене IDH1 в супратенториальных эмбриональных опухолях ЦНС были отмечены следующие закономерности:

1. Супратенториальные эмбриональные опухоли ЦНС, несмотря на гистопатологическое сходство c медуллобластомами, располагают отличным молекулярным патогенезом;
2. Супратенториальные эмбриональные опухоли ЦНС у взрослых и детей различаются на молекулярном уровне (мутации в гене IDH1 были обнаружены в 2/6 [15] и 3/6 случаев [16] в группе пациентов старше 18 лет, причем в группе младше 18 лет данная мутация не обнаруживалась) [15, 16].

## 1.5. Лечебная тактика

 Отсутствует единый алгоритм лечения эмбриональных опухолей ЦНС супратенториальной локализации. Лечебная тактика может включать хирургическое вмешательство, проведение химиотерапии и лучевой терапии [4, 5, 17]. Обычно проводиться резекция опухоли с последующим назначением послеоперационной лучевой терапии [3]. Максимальная лучевая нагрузка варьирует между 50 и 55 Гр на протяжении 7-8 недель [18]. В некоторых случаях рекомендуется краниоспинальное облучение [3, 19]. Роль химиотерапии в лечении эмбриональных опухолей ЦНС супратенториальной локализации противоречива: режим, включающий в себя винкристин, ломустин и цисплатин [20], применяется как в детской, так и взрослой практике, однако эффективность проводимой терапии сомнительна [21].

## 1.6. Прогноз

 Для пациентов детского возраста с супратенториальными эмбриональными опухолями ЦНС прогноз коррелировал с возрастом, величиной некроза и опухолевой диссеминацией, в то время как у больных старшей возрастной группы основным прогностическим фактором был индекс пролиферации Ki-67 [3]. Благоприятными прогностическими факторами являются ранний диагноз, полная резекция опухоли с последующим проведением химио- и лучевой терапии [3, 22, 23], а также такие признаки опухоли, как внутриопухолевые кальцификаты и индекс пролиферации Ki-67 <30% [3, 4, 22].

 Даже при наличии благоприятных прогностических факторов и агрессивного лечения, пациенты с супратенториальными эмбриональными опухолями ЦНС имеют плохой прогноз с медианой продолжительности жизни от 8 до 23 месяцев. Пациенты детского возраста имеют 3-х и 5- летние показатели выживаемости 34–57% и 18–38% соответственно [3, 24, 25, 26, 27, 28]. Показатели выживаемости для взрослых еще ниже, чем для детей: медиана выживаемости составляет 16 месяцев с 1-годичной, 2-летней и 5-летней выживаемостью 55,3%, 35,0% и 16,5% соответственно [29]. К сожалению, 5-летняя выживаемость остаётся меньше 50% во всех возрастных группах. На сегодняшний день зарегистрировано только 2 клинических случая, описывающих длительный безрецидивный интервал [22, 30].

# Глава 2. Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 31 больного с супратенториальными эмбриональными опухолями в возрасте 18 лет и старше. Мужчин было 21. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от гистологического диагноза – НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС – 15 и 16 больных соответственно. Детальные клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика больных с НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| клинические характеристики | НБ-ЦНС(n=15) | ГНБ-ЦНС (n=16) | всего(n=31) |
| пол |  |  |  |
|  мужчины | 11 (73%) | 10 (63%) | 21 (68%) |
|  женщины | 4 (27%) | 6 (37%) | 10 (32%) |
| возраст (средний) | 36,1 (95% CI, 26,3 – 45,9) | 38,9 (95 % CI, 32,6 – 45,2) |  |
| объем поражения |  |  |  |
|  1 доля | 9 (60%) | 9 (56%) | 18 (58%) |
|  2 доли | 1 (7%) | 4 (25%) | 5 (16%) |
|  1 доля и базальные отделы | 0 (0%) | 2 (13%) | 2 (6,5%) |
|  2 доли и базальные отделы | 1 (7%) | 1 (6%) | 2 (6,5%) |
|  базальные отделы | 4 (26%) | 0 (0%) | 4 (13%) |
| локализация  |  |  |  |
|  правое полушарие | 5 (33%) | 3 (19%) | 8 (26%) |
|  левое полушарие | 5 (33%) | 7 (44%) | 12 (39%) |
|  базальные структуры | 4 (27%) | 0 (0%) | 4 (13%) |
|  базальные структуры + полушария | 1 (7%) | 2 (12%) | 3 (9%) |
|  многоочаговое поражение | 0 | 4 (25%) | 4 (13%) |
| данные МРТ с контрастном  |  |  |  |
|  опухоль не копит контраст | 5 (36%) | 3 (21%) | 8 (28,6%) |
|  опухоль копит контраст слабо | 5 (36%) | 7 (50%) | 12 (42,8%) |
|  опухоль копит контраст активно | 4 (28%) | 4 (29%) | 8 (28,6%) |
|  нет данных | 1 | 2 | 3 |
| функциональный статус по шкале Карновского (баллы) |  |  |  |
|  90-100 | 0 (0%) | 2 (13%) | 2 (6%) |
|  60-80 | 13 (87%) | 12 (75%) | 25 (81%) |
|  < 60 | 2 (13%) | 2 (12%) | 4 (13%) |
| объем циторедукции |  |  |  |
|  близко к тотальному | 4 (27%) | 3 (19%) | 7 (23%) |
|  субтотально | 2 (13%) | 5 (31%) | 7 (23%) |
|  частично | 4 (27%) | 7 (44%) | 11 (35%) |
|  биопсия | 5 (33%) | 1 (6%) | 6 (19%) |
| ЛТ/радиохирургия (1-я линия) |  |  |  |
|  ЛТ без темозоломида (головной мозг) | 10 (67%) | 12 (75%) | 22 (71%) |
|  ЛТ с темозоломидом (головной мозг) | 1 (7%) | 1 (6%) | 2 (7%) |
|  ЛТ краниоспинальная | 2 (13%) | 2 (13%) | 4 (13%) |
|  радиохирургия (головной мозг) | 2 (13%) | 0 (0%) | 2 (6%) |
|  не проводилась | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (3%) |
| лекарственная терапия (1-я линия) |  |  |  |
|  темозоломид |  |  |  |
|  2-5 циклов | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (3%) |
|  6-15 циклов | 2 (14%) | 4 (25%) | 6 (20%) |
|  цисплатин+этопозид+эндоксан | 2 (14%) | 1 (6%) | 3 (10%) |
|  цисплатин+этопозид | 3 (22%) | 3 (19%) | 6 (20%) |
|  PCV/CV | 3 (22%) | 0 (0%) | 3 (10%) |
|  винкристин+доксоруб+эндоксан | 2 (14%) | 1 (6%) | 3 (10%) |
|  не проводилась | 2 (14%) | 6 (38%) | 8 (27%) |
|  нет данных | 1 | 0 | 1 |
| ответ на терапию 1-й линии |  |  |  |
| полный  | 2 (14%) | 1 (6%) | 3 (10%) |
| частичный | 4 (28,5%) | 2 (12%) | 6 (20%) |
| стабилизация | 4 (28,5%) | 7 (44%) | 11 (37%) |
| прогрессирование заболевания | 1 (7%) | 3 (19%) | 4 (13%) |
| нет остатка опухолевой ткани | 3 (22%) | 3 (19%) | 6 (20%) |
| нет данных | 1 | 0 | 1 |
| ЛТ/радиохирургия (2-я линия) |  |  |  |
|  ЛТ  | 2 (17%) | 3 (20%) | 5 (19%) |
|  Гамма нож/Кибер нож | 2 (17%) | 1 (7%) | 3 (11%) |
|  не проводилась | 4 (33%) | 11 (73%) | 15 (55%) |
|  не достигнут БРП  | 4 (33%) | 0 (0%) | 4 (15%) |
|  нет данных | 3 | 1 | 4 |
| лекарственная терапия (2-я линия) |  |  |  |
|  темозоломид  | 3 (25%) | 1 (7%) | 4 (14,8%) |
|  винкристин+доксоруб+эндоксан | 0 (0%) | 1 (7%) | 1 (3,7%) |
|  схема с цисплатином/карбоплатином | 1 (8,3%) | 3 (20%) | 4 (14,8%) |
|  PCV(CV)  | 1 (8,3%) | 0 (0%) | 1 (3,7%) |
|  не проводилась/ | 3 (25%) | 10 (66%) | 13 (48,2%) |
|  не достигнут БРП | 4 (33,4%) | 0 (0%) | 4 (14,8%) |
|  нет данных | 3 | 1 | 4 |
| количество операций |  |  |  |
|  1 | 12 (80%) | 11 (69%) | 23 (74%) |
|  2 | 3 (20%) | 2 (12%) | 5 (16%) |
|  более 2-х | 0 (0%) | 3 (19%) | 3 (10%) |
| частота отсевов в спинной мозг | да | 1 (8%) | 2 (14%) | 3 (11%) |
| нет | 12 (92%) | 12 (86%) | 24 (89%) |
| нет данных | 2 | 2 | 4 |
| наличие доброкачественных опухолей ранее на том же месте | 0 (0%) | 3 (19%) | 3 (10%) |
|  |  |  |  |

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; ЛТ – лучевая терапия; БРП – безрецидивный период; PCV – схема химиотерапии: прокарбазин+ломустин+винкристин; CV – схема химиотерапии: ломустин+винкристин

Всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство с разным объемом циторедукции – от биопсии до макроскопически тотального удаления опухоли. В соответствии с последними рекомендациями NCCN (Guidelines Version 1.2018, Central Nervous System Cancers) больные были разделены на группы по объему циторедукции следующим образом: макроскопически тотальное удаление, субтотальное, частичное и открытая биопсия. Под макроскопически тотальным удалением понималась резекция опухоли 95% и более, под субтотальным – 80-94%, частичным – 79-50% и открытой биопсией – <50%. Больным после операции в 97% случаев (30/31) проводилась ЛТ (с/без темозоломида) или радиохирургия и в 73,3% (22/30) – 1-я линия химиотерапии (ХТ) (таблица 1). При наступлении рецидива заболевания больные в большинстве случаев повторно оперировались с последующим проведением ЛТ/радиохирургии и 2-й линий терапии в части случаев (таблица 1).

Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификациями ВОЗ опухолей ЦНС (2007/2016). Всем больным выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) c использованием антител GFAP (poly, DakoCytomation), Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica), CD99 (12E7, DakoCytomation), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation). При оценке цитоплазматического окрашивания антителами GFAP, Syn, NB, CD99 пользовались полуколичественным методом: 0 – окрашивание отсутствует, 1+ – слабое окрашивание, 2+ – умеренное окрашивание, 3+ – интенсивное окрашивание. При ядерном окрашивании антитела Ki-67 определялся процент окрашенных клеток к их общему числу.

Относительная экспрессия мРНК генов, TP, β-тубулин, ERCC1, MGMT, VEGF, с-kit, PDGFR, определялась в архивном гистологическом материале при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Пороговые уровни для разграничения низкой, средней и высокой экспрессии каждого гена (выраженные в ΔCt относительно гена-нормализатора SDHA) определялись как 20 и 80 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в группе из 50 солидных опухолей, отобранных случайным образом. Мутации в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани детектировали при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA - High Resolution Melting Analysis) с последуюшим секвенированием ДНК.1 Сочетанная делеция 1p/19q определялась путем оценки потери гетерозиготности по 12 однонуклеотидным заменам на участках хромосом 1p36 и 19q13. Присутствие ко-делеции 1p/19q устанавливалось в случае потери гетерозиготности по всем информативным (гетерозиготным) маркерам в образце ДНК, выделенной из опухолевого материала, при наличии не менее 1 информативного маркера на каждой хромосоме. Информативность (гетерозиготность) маркеров оценивалась в образце ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по данным МРТ с контрастным усилением после каждых двух циклов химиотерапии и каждые 2-4 месяца после ее окончания по критериям RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group). Некоторым пациентам выполнялось ПЭТ с метиониномс целью оценки эффективности проведенного лечения и для исключения псевдопрогрессии опухоли.

Обработка данных проводилась с использованием пакетов survival и survminer программной среды статистических вычислений с открытым исходным кодом R версии 3.5.2. Значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивалась с использованием точного теста Фишера (фунция fisher.test). Различия количественных признаков между группами определялись при помощи критерия суммы рангов Уилкоксона (функция wilcox.test). Выживаемость пациентов и БРП между группами анализировалась методом Каплан-Мейера (функция survfit). Влияние количественных признаков на выживаемость и БРП определялись по модели пропорциональных рисков Кокса (функция coxph).

# Глава 3. Результаты и обсуждение

Все больные (n=31) в зависимости от гистологического диагноза были разделены на две группы: 15 пациентов с НБ-ЦНС и 16 с ГНБ-ЦНС, средний возраст в группах составил 30 и 38 лет соответственно (таблица 1). Более чем в половине случаев (18/31, 58%) была поражена только одна доля мозга. Множественные очаги поражения на момент диагностики наблюдались только у больных с ГНБ-ЦНС, что составило 13% на всем массиве данных (4/31) и 25% внутри группы (4/16). Трое пациентов из 31 (10%) ранее были оперированы по поводу диффузной астроцитомы (ДАGII) с локализацией опухоли на том же месте, что и ГНБ-ЦНС, которая появилась там спустя несколько лет, что составило 19% (3/16) в данной группе.

Частота отсевов в спинной мозг, диагностированных при жизни, была 11% (3/27) среди всех эмбриональных опухолей ЦНС, однако в группе больных с ГНБ-ЦНС этот процесс встречался вдвое чаще по сравнению с НБ-ЦНС (14%, 2/14 vs 8%, 1/13).

Проведен сбор семейного онкологического анамнеза у 18 пациентов. Он был отягощен различными онкологическими заболеваниями у кровных родственников в 72,2% (13/18, 5 случаев у больных с НБ-ЦНС и 8 – с ГНБ-ЦНС).

Выполнен анализ частоты встречаемости уровней экспрессий генов (TP, MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, С-kit, β-тубулин), наличия мутации в генах IDH1/2 и ко-делеции 1p19q у больных с НБ-ЦНС и НБ-ЦНС в материалах от первой операции. У пациентов с НБ-ЦНС удалось определить уровни экспрессии гена C-kit в 67% случаев (10/15); генов TP, PDGFR-α, β-тубулин, VEGF в 87% случаев (13/15) и у 100% больных в генах MGMT и ERCC1 (15/15). У пациентов с ГНБ-ЦНС частота уровней экспрессии гена C-kit; генов TP, PDGFR-α, β-тубулин, VEGF; генов MGMT и ERCC1, была определена соответственно в 63% (10/16); в 81% (13/16); в 94% (15/16) опухолевых образцов. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Частота встречаемости уровней экспрессии генов: TP, MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, C-kit, β-тубулин, ко-делеции 1p19q и мутаций в генах IDH1/2 в НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| диагноз / уровень экспрессии генов (число больных НБ-ЦНС/ГНБ-ЦНС)  | НБ-ЦНС | ГНБ-ЦНС | всего |
| TP (n=13/13) | низкий | 7 (54%) | 7 (54%) | 14 (54%) |
| средний | 2 (15%) | 3 (23%) | 5 (19%) |
| высокий | 4 (31%) | 3 (23%) | 7 (27%) |
| MGMT (n=15/15) | низкий | 9 (60%) | 6 (40%) | 15 (50%) |
| средний | 4 (27%) | 7 (47%) | 11 (37%) |
| высокий | 2 (13%) | 2 (13%) | 4 (13%) |
| ERCC1 (n=15/15) | низкий | 8 (53%) | 4 (27%) | 12 (40%) |
| средний | 6 (40%) | 6 (40%) | 12 (40%) |
| высокий | 1 (7%) | 5 (33%) | 6 (20%) |
| PDGFR-α (n=13/13) | низкий | 3 (23%) | 1 (8%) | 4 (15%) |
| средний | 5 (38,5%) | 5 (38%) | 10 (39%) |
| высокий | 5 (38,5%) | 7 (54%) | 12 (46%) |
| VEGF (n=13/13) | низкий | 6 (46%) | 2 (15%) | 8 (31%) |
| средний | 7 (54%) | 4 (31%) | 11 (42%) |
| высокий | 0 (0%) | 7 (54%) | 7 (27%) |
| C-kit (n=10/10) | низкий | 6 (60%) | 2 (20%) | 8 (40%) |
| средний | 3 (30%) | 8 (80%) | 11 (55%) |
| высокий | 1 (10%) | 0 (0%) | 1 (5%) |
| β-тубулин (n=13/13)  | низкий | 1 (8%) | 2 (15%) | 3 (12%) |
| средний | 5 (38%) | 0 (%) | 5 (19%) |
| высокий | 7 (54%) | 11 (85%) | 18 (69%) |
| IDH1/2(n=9/8) | мутация (+) | 3 (33%) | 3 (38%) | 6 (35%) |
| мутация (-) | 6 (67%) | 5 (62%) | 11 (65%) |
| нет данных | 6 | 8 | 14 |
| ко-делеция 1p19q (n=7/5) | + | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| - | 7 (100%) | 5 (100%) | 12 (100%) |
| нет данных | 8 | 11 | 19 |

Кроме генов PDGFR-α и β-тубулин в обеих группах и гена VEGF в группе ГНБ-ЦНС, уровни экспрессии генов были низкими/средними. Частота встречаемости мутаций в генах IDH 1/2 определялась у 17 больных с НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС. В 6 случаях была выявлена мутация в гене IDH1 (R132H), что составило 35% у всех пациентов. При этом частота присутствия данной мутации в обеих группах (НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС) была практически равной – 33%, 3/9 и 38%, 3/8 соответственно. Сочетанная делеция 1p19q определялась у 7 больных с НБ-ЦНС и у 5 больных с ГНБ-ЦНС и ни в одном из 12 случаев она не была выявлена (таблица 2).

## 3.1 Влияние молекулярно-генетических аберраций и морфологических характеристик на безрецидивную и общую продолжитетельность жизни

Мутация в гене IDH1 (R132H) была выявлена в 35 % (6/17): 3 случая – НБ-ЦНС (3/9, 33 %) и 3 случая ГНБ-ЦНС (3/8, 38 %). Медиана БПЖ и ОПЖ была выше в случае присутствия данного повреждения в опухоли, однако статистически значимого влияния не наблюдалось как в общей группе (p=0,61 и p=0,45 cоответственно), так и отдельно для НБ-ЦНС (р=0,47; для ОПЖ не достигнут 50 % порог выживаемости) и ГНБ-ЦНС (р=0,91 и р=0,59 соответственно) (рис. 1).



Рисунок 1. Безрецидивная продолжительность жизни больных с НБ-ЦНС в зависимости от наличия мутации в гене IDH1.

Медиана БПЖ у больных с НБ-ЦНС при наличии мутации в гене IDH1 (R132H) составила 156 нед., что оказалось вдвое выше по сравнению с группой больных, в опухоли которых мутаций обнаружено не было – 74 недели. Влияние данного генетического повреждения на ОПЖ в этой группе пока выяснить не удалось, поскольку не достигнут 50% порог выживаемости. Медианы БПЖ и ОПЖ у пациентов с ГНБ-ЦНС составили при наличии мутации в гене IDH1(R132H) 78 и 102 нед. соответственно, по сравнению с больными, в опухоли которых мутаций обнаружено не было – 26 и 55 нед. соответственно. Отсутствие статистической достоверности при значимых различиях в медианах выживаемости можно объяснить недостаточным числом больных с мутацией в гене IDH1(R132H) в обеих группах.

При оценке прогностической роли влияния уровней экспрессии генов на медиану БПЖ и ОПЖ были получены следующие результаты. На всей выборке больных (31) статистически значимое влияние на первый БРП оказал ген VEGF (p=0,006), и был близок к статистически значимым различиям ген ERCC1 (p=0,059), а на ОПЖ оказали влияние три гена: ERCC1 (p=0,03), MGMT (p=0,029) и VEGF (p=0,002). Другие гены на БПЖ и ОПЖ влияния не оказали. В связи с тем, что в группе НБ-ЦНС значительная часть больных была цензурирована, проследить влияние уровней экспрессии генов на показатели выживаемости не представилось возможным, в отличие от больных с ГНБ-ЦНС. В данной группе, из всех изучаемых генов, было выявлено статистически значимое влияние экспрессии гена VEGF на первый БРП и ОПЖ (p=0,034 и p=0,031 соответственно). Стабильным влиянием на выживаемость, как в общей группе, так и в группе с ГНБ-ЦНС, обладал только ген VEGF, причем медиана ОПЖ больных с ГНБ-ЦНС резко отличалась при значениях ΔCt < -1 и >-1, и составила 44 и 140 недель соответственно (p=0,014) (рис. 2).


Рисунок 2. Общая продолжительность жизни больных с ГНБ-ЦНС в зависимости от уровня экспрессии гена VEGF.

При анализе морфологических критериев оценки неоангиогенеза была установлена связь между пролиферацией сосудов и экспрессией гена VEGF среди всех больных с эмбриональными опухолями ЦНС (р=0,0008, wilcox.test) (рис. 3).



Рисунок 3. Графики зависимости экспресcии гена VEGF от наличия пролиферации сосудов у больных с эмбриональными опухолями ЦНС. Слева – нет пролиферации сосудов, справа – умеренная или выраженная пролиферация сосудов

При разделении пациентов по уровню экспрессии гена VEGF ΔCt <1,8 и >1,8 (высокий+средний vs низкий) наблюдалась связь низкой экспрессии с отсутствием пролиферации сосудов (p=0,0013, fisher.test) и отсутствием пролиферации эндотелия (p=0,01, fisher.test) в опухоли на всем массиве данных, при отсутствии подобной зависимости в группе больных с ГНБ-ЦНС (p=0,09 и p=0,3 cоответственно, fisher.test).

В 28,6% случаев (8/28) по данным МРТ опухоль не накапливала контрастное вещество, или оно было слабым (42,8%, 12/28), и лишь в 28,6% (8/28) накопление контраста было активным (таблица 1). Распределение в обеих группах было примерно одинаковым. Данный феномен был связан с уровнем экспрессии гена VEGF. Низкий уровень экспрессии данного гена соответствовал или отсутствию накопления контрастного вещества опухолью, или его слабому накоплению как среди больных с ГНБ-ЦНС, так и для всех пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС (p=0,04 и p=0,008 соответственно, wilcox.test). При этом связи накопления контрастного вещества опухолью с пролиферацией сосудов и эндотелия выявить не удалось (p=0,13 и p=0,18 cоответственно, fisher.test).

## 3.2 Влияние клинических параметров и проводимого лечения (ЛТ и ХТ) на безрецидивную и общую продолжительность жизни

Одним из факторов, оказавшим влияние на выживаемость, был гистологический диагноз. Безрецидивная и общая выживаемость у пациентов с НБ-ЦНС была выше, чем с ГНБ-ЦНС (р=0,022 и р=0,00045 соответственно)(рис. 4 а, б).


 а б
Рисунок 4. Продолжительность жизни больных с НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС. а – безрецидивная, б – общая

Медиана БПЖ в группах с НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС составила 156 и 46 нед., а медиана ОПЖ – 541 и 82 нед. соответственно.

В обеих группах на медиану БПЖ и ОПЖ со статистической достоверностью оказывала влияние изначальная локализация опухоли с более благоприятным течением заболевания при поражении полушарий головного мозга без вовлечения в процесс медиобазальных структур (рис. 5 а, б).


 а б
Рисунок 5. Безрецидивная продолжительность жизни в зависимости от локализации опухоли; а – у больных с НБ-ЦНС, б – у больных с ГНБ-ЦНС.

Медиана БПЖ у пациентов с НБ-ЦНС при поражении полушарий головного мозга без вовлечения в процесс медиобазальных структур мозга по сравнению с более распространенным процессом составили 220 и 60 недель соответственно (р=0,021), а в группе больных с ГНБ-ЦНС – 76,5 и 23,5 недель соответственно (р=0,004).

Медиана ОПЖ у пациентов с ГНБ-ЦНС при поражении полушарий головного мозга без вовлечения в процесс медиобазальных структур мозга составила 139 нед., по сравнению с распространением опухоли в глубокие отделы – 43,5 недель (р=0,0031). Медиана ОПЖ в группе больных с НБ-ЦНС без поражения базальных отделов пока не достигнута, а в случае распространения на базальные отделы составила 541 нед (р=0,042) (рис. 6 а, б).


а б
Рисунок 6. Общая продолжительность жизни в зависимости от локализации опухоли; а – у больных с НБ-ЦНС, б – у больных с ГНБ-ЦНС.

Было изучено влияние степени циторедукции на БПЖ и ОПЖ. Тотальное удаление опухоли было проведено у 7 пациентов из обеих групп (23%, 7/31), субтотальное – также у 7 (23%, 7/31), частичное – у 11 больных (35%, 11/31) и биопсия – в 6 случаях (19%, 6/31) (таблица1).

При анализе разных видов циторедукции у больных с НБ-ЦНС GIV (тотальное vs субтотальное удаление; тотальное vs частичное; тотальное+субтотальное+частичное vs биопсия) статистически значимых различий в БПЖ получено не было (р=0,16; р=0,21; p=0,46 и p=0,31 соответственно). Однако медиана БПЖ при циторедукции более чем 50% (тотальное+субтотальное+частичное) по сравнению с биопсией оказалась выше и составила 217 против 60 нед. (рис. 7).


Рисунок 7. Безрецидивная продолжительность жизни в зависимости от степени циторедукции у больных с НБ-ЦНС.

Статистические значимые различия для ОПЖ в группе больных с НБ-ЦНС были получены при удалении опухоли более, чем 50% (тотальное+субтотальное+частичное) с медианой ОПЖ 541 нед. (р=0,042) по сравнению с биопсией (рис. 8).


Рисунок 8. Общая продолжительность жизни в зависимости от степени циторедукции у больных с НБ-ЦНС.

Для больных с ГНБ-ЦНС статистически значимые различия в БПЖ были получены при тотальном удалении по сравнению с субтотальным (р=0,014) (рис. 9).


Рисунок 9. Безрецидивная продолжительность жизни в зависимости от степени циторедукции у больных с ГНБ-ЦНС.

Медиана БПЖ при тотальном удалении по сравнению с субтотальным составила 87 нед. vs 40 недель (р=0,014), при частичной циторедукции – 52 недель. С биопсией был только один случай. Влияние тотального удаления опухоли на ОПЖ по сравнению с субтотальным у больных с ГНБ-ЦНС GIV сохранилась (р=0,017) (рис. 10).


Рисунок 10. Общая продолжительность жизни в зависимости от степени циторедукции у больных с ГНБ-ЦНС.

Медиана ОПЖ при тотальном удалении по сравнению с субтотальным составила 178 vs 55 нед. (р=0,017), при частичной циторедукции – 82 недель.

Лучевая терапия/радиохирургия в первой линии проводилась в 97% случаев (30/31) (таблица 1). В основном это была ЛТ (чаще без сопутствующего приема темозоломида) на область ложа уделенной опухоли. Краниоспинальное облучение было выполнено лишь в 13% случаев (4/31). Оценить влияние ЛТ/радиохирургии на показатели выживаемости и сравнить их с медианами БПЖ и ОПЖ без проведения данного метода лечения не представляется возможным, поскольку только один больной (с ГНБ-ЦНС) не получал ЛТ/радиохирургию в первой линии с БПЖ и ОПЖ 16 и 44 нед. соответственно. При сравнении разных методик статистически значимого преимущества какого-либо метода перед другими получено не было ни для БПЖ, ни для ОПЖ в обеих группах (р>0,05). Однако, у больных с НБ-ЦНС GIV медиана БПЖ при проведении ЛТ на область ложа уделенной опухоли (с/без темозоломида) составила 156 нед. по сравнению с краниоспинальным облучением – 60 нед. (р=0,97). В группе пациентов с ГНБ-ЦНС GIV медиана БПЖ оказалась выше при проведении краниоспинального облучения по сравнению с ЛТ на область удаленной опухоли – 69 vs 41 нед., хотя статистически значимых различий получено не было (р=0,94).

 Изучить влияние ЛТ/радиохирургии на ОПЖ удалось только у больных с ГНБ-ЦНС. Медиана ОПЖ при проведении ЛТ на область ложа уделенной опухоли (с/без темозоломида) составила 68,5 нед. по сравнению с ОПЖ при краниоспинальном облучении – 95,5 нед. (р=0,83). Оценить роль ЛТ/ радиохирургии в группе НБ-ЦНС на данном этапе затруднительно, поскольку не достигнут 50% порог выживаемости.

Большинство пациентов обеих групп (22/30, 73%) получали различную ХТ в первой линии (таблица 1). При сравнении эффективности разных схем ХТ, которые получали пациенты с НБ-ЦНС в первой линии терапии, статистически значимого преимущества какой-то из них получено не было (р>0,05). У больных с НБ-ЦНС медиана БПЖ при проведении ХТ темозоломидом от 6 до 15 циклов составила 146 нед., при терапии по схеме цисплатин+этопозид+эндоксан – 60 нед., при терапии по схеме цисплатин/карбоплатин+этопозид – 110 нед., а при терапии по схемам PCV/CV или винкристин+доксорубицин+эндоксан – 156 недель. В группе пациентов с ГНБ-ЦНС статистическая достоверность наблюдалась только при терапии темозоломидом 6 циклов, где медиана БПЖ составила 240 нед. по сравнению с другими химиотерапевтическими режимами – 46,5 нед. (р=0,026) (рис. 11).


Рисунок 11. Безрецидивная продолжительность жизни в зависимости от схемы ХТ у больных с ГНБ-ЦНС.

 Оценить влияние ХТ на ОПЖ удалось только у больных с ГНБ-ЦНС GIV. В этой группе больных сохранилось статистически значимое влияние только ХТ темозоломидом (6 циклов), где медиана ОПЖ пока не достигнута и составляет более 386 нед. по сравнению с иной химиотерапевтической тактикой – 68,5 нед. (р=0,025) (рис. 12).



Рисунок 12. Общая продолжительность жизни в зависимости от схемы ХТ у больных с ГНБ-ЦНС.

 Оценить роль ХТ в группе НБ-ЦНС на данном этапе не представляется возможным, так как не достигнут 50% порог выживаемости.

# Заключение

В исследование был включен 31 пациент с супратенториальными эмбриональными опухолями в возрасте 18 лет и старше с разделением на две группы в зависимости от гистологического диагноза – НБ-ЦНС и ГНБ-ЦНС. Были определены уровни экспрессии генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, С-kit, β-тубулина, а также наличие мутации в генах IDH1и IDH2 и ко-делеции 1p19q.

В исследовании был проведён анализ зависимости показателей продолжительности жизни (общей и безрецидивной) от проведенного лечения, экспрессии вышеуказанных генов, наличия мутации в генах IDH1/2 и ко-делеции 1p19q. В НБ-ЦНС экспрессия большинства генов чаще всего была низкой или средней. Высокий уровень экспрессии наблюдался только в гене βIII-тубулин 54% (7/13), в отличие от ЦНС-ГНБ, в которых преимущественно высокие уровни экспрессии выявлялись сразу в трех генах: PDGFR-α (54%, 7/13), VEGF (54%, 7/13) и βIII-тубулин (85%, 11/13). Статистически значимое влияние на безрецидивный интервал у больных с эмбриональными опухолями ЦНС оказал ген VEGF (p=0,006), и был близок к статистически значимым различиям ген ERCC1 (p=0,059), на общую продолжительность жизни оказали влияние три гена: ERCC1 (p=0,03), MGMT (p=0,029) и VEGF (p=0,002). Другие гены, TP, βIII-тубулин, PDGFR-α, С-kit, на БПЖ и ОПЖ влияния не оказали. Частота встречаемости мутаций в генах IDH1и IDH2 определялась у 17 больных с НБ-ЦНС и ЦНС-ГНБ. В 6 случаях была выявлена мутация в гене IDH1 (R132H), что составило 35% среди всех пациентов. Медианы БПЖ и ОПЖ в группе ГНБ-ЦНС были выше в 1,5–2 раза, если в опухоли была мутация; в группе НБ-ЦНС имеются данные только по БПЖ, которая была вдвое лучше у больных с мутацией в гене IDH1 (156 vs 74 нед.). Отсутствие статистической достоверности при значимых различиях в медианах выживаемости можно объяснить недостаточным числом больных с мутацией в обеих группах.

При анализе немногочисленных публикаций, в которых затрагивалось лечение эмбриональных опухолей ЦНС, был установлен факт, что единая тактика при введения пациентов отсутствует, и назначение терапии оставалось на усмотрение врача. В нашем исследовании у пациентов с ГНБ-ЦНС при проведении в первой линии ХТ темозоломидом (в отличии от назначения иной ХТ) удалось получить статистически достоверные различия (БПЖ – р=0,026, ОПЖ – р=0,025). Оценка роли ХТ в группе пациентов с НБ-ЦНС в данный момент невозможно, так как не достигнут 50% порог выживаемости. Однако медиана БПЖ была выше при терапии темозоломидом от 6 до 15 циклов и при проведении полихимиотерапии по схемам PCV/CV или винкристин+доксорубицин+эндоксан.

В рамках данного исследования больные получали краниоспинальное облучение только в 12,9% (4/31), что можно отнести к низкому показателю, учитывая склонность эмбриональных опухолей ЦНС к метастазированию по ликворопроводящим путям, особенно в группе ЦНС-ГНБ. Более высокие показатели БПЖ и ОПЖ в группе ЦНС-ГНБ, полученные при проведении краниоспинального облучения, представляются крайне важными с учетом указанной особенности ганглионейробластом ЦНС.

Анализируя накопление контрастного вещества на МРТ, было обнаружено, что в 71,4% случаев (20/28) опухоль копит контраст слабо или не копит совсем в отличие от других нейроэпителиальных опухолей с такой же степенью злокачественности (например, первичной глиобластомой). Поскольку сосудистый компонент, пролиферация сосудов и его эндотелия, в данной группе опухолей мог коррелировать с уровнем экспрессии уровня гена VEGF, была проведена его оценка. В результате была выявлена статистически значимая связь между низкой экспрессией гена VEGF и отсутствием пролиферации сосудов в опухоли, а также отсутствием пролиферации эндотелия в общей группе (p=0,0013 и p=0,01 соответственно). Кроме того, низкий уровень экспрессии гена VEGF соответствовал слабому накоплению контрастного вещества по данным МРТ или отсутствию накопления контраста опухолью, как среди больных с ЦНС-ГНБ, так и для всех пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС (p=0,04 и p=0,008 соответственно). Исходя из этого, можно сделать вывод, что слабое накопление контраста или его отсутствие нельзя относить к косвенному признаку доброкачественности новообразования. Согласно результатам нашей работы можно отметить более агрессивное течение заболевания у пациентов с ГНБ-ЦНС по сравнению с НБ-ЦНС. У одной четверти (25%) больных с ГНБ-ЦНС на момент первичной диагностики (МРТ с контрастом) было выявлено многоочаговое поражение головного мозга (4 vs 0) (табл. 1). Обращает на себя внимание и несколько большая частота отсевов по ликворопроводящим путям в группе с ГНБ-ЦНС по сравнению с НБ-ЦНС (14% vs 8%), что свидетельствует о необходимости проведения краниоспинального облучения у больных ганглионейробластомой ЦНС. При сборе семейного онкологического анамнеза у 18 пациентов было обнаружено, что в 72,2% он был отягощен различными онкологическими заболеваниями у кровных родственников; данная зависимость не встречалась при анализе публикаций, посвящённых эмбриональным опухолям ЦНС супратенториальной локализации.

На данном этапе современной нейроонкологии можно проследить тенденцию к персонификации лечения злокачественных новообразований. Опубликованная в 2016 году классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы ознаменовала вступление в новую эпоху, когда в её основу положено не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная аберрация. Возможно, при дальнейшем исследовании эмбриональных опухолей ЦНС супратенториальной локализации будут выявлены молекулярные подтипы и определены соответствующие стандарты лечения, что кардинальным образом может изменить показатели выживаемости в лучшую сторону. Экспериментальная сторона изучения процессов опухолевого развития эмбриональных опухолей с выявлением ключевых генетических поломок может нести не только общетеоретический интерес, но может быть важно и с практической точки зрения.

# Выводы

1. В нейробластоме ЦНС экспрессия генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR-α, VEGF, С-kit чаще всего была низкой или средней, высокий уровень экспрессии наблюдался только в гене βIII-тубулин 54% (7/13); в ганглионейробластоме ЦНС преимущественно высокие уровни экспрессии выявлялись сразу в трех генах: PDGFR-α (54%, 7/13), VEGF (54%, 7/13) и βIII-тубулин (85%, 11/13). Мутация в гене IDH1 (R132H) была выявлена в 35 % (6/17), ко-делеция 1p19q не была выявлена ни в одном случае (0%, 0/12).
2. Статистически значимое влияние на безрецидивный интервал у больных с эмбриональными опухолями ЦНС оказал ген VEGF (p=0,006), и был близок к статистически значимым различиям ген ERCC1 (p=0,059), на общую продолжительность жизни оказали влияние три гена: ERCC1 (p=0,03), MGMT (p=0,029) и VEGF (p=0,002). Присутствие мутации в гене IDH1(R132H) у больных с нейробластомой ЦНС увеличивало безрецидивный интервал на 18,8 месяцев (p=0,47). У пациентов с ганглионейробластомой ЦНС (38%) безрецидивная и общая продолжительность жизни была выше на 11,9 (p=0,91) и 10,8 месяцев (р=0,59) соответственно.
3. Установлена достоверная связь низкой экспрессии гена VEGF с отсутствием пролиферации сосудов и пролиферацией эндотелия у больных с эмбриональными опухолями ЦНС (p=0,0013 и p=0,01 cоответственно), а также отсутствием накопления контрастного вещества опухолью, или его слабому накоплению по данным МРТ (р=0,008).
4. Достоверное влияние на безрецидивную и общую продолжительность жизни у больных с эмбриональными опухолями ЦНС оказывали такие параметры, как гистологический тип опухоли (БПЖ – р=0,022, ОПЖ – р=0,00045), локализация опухоли и объем поражения (НБ-ЦНС, БПЖ – р=0,021, ОПЖ – р=0,042; ГНБ-ЦНС, БПЖ – р=0,004, ОПЖ – р=0,0031), степень циторедукции (НБ-ЦНС, БПЖ – р=0,31, ОПЖ – р=0,042; ГНБ-ЦНС, БПЖ – р=0,0014, ОПЖ – р=0,0017), проведение в 1-й линии ХТ темозоломидом(6 циклов) для пациентов с ГНБ-ЦНС (БПЖ – р=0,026, ОПЖ – р=0,025).

**Список литературы**

1. Louis D. N., Wiestler O. D., Cavenee W. K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). - Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. - 408 с.
2. Hart M.N., Earle K.M. Primitive neuroectodermal tumours of the brain in children. // Cancer. - 1987. - №32. - С. 890–897. doi: 10.1002/1097-0142(197310)32:4<890::AID-CNCR2820320421>3.0.CO;2-O.
3. Kim D.G., Lee D.Y., Paek S.H., Chi J.G., Choe G., Jung H.W. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in adults // J Neuro Oncol. - 2002. - №60. - С. 43–52., doi: 10.1023/a:1020207902659.
4. Ohba S., Yoshida K., Hirose Y., Ikeda E., Kawase T. A supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult: a case report and review of the literature // J Neuro Oncol. - 2008. - №86. - С. 217–224.
5. Papadopoulos E.K., Fountas K.N., Brotis A.G., Paterakis K.N. A supratentorial primitive neuroectodermal tumor presenting with intracranial hemorrhage in a 42-year-old man: a case report and review of the literature // Journal of Medical Case Reports. - 2013 . - №7:86., doi: 10.1186/1752-1947-7-86.
6. Espino Barros Palau A., Khan K., Morgan M.L., Powell S.Z., Lee A.G. Suprasellar Primitive Neuroectodermal Tumor in an Adult. // J Neuroophthalmol. - 2016 . - №36. - С. 299-303., doi: 10.1097/WNO.0000000000000312.
7. Behdad A., Perry A. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors: a clinicopathologic and genetic study of 33 cases // Brain Pathol.. - 2010. - №20. - С. 441–450., doi: 10.1111/j.1750-3639.2009.00314.x.
8. Pfister S.M., Korshunov A., Kool M., Hasselblatt M., Eberhart C., Taylor M.D. Molecular diagnostics of CNS embryonal tumors // Acta Neuropathol. - 2010. - №120(5). - С. 553‐566., doi:10.1007/s00401-010-0751-5.
9. Lawandy S., Hariri, O.R., Miulli D.E., Amin J., Minasian T., Gupta R.K., Siddiqi J. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult: a case report and review of the literature // Journal of medical case reports. - 2012. - №6: 361., doi: 10.1186/1752-1947-6-361.
10. Danielsson A., Nemes S., Tisell M., Lannering B., Nordborg C., Sabel M., Caren H. MethPed: a DNA methylation classifier tool for the identification of pediatric brain tumor subtypes // Clin Epigenetics. - 2015. - №7:62., doi: 10.1186/s13148-015-0103-3.
11. Picard D., Miller S., Hawkins C.E., Bouffet E., Rogers H.A., Chan T.S., Kim S.K., Ra Y.S., Fangusaro J., Korshunov A. et al. Markers of survival and metastatic potential in childhood CNS primitive neuro-ectodermal brain tumours: an integrative genomic analysis // Lancet Oncol. - 2012. - №13. - С. 838–848., doi: 10.1016/S1470-2045(12)70257-7.
12. Schwalbe E.C., Hayden J.T., Rogers H.A., Miller S., Lindsey J.C., Hill R.M., Nicholson S.L., Kilday J.P., Adamowicz-Brice M., Storer L., Jacques T.S., Robson K., Lowe J., Williamson D., Grundy R.G., Bailey S., Clifford S.C. 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 // Acta Neuropathol. - 2013. - №126(6). - С. 943–946., doi: 10.1007/s00401-013-1206-6
13. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H. et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs // Cell. - 2016. - №164(5). - С. 1060-1072., doi: 10.1016/j.cell.2016.01.015.
14. Korshunov A., Capper D., Reuss D. et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity // Acta Neuropathol. - 2016. - №131. - С. 137–146., doi: 10.1007/s00401-015-1493-1.
15. Hayden J.T., Frühwald M.C., Hasselblatt M., Ellison D.W., Bailey S., Clifford S.C. Frequent IDH1 mutations in supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNET) of adults but not children // Cell Cycle. - 2009. - №8(11). - С. 1806-1807., doi: 10.4161/cc.8.11.8594
16. Balss J., Meyer J., Mueller W. et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors // Acta Neuropathol. - 2008. - №116. - С. 597–602., doi: 10.1007/s00401-008-0455-2
17. Herrlinger U., Steinbrecher A., Rieger J., Hau P., Kortmann R.D., Meyermann R., et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse // J Neurol . - 2005. - №252. - С. 291-299., doi: 10.1007/s00415-005-0560-2.
18. Gaffney C.C., Sloane J.P., Bradley N.J., Bloom H.J.G. Primitive neuroectodermal tumors of the cerebrum: pathology and treatment // J Neuro Oncol. - 1985. - №3. - С. 23–33.
19. Kouyialis A.T., Boviatsis E.I., Karampelas I.K., Korfias S., Korkolopoulou P., Sakas D.E. Primitive supratentorial neuroectodermal tumor in an adult. // J Clin Neurosci. - 2005. - №12. - С. 492–495., doi: 10.1016/j.jocn.2004.07.014.
20. Packer R.J., Sutton L.N., Elterman R., Lange G., Goldwein J., Nicholson H.S., Mulne L., Boyett J, D'Angio G., Wechsler-Jentzsch K., Reaman G., Cohen B.H., Bruce D.A., Rorke L.B, Molloy P., Ryan J., LaFond D., Evans A.E., Schut L. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and displatin, CCNU and vincristine chemotherapy // J Neurosurg. - 1994. - №81. - С. 690–698.
21. Biswas S., Burke A., Cherian S., Williams D., Nicholson J., Horan G., Jefferies S., Williams M., Earl H.M., Burnet N.G., Hatcher H. Non-pineal supratentorial primitive neuro- ectodermal tumors (sPNET) in teenagers and young adults: time to reconsider cisplatin based chemotherapy after cranio-spinal irradiation? // Pediatr Blood Cancer. - 2009. - №52. - С. 796–803., doi: 10.1002/pbc.21899.
22. Krampulz T., Hans V.H., Oppel F., Dietrich U., Puchner M.J.A. Long-term relapse-free survival with supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult: a case report // J Neurooncol. - 2006. - №77. - С. 291-294., doi: 10.1186/1752-1947-6-361.
23. Yang H.J., Nam D.H., Wang K.C., Kim Y.M., Chi J.G., Cho B.K. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in children: clinical features, treatment outcome and prognostic factors // Childs Nerv Syst . - 1999. - №15(8). - С. 377-383.
24. Reddy A.T., Janss A.J., Phillips P.C., Weiss H.L., Packer R.J. Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy // Cancer. - 2000. - №88(9). - С. 2189-2193., doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000501)88:9<2189::aid-cncr27>3.0.co;2-g
25. Dirks P.B., Harris L., Hoffman H.J., Humphreys R.P., Drake J.M., Rutka J.T. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children // J Neurooncol. - 1996. - №29(1). - С. 75–84.
26. Cohen B.H., Zeltzer P.M., Boyett J.M., Geyer J.R., Allen J.C., Finlay J.L. et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Childrens Cancer Group randomized trial // J Clin Oncol. - 1995. - №13(7). - С. 1687–1696.
27. McBride S.M., Daganzo S.M., Banerjee A., Gupta N., Lamborn K.R., Prados M.D. et al. Radiation is an important component of multimodality therapy for pediatric non-pineal supratentorial primitive neuroectodermal tumors // International journal of radiation oncology, biology, physics. - 2008. - №72(5). - С. 1319–1323., doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.033.
28. Timmermann B., Kortmann R.D., Kuhl J., Rutkowski S., Meisner C., Pietsch T. et al. Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 trials // J Clin Oncol. - 2006. - №24(10). - С. 1554–1560., doi: 10.1200/JCO.2005.04.8074.
29. Gandhi R., Babu R., Cummings T.J., Adamson C. Adult primitive neuroectodermal tumors: the prognostic value of supratentorial location // J Neurooncol. - 2013. - №114(1). - С. 141–148., doi: 10.1007/s11060-013-1163-x.
30. Louis D.N., Hochberg F.H. Cerebral primitive neuroectodermal tumor in an adult, with spinal cord metastasis after 18- year dormancy // J Neurooncol. - 1990. - №9(1). - С. 77-80.