



А.С. Нечаева^{1,2}, М.В. Мацко^{3,4,5}, А.Ю. Улитин¹, А.А. Зрелов¹

Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов

¹РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о)», Санкт-Петербург

⁴СПбГУ, Санкт-Петербург

⁵ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург

Нейробластомы и ганглионейробластомы центральной нервной системы (ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ) являются первичными редкими и мало изученными злокачественными опухолями у взрослых пациентов. Ввиду сложности гистологической верификации диагноза на настоящий момент отсутствуют обширные эпидемиологические данные, а протоколы адъювантной терапии носят эмпирический характер со значительной вариабельностью клинического исхода.

В статье на основе анализа медицинской литературы и собственных клинических наблюдений рассмотрены проблемы диагностики и лечения ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у взрослых пациентов. Описаны эпидемиологические, клинические, морфологические и молекулярно-генетические характеристики, а также существующие на настоящий момент подходы к адъювантной терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у пациентов старше 18 лет. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, РИНЦ. Использовано 36 источников, 44,5 % из них опубликованы за последние 5 лет.

Ключевые слова: нейробластома; ганглионейробластома; эмбриональные опухоли ЦНС

Для цитирования: Нечаева А.С., Мацко М.В., Улитин А.Ю., Зрелов А.А. Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов. Вопросы онкологии. 2023;69(2):210-218. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-210-218

Введение

Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы (ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ) как в детской, так и во взрослой популяции относятся к редким и мало изученным эмбриональным опухолям ЦНС [1]. В 1976 г.

В. Horten и L. Rubinstein предоставили самое крупное на тот момент представление 35 случаев ЦНС-НБ у пациентов в возрасте от 2 месяцев до 60 лет с описанием морфологической картины ЦНС-НБ, клинических признаков и результатов хирургического лечения [2]. На основе разного соотношения между стромой опухоли и клетками с ганглиоцитарной дифференцировкой авторами выделено 3 варианта ЦНС-НБ: классический, десмопластический и переходный. Позже, в 1984 г. J. Bennett и L. Rubinstein расширили свою работу, описав дополнительно еще 35 случаев ЦНС-НБ, таким образом общий объем выборки пациентов составил 70 пациентов. Авторы оценивали исходы заболевания с учетом возраста, гистологических подтипов и методов лечения. По данным этого исследования, общая трехлетняя выживаемость составила 60 %, а пятилетняя — 30 %. И только 9 пациентов из 70 были старше 18 лет [3]. Также необходимо учитывать, что в 80-е годы прошлого столетия было ограниченное использование иммуногистохимического исследования при верификации гистологических диагнозов. Только несколько гистологических образцов в вышеперечисленных исследованиях были окрашены с помощью антитела к глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), где позитивная окраска указывает лишь принадлежность к нейроэпителиальным опухолям. Вероятно, что в некоторых случаях к категории ЦНС-НБ могли быть отнесены опухоли с похожей морфологической картиной, такие как: медуллобластома и эпендимома.

В классификации опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ классифицировались как эмбриональные опухоли с низкодифференцированными нейроэпителиальными клетками с кодом МКБ 0 9500/3 и 9490/3 соответственно [4]. Первые четыре цифры кода МКБ 0 обозначают конкретный гистологический термин, а пятая цифра 3 указывает на злокачественный харак-

тер опухоли. Таксономия данной группы опухолей претерпела значительные изменения в последней 5-й редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Так, в основном оглавлении оставлены только ЦНС-НБ, которые теперь стали называться ЦНС-НБ с активацией гена FOXR2, а ЦНС-ГНБ упоминаются лишь в текстовой части классификации в разделе ЦНС-НБ. В целом же, 5-ое издание следует рекомендациям, принятым на конференции с-IMPACT-Utrecht, уменьшить число нозологических единиц для упрощения номенклатуры опухолей ЦНС [5].

Помимо особенностей в верификации гистологического диагноза для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, у взрослых пациентов отсутствуют общепринятые лечебные протоколы и стандарты. В сентябре 2021 г. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) опубликованы клинические рекомендации по лечению опухолей ЦНС (Guidelines Version 1.2022, Central Nervous System Cancers), однако рекомендации по терапии пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ не представлены [6]. В конце 2022 г. Российским обществом клинических онкологов (RUSSCO) планируется издание новых практических рекомендаций по лечению опухолей ЦНС. В рекомендации планируется включение раздела, посвященного адьювантной терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Основной целью настоящей работы является представление имеющейся в современных медицинских базах данных информации об эпидемиологии, клинике, нейровизуализационной картине, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностях ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, а также о существующих подходах к лечению и исходах заболевания.

Эпидемиология и особенности классификации ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ

Согласно данным регистра CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), с 2013 по 2017 гг. доля эмбриональных опухолей ЦНС, вне зависимости от возраста, среди всех злокачественных опухолей ЦНС составила 2,9 %. Пик заболеваемости приходился на возраст до 4 лет. Заболеваемость ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у пациентов старше 15 лет составила 0,03 случая на 100 000 населения [7]. В единственном исследовании, посвященном непосредственно эпидемиологии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, авторы X. Lu и соавт. (2020) показали, что, согласно регистру SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), заболеваемость ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ в 2013 г. составила 0,12 случая на 1 млн. человек [8]. Среди 280 пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ 62,8 % было в возрастной группе от 0 до 9 лет, а старше 20 лет было только 25,7 % пациентов.

Однако истинные цифры заболеваемости ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у взрослых пациентов могут быть гораздо выше.

Сложности с учётом эпидемиологических данных связаны прежде всего с особенностями номенклатуры в предыдущих классификациях опухолей ЦНС и несовершенством методов диагностики в предшествующие десятилетия. Так, до пересмотра в 2016 г. классификации опухолей ЦНС ВОЗ существовала такая нозология как супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), к которым относились и ЦНС-НБ, и ЦНС-ГНБ [4, 9]. Однако начиная с 2012 г., в ряде работ выявлены определенные молекулярно-генетические характеристики в эмбриональных опухолях ЦНС, такие как: повреждение гена C19MC (эмбриональные опухоли с многослойными розетками), инактивация гена SMARCB1 (INI1) (атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли), гиперэкспрессия гена FOXR2 (нейробластома ЦНС) [10–13]. Это позволило упразднить «ПНЭО» как термин, обобщающий эмбриональные опухоли ЦНС супратенториальной локализации, при этом хотелось бы отметить, что «нейроэктодермальными» они быть не перестали [4]. Как упоминалось ранее, в новой классификации опухолей ЦНС 2021 г. ЦНС-ГНБ не были выделены как отдельный гистологический тип. При этом за 5 лет, прошедших между двумя публикациями классификаций опухолей ЦНС ВОЗ, не было опубликовано новых литературных данных, которые бы доказывали однородность молекулярно-генетических характеристик и, что важнее, клинического прогноза для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ. Кроме того, в исследовании X. Lu и соавт. (2020) продемонстрированы достоверные различия в выживаемости пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ ($p < 0,05$) [8].

Поэтому удаление ЦНС-ГНБ, как отдельной нозологической единицы из последней редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ, считаем поспешной.

Клинические и нейровизуализационные особенности ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ

В клинической картине ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ отсутствуют специфические симптомы, способные выделить их среди остальных внутримозговых опухолей. Как и другие интракраниальные объемные новообразования они проявляются очаговой и общемозговой неврологической симптоматикой в зависимости от локализации и объема. Для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, как и для других эмбриональных опухолей ЦНС, характерно метастазирование по ликворным путям, что может приводить к симптомам поражения

Таблица 1. Клинические наблюдения ЦНС-ГНБ и ЦНС-НБ у взрослых пациентов, описанные в литературе

N	Авторы	Возраст	Пол	Диагноз	Локализация	Мтс	ОР	ЛТ	ХТ	БРВ/ОВ
1	T. Hosaka 1982 [35]	19	ж	ЦНС-ГНБ	лобная доля	нет	частичная	40Гр локальная	-	БРВ >39м
2	M. Tanaka 1999 [36]	57	м	ЦНС-ГНБ	пинеальная область	нет	тотальная	50Гр локальная	-	БРВ >15м
3	Y. Nakazato 2004 [33]	32	м	ЦНС-ГНБ	височная доля	нет	тотальная	*	*	*
4	H. Nishihara 2008 [17]	32	ж	ЦНС-ГНБ	теменная доля	нет	тотальная	+	-	БРВ >14м
5	G. Sabatino 2009 [34]	60	ж	ЦНС-ГНБ	затылочная доля	нет	тотальная	60Гр локальная	ТМЗ	БРВ >18м
6	H. Schipper 2012 [18]	28	м	ЦНС-ГНБ	лобная доля	нет	тотальная	60Гр локальная	ТМЗ	БРВ >14м
7		42	ж	ЦНС-ГНБ	лобная доля	нет	частичная	60Гр локальная	ТМЗ	БРВ >12м
8	M. Akin 2014 [15]	34	м	ЦНС-ГНБ	боковой желудочек	нет	частичная	54Гр локальная	-	БРВ >3 м ОВ>12м
9	P. Yao 2017 [32]	16	м	ЦНС-ГНБ	гиппокамп	нет	тотальная	60Гр локальная	ТЗМ	БРВ >60м
10	M.B. Мацко и соавт. 2021 [19]	33	м	ЦНС-НБ	височная доля	нет	1)субтотальная 2)субтотальная	60Гр локальная	1 линия - цисплатин + этопозид 6 циклов 2 линия- карбоплатин + темозоло- мид	1 БРВ 51 2БРВ >44 мес. ОВ 105 мес.
11	M.B. Мацко и соавт. 2021 [19]	52	м	ЦНС-НБ	мозолистое тело с двусторонним распространением	нет	биопсия	60Гр локальная	цисплатин + этопозид 6 циклов	БРВ 25 мес. ОВ >26 мес.
12	M.B. Мацко и соавт. 2021 [19]	37	м	ЦНС-ГНБ	теменная доля	нет	частичная	60Гр локальная	1 линия - ТМЗ 6 циклов	БРВ – 87 мес. ОВ>93 мес.

Примечания. м — мужчина; ж — женщина; МТС — наличие экстракраниальных метастазов; ОР — объем резекции; ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия; ТЗМ — темозоломид; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; * — данные отсутствуют, + терапия проводилась, - терапия не проводилась

спинного мозга. Так, среди 35 пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, описанных в исследовании В. Horten и L. Rubinstein в 1976 г., метастазы в спинной мозг отмечались в 40 % случаев [2]. Однако в более поздних клинических наблюдениях наличие экстракраниальных метастазов не описано (табл. 1).

Согласно нейровизуализационным данным ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ представлены супратенториальными внутримозговыми опухолями, распространяющимися в белом веществе [2, 14], с редким вовлечением базальных ганглиев и боковых желудочков [15]. В своей структуре опухоли могут содержать кисты, некрозы, кровоизлияния [16], редко — участки кальцификации [17]. Несмотря на то, что ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ относятся к злокачественным опухолям (grade 4), для них характерен слабый или умеренный перифокальный отёк [14, 17], а также чаще слабое накопление контрастного вещества или вообще его отсутствие [15, 17–19]. Ниже мы приводим данные МРТ двух взрослых пациентов. На рис. 1 представлена МРТ головного мозга с контрастным усилением пациента 33 лет с ЦНС-НБ. В данном случае опухоль не накапливает контрастный препарат, имитируя диффузную доброкачественную глиальную опухоль. На рис. 2 представлена МРТ головного мозга с контраст-

ным усилением пациентки 60 лет с ЦНС-НБ. В этом случае опухоль имеет нейровизуализационные признаки схожие с глиобластомой. Стоит отметить, что в эмбриональных опухолях может иметь место многоочаговое поражение.

Для оценки эффективности терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ А. Ren и соавт. (2014) при проведении МР-диагностики особое внимание предлагают уделять режиму диффузионно-взвешенного изображения (DWI). В данных опухолях отмечается низкий коэффициент диффузии по сравнению с окружающим мозговым веществом, что объясняется большей плотностью клеток и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. В результате проведения адьювантной терапии происходит потеря целостности клеточных мембран, увеличение внеклеточного пространства и, следовательно, увеличение диффузии воды. Как показано в клиническом наблюдении, описанном А. Ren и соавт. (2014), на протяжении курса химиотерапии размеры опухоли (ЦНС-НБ) оставались стабильными, однако измеряемый коэффициент диффузии увеличивался, что подтверждало снижение плотности клеточного состава опухоли [20].

Слабое накопление контраста и умеренный перифокальный отек способны дать ложное представление о «доброкачественном» характере

новообразования, при этом присутствие в опухоли некрозов или кровоизлияний может говорить об обратном. Поскольку патогномоничных нейровизуализационных признаков ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ не имеют, их следует дифференцировать и с диффузными астроцитомами grade 2, и глиобластомой, супратенториальной эпендимомой и другими нейроэпителиальными новообразованиями разных степеней злокачественности.

Морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ

Первичные ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ входят в группу мелко-кругло-голубоклеточных эмбриональных опухолей ЦНС. Они состоят из нейроэпителиальных клеток с низкой степенью структурной дифференцировки (нейробласты), высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и высокой пролиферативной активностью [1]. Если в структуре опухоли дополнительно обнаруживаются крупные дифференцированные (ганглионарные) клетки, то опухоль обозначается как ЦНС-ГНБ [2, 4, 21]. Особенности гистархитектоники является наличие псевдорозеток Хомера-Райта, (структуры нейрональной дифференцировки) [11, 13, 22]. На основе собственных клинических наблюдений на рис. 3 представлена гистологическая картина ЦНС-НБ у пациента 33 лет и ЦНС-ГНБ у пациента 37 лет.

По данным иммуногистохимического анализа (ИГХ), в ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ обнаруживается положительное окрашивание антителами на нейрональные маркеры — такие как синапто-

физин (Syn), ядерный белок нервных клеток (NeuN), нейрон-специфический белок цитоскелета MAP2 [21], нейронспецифическая энолаза (NSE), нейрофиламенты (NF) [22]. Часто отмечается выраженная экспрессия маркера олигодендроцитарной дифференциации OLIG2 [11, 21]. Но несмотря на экспрессию OLIG2, характерная морфологическая картина мелко-кругло-голубоклеточной опухоли и отсутствие ко-делеции 1p19q позволяют отличить ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ от олигодендроглиом.

Недавно по данным исследования А. Korshunov и соавт. (2021), были обнаружены иммуногистохимические маркеры, высокоспецифичные для ЦНС-НБ. Позитивное окрашивание на SOX10 обладает 100 % чувствительностью и 98 % специфичностью для ЦНС-НБ, а позитивное окрашивание на ANKRD55 обладает 97 % чувствительностью и 95 % специфичностью [23]. Таким образом, иммуногистохимическое определение комбинированной экспрессии SOX10 и ANKRD55 может быть использовано для дифференциальной диагностики ЦНС-НБ с другими мелко-кругло-голубоклеточными опухолями.

Для эмбриональных опухолей, в отличие от глиом, менее характерно позитивное окрашивание антителом к GFAP, окраска которым носит скорее фокальный характер, подчеркивая таким образом дивергентность дифференцировки эмбриональных опухолей в нескольких направлениях. Однако Т. Futura и соавт. (2020) описали обнаружение в структуре ЦНС-НБ рассеянных GFAP-положительных клеток, авторы называют их реактивными астроцитами, длинные отростки которых концентрируются вокруг сосудов [24].

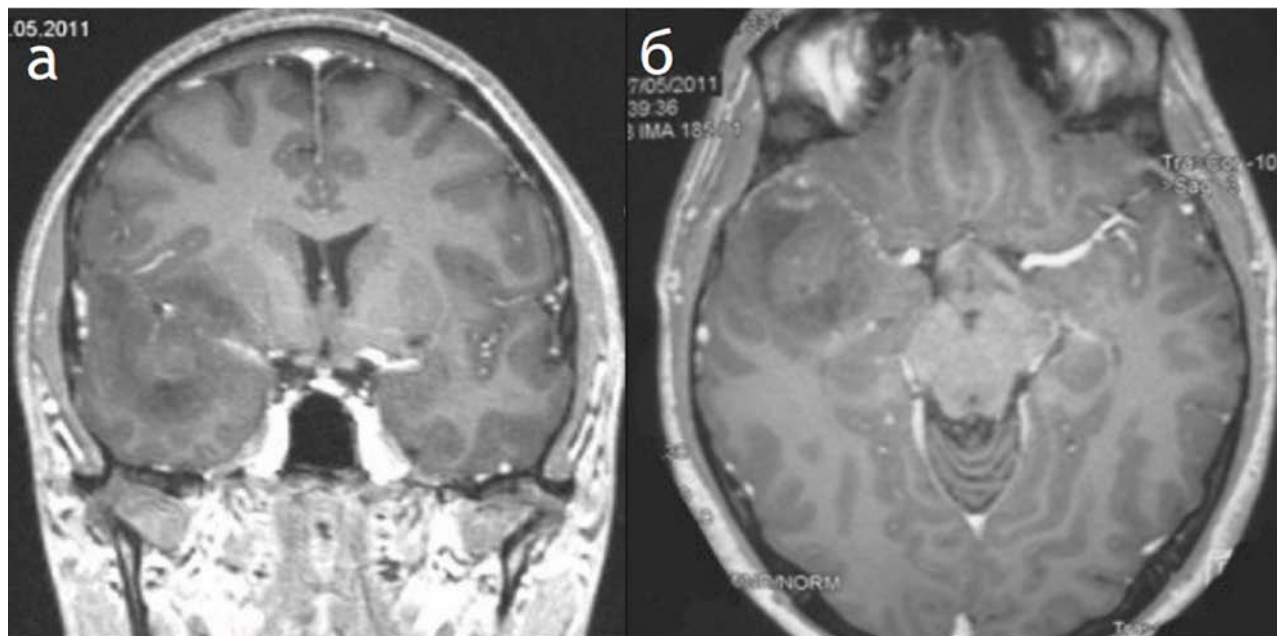


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента 33 лет с ЦНС-НБ. Режим Т1 с контрастным усилением в коронарной (а) и аксиальной (б) плоскостях. Нейробластома медиальных отделов правой височной доли. Диффузный рост новообразования, слабо накапливающее контрастное вещество, заставляет проводить дифференциальную диагностику с высокодифференцированной астроцитарной опухолью

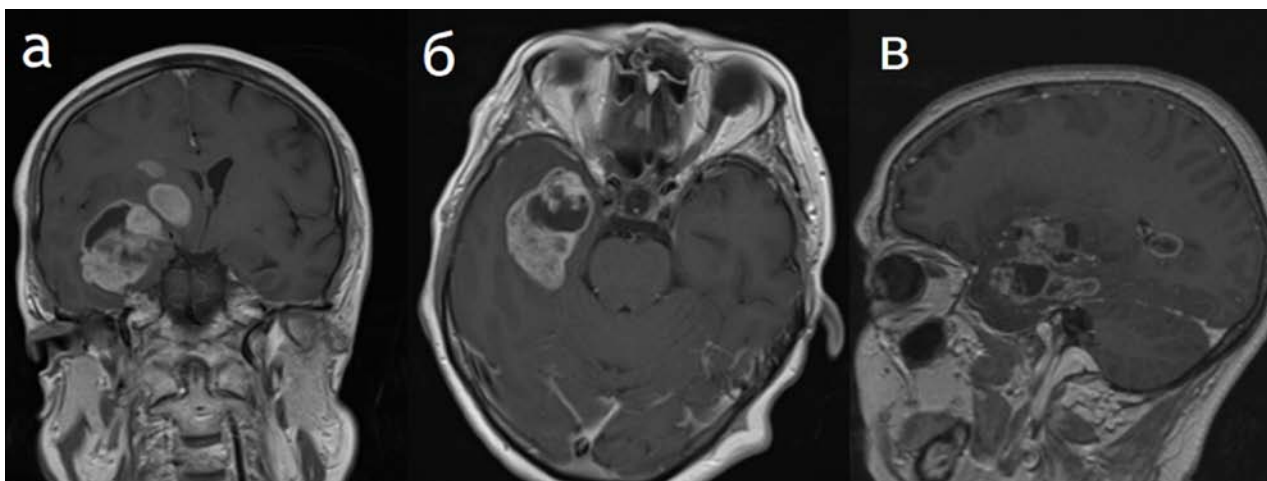


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки 60 лет с ЦНС-НБ. Режим T1 с контрастным усилением в коронарной (а), аксиальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях. Многоочаговая нейробластома медиальных отделов правой височной доли. Нейровизуализационные характеристики опухоли не отличаются от таковых при злокачественной астроцитоме

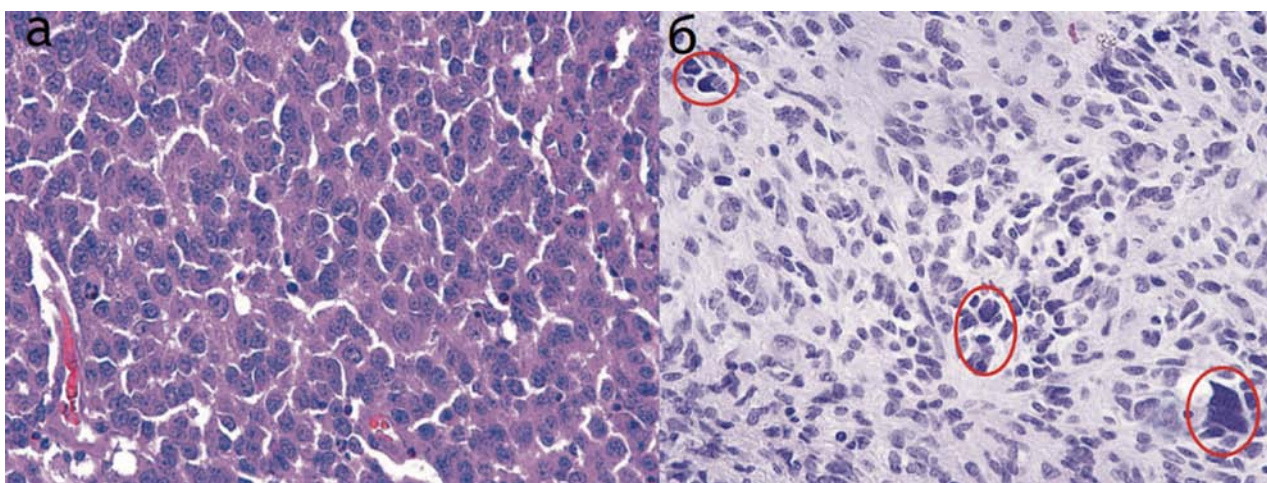


Рис. 3. Гистологическая картина: а — ЦНС-НБ, мелко-кругло-голубоклеточная опухоль, окраска гематоксилином и эозином $\times 200$; б — ЦНС-ГНБ, мелко-кругло-голубоклеточная опухоль с крупными ганглионарными клетками (скопления клеток обведены), окраска гематоксилином и эозином Ув. 200

Для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ характерен высокий индекс пролиферативной активности Ki-67, как у большинства эмбриональных опухолей, который может достигать 80–90 % [19, 21]. Для сравнения, в глиобластоме индекс Ki-67 не превышает 20–30 % и редко составляет 50 % и более [25]. Поэтому нейроэпителиальные опухоли с повышенным индексом Ki-67 (более 50 %) необходимо всегда дифференцировать с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

В литературе встречается всего несколько работ, освещающих особенности молекулярно-генетического профиля ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ. Однако большинство этих исследований основано на изучении опухолей у детей и пациентов молодого возраста (от 3 до 22 лет). Наиболее значимой среди них является работа D. Sturm и соавт. (2016), в которой продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС. На основе изучения профиля метилирования ДНК у 30 опухолей с ранее установленным диагнозом ПНЭО

ЦНС авторы определили гиперэкспрессию гена FOXR2 как диагностический критерий ЦНС-НБ, что впоследствии легло в основу новой классификации 2021 г. [12]. В настоящий момент определение гиперэкспрессии гена FOXR2 является обязательным для установления диагноза ЦНС-НБ. Но следует учитывать, что одна гиперэкспрессия гена FOXR2 не является строго патогномоничной для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, так как может обнаруживаться и в медуллобластомах [26].

Проблеме верификации опухолей посвящено исследование E. Hwang и соавт. (2018), показавшее, что при определении профиля метилирования ДНК архивного гистологического материала от 85 пациентов (от 3 до 22 лет) с ранее установленным диагнозом эмбриональной опухоли ЦНС у 18 пациентов произошла смена диагноза на глиальные опухоли высокой степени злокачественности [27]. Более того, у пациентов с подтвержденными эмбриональными опухолями ЦНС прогноз оказался значительно лучше.

Поэтому проведение молекулярного профилирования должно стать стандартом для адекватной постановки диагноза и дальнейшего корректного подбора адьювантной терапии.

На сегодняшний день для нейроэпителиальных опухолей ЦНС выявлены прогностические и предиктивные молекулярно-генетические маркеры [28]. В первую очередь это относится к наличию мутаций в генах IDH1/2 и уровню экспрессии экспрессия мРНК гена MGMT соответственно. Однако исследований, посвященных изучению молекулярно-генетического профиля ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у взрослых пациентов, крайне мало. Опубликованы либо отдельные клинические наблюдения [19, 24], либо небольшие исследования, в которых не учитывалась молекулярная гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС [22]. Так, А. Korshunov и соавт. (2016) изучали частоту встречаемости метилирования промотора гена MGMT и других генетических альтераций в образцах опухолевой ткани глиобластомы с мутацией H3F3A G34 (59 пациентов в возрасте от 9 до 51 года) и ПНЭО с мутацией H3F3A G34 (22 пациента в возрасте от 12 до 39 лет). В группе пациентов с диагнозом ПНЭО с мутацией H3F3A G34 метилирование промотора гена MGMT встречалось с высокой частотой — 67 % [29]. Данный вывод может обосновывать назначение темозоломида в качестве адьювантного лечения пациентам с эмбриональными опухолями ЦНС. Однако требуется дополнительное изучение частоты метилирования промотора гена MGMT в группе пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Существующие подходы к терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ супратенториальной локализации у пациентов старше 18 лет

Опубликованных работ о методах лечения, объемах хирургического вмешательства, адьювантной химиолучевой терапии и отдаленных результатах лечения взрослых пациентов с такой патологией крайне мало, чаще они представлены клиническими наблюдениями (табл. 1).

Как было сказано выше, пока не существует общепринятых протоколов лечения этой категории пациентов. Однако максимальная хирургическая резекция опухоли рассматривается для всех нейроэпителиальных опухолей при доступной локализации [30]. Так как ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ относятся к 4 степени злокачественности, всем пациентам после хирургического лечения необходимо проведение адьювантной терапии. Чаще используются препараты: темозоломид, цисплатин/карбоплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид как в монотерапии, так и в различных комбинациях. При наличии

краниоспинальных метастазов необходимо проведение краниоспинального облучения с последующей ПХТ на основе цисплатина, этопозидом [31].

Требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетического профиля данных типов опухолей для поиска предиктивных маркеров. В ряде клинических наблюдений можно встретить подходы к лечению ЦНС-НБ аналогичные таковым при глиобластоме с применением темозоломида [18, 32–34]. Однако статус метилирования промотора гена MGMT, как основного предиктора эффективности терапии темозоломидом, в этих наблюдениях не определялся. В большинстве клинических случаев, описанных в литературе, химиотерапия либо совсем не проводилась, либо информация о ее проведении отсутствовала [15, 17, 33, 35, 36].

Роль лучевой терапии при лечении ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ изучена недостаточно. Остается открытым вопрос о показаниях к краниоспинальному облучению для взрослых пациентов, в особенности без метастатических отсеков по ликворопроводящим путям. J. Bennett и соавт. (1984) предложили профилактическое краниоспинальное облучение для всех пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ в связи с высокой склонностью к метастазированию по ликворным путям [3]. Побочные эффекты лучевой терапии, такие как снижение когнитивных функций и постлучевая миелопатия, ограничивают применение краниоспинального облучения без дифференцированного подхода к пациентам. Для решения вопроса о проведении краниоспинального облучения необходимо изучение факторов риска формирования краниоспинальных метастазов у взрослых пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Прогноз для пациентов с данной патологией остаётся не до конца понятным. Согласно данным литературы (табл. 1), безрецидивная и общая продолжительности жизни разнятся. По данным единственного популяционного исследования X. Lu и соавт. (2020), продолжительность жизни пациентов варьировалась от 1 года до 10 лет, несмотря на злокачественный характер опухоли. В данное исследование было включено 280 пациентов с НБ (84,3 % пациентов) и ГНБ (15,7% пациентов) ЦНС. Из них 74,3% пациентов были в возрасте до 19 лет и 25,7 % пациентов старше 19 лет. У 53,6 % (n = 150) пациентов опухоль локализовалась в головном мозге, а у оставшихся 46,4 % было поражение только спинного мозга. В данной работе выявлены клинические факторы, влияющие на прогноз заболевания. Молодой возраст и проведение хирургического лечения оказывали благоприятное влияние на продолжительность жизни пациентов.

Негативным прогностическим фактором являлось наличие краниоспинальных метастазов. Пол, раса, локализация опухоли, проведение лучевой терапии (в том числе и краниоспинального облучения) не оказали влияния на продолжительность жизни [8]. Стоит отметить, что в данном исследовании доказано также позитивное прогностическое влияние наличия ганглиоцитарного компонента в опухоли (диагноз ЦНС-ГНБ). Конкретные цифры продолжительности жизни в группах в зависимости от гистологического типа опухоли не указываются. Принимая во внимание, что факторы прогноза рассчитывались для общей группы пациентов (большинство из них имели возраст менее 19 лет), достоверно оценить влияние клиничко-морфологических факторов на прогноз для пациентов старше 19 лет не представляется возможным. И в этом исследовании, и в большинстве вышеперечисленных не приводилась молекулярно-генетическая характеристика ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, и её влияние на прогноз. А также не оценивалось влияние разных схем химиотерапевтического лечения на продолжительность жизни взрослых пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Заключение

В статье на основе анализа медицинской литературы и собственных клинических наблюдений рассмотрены эпидемиологические, клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у пациентов старше 18 лет. Из-за сложностей, которые сопряжены с постановкой гистологического диагноза, а также редкостью патологии среди взрослого населения, нельзя достоверно судить о заболеваемости, прогнозе и оптимальной тактике лечения данной категории больных. Протоколы лечения на данный момент отсутствуют. Адьювантная терапия носит эмпирический характер, и проводится клиническим онкологом, основываясь на личном опыте. Однако определение иммуногистохимических (позитивное окрашивание на SOX10 и ANKRD55) и молекулярно-генетических маркеров (гиперэкспрессия гена FOXR2) способствуют более качественной дифференциальной диагностике между ЦНС-НБ/ЦНС-ГНБ, глиобластомой, супратенториальной эпендимомой и другими мелко-кругло-голубоклеточными опухолями ЦНС. Последующие исследования молекулярно-генетических особенностей и клинических исходов позволят сформировать адекватные подходы к терапии пациентов с такими редкими типами опухолей. Кроме того, необходимо сравнительное изучение клинических исходов обеих групп больных с ЦНС-НБ

и ЦНС-ГНБ для персонализированного подбора протоколов химиотерапии и формирования показаний к проведению краниоспинального облучения.

Вклад авторов

Мацко М.В., Улитин А.Ю. — концепция работы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Нечаева А.С. — концепция работы, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста;

Зрелов А.А. — сбор и обработка материалов, редактирование текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi:10.1093/neuonc/noab106.
2. Horten BC, Rubinstein LJ. Primary cerebral neuroblastoma. A clinicopathological study of 35 cases. *Brain.* 1976;99(4):735–56. doi:10.1093/brain/99.4.735.
3. Bennett JP Jr, Rubinstein LJ. The biological behavior of primary cerebral neuroblastoma: a reappraisal of the clinical course in a series of 70 cases. *Ann Neurol.* 1984;16(1):21–7. doi:10.1002/ana.410160106.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi:10.1007/s00401-016-1545-1.
5. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844–856. doi:10.1111/bpa.12832.
6. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 1.2022) [Internet]. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>.
7. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl 1):iv1–iv96. doi:10.1093/neuonc/noaa200.
8. Lu X, Zhang X, Deng X, et al. Incidence, treatment, and survival in primary central nervous system neuroblastoma. *World Neurosurg.* 2020;140:e61–72. doi:10.1016/j.wneu.2020.04.145.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.

10. Schwalbe EC, Hayden JT, Rogers HA, et al. 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):943-6. doi:10.1007/s00401-013-1206-6.
11. Łastowska M, Trubicka J, Sobocińska A, et al. Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):105. doi:10.1186/s40478-020-00984-9.
12. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016;164(5):1060–1072. doi:10.1016/j.cell.2016.01.015.
13. Blessing MM, Alexandrescu S. Embryonal Tumors of the Central Nervous System: An Update. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(2):235–247. doi:10.1016/j.path.2020.01.003.
14. Davis PC, Wichman RD, Takei Y, et al. Primary cerebral neuroblastoma: CT and MR findings in 12 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(4):831-6. doi:10.2214/ajr.154.4.2107684.
15. Akin M, Ergen SA, Oz B, et al. Ventricular ganglioneuroblastoma in an adult and successful treatment with radiotherapy. *Balkan Med J.* 2014;31(2):173-6. doi:10.5152/balkanmedj.2014.13155.
16. Black-Tiong SP, Sandler SJ, Otto S, et al. Adult supratentorial primitive neuroectodermal tumour presenting as intracranial haemorrhage: Case report. *J Clin Neurosci.* 2017;37:41-42. doi:10.1016/j.jocn.2016.10.043.
17. Nishihara H, Ozaki Y, Ito T, et al. A case of cerebral ganglioneuronal tumor in the parietal lobe of an adult. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25(1):45-9. doi:10.1007/s10014-008-0229-5.
18. Schipper MH, van Duinen SG, Taphoorn MJ, et al. Cerebral ganglioneuroblastoma of adult onset: Two patients and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(6):529–34. doi:10.1016/j.clineuro.2012.03.015.
19. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н. и др. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у взрослых. Три наблюдения из практики. Обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(1):105–114. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114 [Matsko MV, Matsko DE, Imyanitov EN, et al. Embryonal tumors of the central nervous system in adults: a report of three cases. Review of the literature. *Siberian Journal of Oncology.* 2021;20(1):105–14. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114 (In Russ.)].
20. Ren AJ, Ning HY, Lin E. Serial diffusion-weighted and conventional mr imaging in primary cerebral neuroblastoma treated with radiotherapy and chemotherapy. A case report and literature review. *Neuroradiol J.* 2014;27(4):417–21. doi:10.15274/NRJ-2014-10059.
21. Holsten T, Lubieniecki F, Spohn M, et al. Detailed Clinical and Histopathological Description of 8 Cases of Molecularly Defined CNS Neuroblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(1):52-59. doi:10.1093/jnen/nlaa128.
22. Gessi M, Setty P, Bisceglia M, et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system in adults: molecular and histopathologic analysis of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(4):573-82. doi:10.1097/PAS.0b013e31820f1ce0.
23. Korshunov A, Okonechnikov K, Schmitt-Hoffner F, et al. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):20. doi:10.1186/s40478-021-01118-5.
24. Furuta T, Moritsubo M, Muta H, et al. Central nervous system neuroblastic tumor with FOXR2 activation presenting both neuronal and glial differentiation: a case report. *Brain Tumor Pathol.* 2020;37(3):100–104. doi:10.1007/s10014-020-00370-2.
25. Nielsen LAG, Bangsø JA, Lindahl KH, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagn Pathol.* 2018;13(1):38. doi:10.1186/s13000-018-0711-2.
26. Poh B, Koso H, Momota H, et al. Foxr2 promotes formation of CNS-embryonal tumors in a Trp53-deficient background. *Neuro Oncol.* 2019;21(8):993–1004. doi:10.1093/neuonc/noz067.
27. Hwang EI, Kool M, Burger PC, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):JCO2017764720. doi:10.1200/JCO.2017.76.4720.
28. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170–186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z.
29. 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(1):137-46. doi:10.1007/s00401-015-1493-1.
30. Wang L, Liang B, Li Yi, et al. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment-a systematic review. *Chin Neurosurg J.* 2019;5:2. doi:10.1186/s41016-018-0150-7.
31. De Braganca KC, Packer RJ. Treatment options for medulloblastoma and CNS primitive neuroectodermal tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(5):593-606. doi:10.1007/s11940-013-0255-4.
32. Yao PS, Chen GR, Shang-Guan HC, et al. Adult hippocampal ganglioneuroblastoma: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e8894. doi:10.1097/MD.0000000000008894.
33. Nakazato Y, Hosaka N. A 32-year-old man with left temporal lobe tumor. *Neuropathology.* 2004;24(3):261–2. doi:10.1111/j.1440-1789.2004.00556.x.
34. Sabatino G, Lauriola L, Sioletic S, et al. Occipital ganglio-neuroblastoma in an adult. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(5):495-6. doi:10.1007/s00701-009-0227-3.
35. Hosaka T, Nukui H, Koizumi H et al. Ganglioneuroblastoma of the anterior skull base with a long-term follow-up. *Case Report. Neurol Med Chir (Tokyo).* 1982;22(9):757–62. doi:10.2176/nmc.22.757.
36. Tanaka M, Shibui S, Nomura K et al. Pineal ganglioneuroblastoma in an adult. *J Neurooncol.* 1999;44:169–73. doi:10.1023/a:1006308205805.

Поступила в редакцию 10.10.2022
 Прошла рецензирование 25.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*A.S. Nechaeva^{1,2}, M.V. Matsko^{3,4,5}, A.Yu. Ulitin¹,
A.A. Zrellov¹*

**Primary central nervous system
neuroblastomas and ganglioneuroblastomas
in adult patients**

¹Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch
of the Almazov National Medical Research Centre,
St. Petersburg, the Russian Federation

²World-Class Research Centre for Personalized Medicine,
St. Petersburg, the Russian Federation

³Clinical Scientific-Practical Center of Oncology,
St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Saint-Petersburg State University, St. Petersburg,
the Russian Federation

⁵Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg,
the Russian Federation

Primary central nervous system neuroblastomas and ganglioneuroblastomas (CNS-NB and CNS-GNB) are rare and

poorly studied malignant tumors in adult patients. As histological verification of the diagnosis is difficult, there is currently a shortage of extensive epidemiological data. Moreover, protocols for adjuvant therapy are largely empirical, resulting in considerable variability of clinical outcome.

The article discusses the problems of diagnosis and treatment of CNS-NB and CNS-GNB in adult patients based on the analysis of the medical literature and our own clinical observations. It describes the epidemiological, clinical, morphological, and molecular genetic characteristics, as well as current approaches to adjuvant therapy of CNS-NB and CNS-GNB in patients over 18 years old. To prepare the review, a literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, and RSCI databases. We used 36 sources, 44.5 % of which were published in the last 5 years.

Keywords: neuroblastoma; ganglioneuroblastoma; embryonic tumors of the CNS

For Citation: Nechaeva AS, Matsko MV, Ulitin AYu, Zrellov AA. Primary central nervous system neuroblastomas and ganglioneuroblastomas in adult patients. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):210-218. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-210-218

Сведения об авторах

**Нечаева Анастасия Сергеевна*, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, Институт Медицинского Образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; врач-нейрохирург РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, мл. науч. сотр. научного отдела Трансляционной Онкологии НИЦ Персонализированной Онкологии, ФГБНУ «ИЭМ», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д.12; nechaeva_as@almazovcentre.ru.

Мацко Марина Витальевна, д-р мед. наук., вед. науч. сотр. научного отдела, врач-нейроонколог ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о)»; ассистент кафедры онкологии, СПбГУ; доц. кафедры онкологии, ЧОУВО «СПбМСИ», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68А; marinamatsko@mail.ru.

Улитин Алексей Юрьевич, д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, Институт Медицинского Образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; врач-нейрохирург РНХИ имени профессора А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д. 12; ulitinaleks@mail.ru.

Зрелов Андрей Андреевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ст. науч. сотр. НИЛ «Нейроонкологии» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д. 12; zrellov_aa@almazovcentre.ru.

**Nechaeva Anastasia Sergeevna*, MD, PG student, the Department of Neurosurgery with a Course of Neurophysiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Junior researcher, the Research Department of Translational Oncology, Research Center for Personalized Oncology, the World-Class Scientific Center, Center for Personalized Medicine, 12 Mayakovskogo st., St. Petersburg, Russia, 191014, nechaeva_as@almazovcentre.ru.

Matsko Marina Vitalievna, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, the Scientific Department, Neuro-Oncologist, the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Assistant, the Department of Oncology, the Saint-Petersburg State University, Associate Professor, the Department of Oncology, the Saint-Petersburg Medico-Social Institute, 68A Leningradskaya st., St. Petersburg, Russia, 197758, marinamatsko@mail.ru.

Ulitin Alexey Yurievich, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Neurosurgery with the Course of Neurophysiology, Institute of Medical Education, the Almazov National Medical Research Centre, Neurosurgeon, the Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12 Mayakovskogo st., St. Petersburg, Russia, 191014, ulitinaleks@mail.ru.

Zrellov Andrey Andreevich, MD, PhD, Senior Researcher, the Neurooncology Laboratory, Neurosurgeon, the Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12 Mayakovskogo st., St. Petersburg, Russia, 191014, zrellov_aa@almazovcentre.ru.