



НЕЙРОБЛАСТОМЫ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А. С. Нечаева^{1,2}, М. В. Мацко^{3,4,5}, А. Ю. Улитин^{1,6},
Е. Н. Имянитов^{7,8}, А. Г. Иевлева⁷, И. В. Бизин⁷

¹РНХИ имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

²Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», Ленинградская ул., 68а лит. А, Санкт-Петербург, 197758

⁴ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, 7–9, Санкт-Петербург, 9199034

⁵ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Кондратьевский пр., 72, лит. А, Санкт-Петербург, 195271

⁶ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», Кирочная ул., 41, Санкт-Петербург, 191015

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова», Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, 197758

⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100

РЕЗЮМЕ. Нейробластомы (НБ) и ганглионейробластомы (ГНБ) центральной нервной системы являются редкими (0,8 % от всех опухолей) и мало изученными злокачественными эмбриональными опухолями у взрослых пациентов. На настоящий момент молекулярно-генетические особенности опухолей и прогноз заболевания для взрослых пациентов недостаточно исследованы, а общепринятые стандарты терапии отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Выявить факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) взрослых пациентов с НБ и ГНБ на основе изучения их клинико-морфологических характеристик, параметров проводимого лечения, особенностей молекулярно-генетического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретро-проспективное исследование, в которое включено 15 пациентов с НБ и 16 пациентов с ГНБ 18 лет и старше. Гистологический диагноз устанавливался после иммуногистохимического исследования опухолевого материала (окрашивание на Syn, NSE, GFAP, CD99, Ki67). Методом Real-Time ПЦР оценивалась экспрессия мРНК генов TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β -тубулин III. У пациентов изучались клинические и молекулярно-генетические характеристики, объём проводимого лечения и отдаленные результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ГНБ был выше и риск рецидива (HR = 2,67; 95 % CI 1,10–6,47; $p = 0,022$), и риск смерти (HR = 8,88; 95 % CI 1,99–39,50; $p = 0,00045$), по сравнению с пациентами с НБ. Учитывая разницу в выживаемости между НБ и ГНБ, дальнейший статистический анализ производился отдельно для каждой группы пациентов. Так, у пациентов с НБ удаление опухоли в объеме 50 % и более увеличивало ОВ по сравнению с биопсией на 37,0 мес ($p = 0,042$). В то время как у пациентов с ГНБ тотальное удаление опухоли увеличивало как БРВ на 10,8 мес., так и ОВ на 28,3 мес. даже по сравнению с субтотальной резекцией ($p = 0,014$ и $p = 0,017$ соответственно). В группе пациентов с ГНБ химиотерапия (ХТ) в объеме 6 циклов темозоломидом увеличивала БРВ и ОВ по сравнению с другими схемами ХТ ($p = 0,026$ и $p = 0,025$ соответственно). По результатам молекулярно-генетического профилирования опухолей обратило на себя внимание отсутствие высокого уровня экспрессии гена VEGF в НБ. В ГНБ высокий уровень экспрессии был обнаружен в генах PDGFR- α (53,8 %, 7/13), VEGF (53,8 %, 7/13) и β -тубулина III (84,6 %, 11/13). Экспрессия VEGF выше среднего уровня ($\Delta Ct < -1,0$) достоверно увеличивала риск рецидива и летального исхода как в общей группе пациентов, так и в группе ГНБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Морфологический тип опухоли значимо влиял на длительность БРВ и ОВ у взрослых пациентов. Радикальность оперативного лечения влияла на выживаемость в обеих группах, но особенно в группе пациентов с ГНБ. У больных с ГНБ ХТ в объеме 6 циклов темозоломидом увеличивала БРВ и ОВ. Ключевым молекулярно-генетическим прогностическим маркером у взрослых пациентов с ГНБ является ген VEGF.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейробластома; ганглионейробластома; эмбриональные опухоли ЦНС, ген VEGF, ген PDGFR выживаемость, прогноз.

Для цитирования: Нечаева А. С., Мацко М. В., Улитин А. Ю., Имянитов Е. Н., Иевлева А. Г., Бизин И. В. Нейробластомы и ганглионейробластомы центральной нервной системы у взрослых пациентов: клинические и молекулярно-генетические аспекты. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):77–87. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_77

NEUROBLASTOMA AND GANGLIONEUROBLASTOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IN ADULT PATIENTS: CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC ASPECTSA. S. Nechaeva^{1,2}, M. V. Matsko^{3,4,5}, A. Yu. Ulitin^{1,6}, E. N. Imyanitov^{7,8}, A. G. Iyevleva⁷, I. V. Bizin⁷¹ Polenov Neurosurgical Research Institute — Branch of the Almazov National Medical Research Centre,
Mayakovskogo st., 12, St. Petersburg, 191014² World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, 197341³ Napalkov State Budgetary Healthcare Institution«Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological),
Leningradskaya st., 68a lit. A, St. Petersburg, 197758⁴ St. Petersburg University, Universitetskaya Embankment, 7–9, St. Petersburg, 199034⁵ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Kondratievsky pr., 72, lit. A, St. Petersburg, 195271⁶ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Kirochnaya st., 41, St. Petersburg, 191015⁷ N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, Leningradskaya st., 68, St. Petersburg, 197758⁸ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya st., 2, St. Petersburg, 194100

SUMMARY. Neuroblastoma (NB) and ganglioneuroblastoma (GNB) of the central nervous system are rare (1 % of all tumors) and poorly studied malignant embryonic tumors in adult patients. Now, the molecular genetic features of tumors and the prognosis of the disease for adult patients have not been sufficiently studied, and there are no generally accepted standards of therapy.

PURPOSE OF THE STUDY. To identify factors that affect progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of adult patients with NB and GNB based on the study of their clinical and morphological characteristics, treatment parameters, and molecular genetic profile.

MATERIALS AND METHODS. A retro-prospective study was conducted, which included 15 patients with NB and 16 patients with GNB aged 18 years and older. The histological diagnosis was established after immunohistochemical examination of the tumor material (staining for Syn, NSE, GFAP, CD99, Ki67). Real-Time PCR was used to evaluate mRNA expression of TP, MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, C-kit, and β -tubulin III genes. Patients were studied clinical and molecular genetic characteristics, treatment approaches and long-term results.

RESULTS. Patients with GNB had both a higher risk of recurrence (HR = 2.67; 95 % CI 1.10–6.47; $p = 0.022$) and a higher risk of death (HR = 8.88; 95 % CI 1.99–39.50; $p = 0.00045$), compared with patients with NB. Given the difference in survival between NB and GNB, further statistical analysis was performed separately for each group of patients. Thus, in patients with NB, tumor removal of 50 % or more increased OS compared to biopsy by 37.0 months ($p = 0.042$). While in patients with GNB, total tumor resection increased both PFS by 10.8 months and OS by 28.3 months, even compared with subtotal resection ($p = 0.014$ and $p = 0.017$, respectively). In the group of patients with GNB, chemotherapy (ChT) in the amount of 6 cycles with temozolomide increased the PFS and OS compared with other chemotherapy regimens ($p = 0.026$ and $p = 0.025$, respectively). According to the results of molecular genetic profiling of tumors, the absence of a high level of expression of the VEGF gene in NB attracted attention. In GNB, a high level of expression was found in the PDGFR- α (53.8 %, 7/13), VEGF (53.8 %, 7/13) and β -tubulin III (84.6 %, 11/13) genes. Expression of VEGF above the average level ($\Delta Ct < -1.0$) significantly increased the risk of recurrence and death both in the general group of patients and in the GNB group.

CONCLUSION. The morphological type of the tumor significantly influenced the duration of PFS and OS in adult patients. The radical nature of surgical treatment affected survival in both groups, but especially in the group of patients with GNB. In patients with GNB, chemotherapy in the amount of 6 cycles with temozolomide increased the PFS and OS. The key molecular genetic prognostic marker in adult patients with GNB is the VEGF gene.

KEY WORDS: neuroblastoma; ganglioneuroblastoma; embryonic tumors of the CNS, VEGF, PDGFR, survival, prognosis.

For citation: Nechaeva A. S., Matsko M. V., Ulitin A. Yu., Imyanitov E. N., Iyevleva A. G., Bizin I. V. Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma of the central nervous system in adult patients: clinical and molecular genetic aspects. Russian neurosurgical journal. prof. A. L. Polenova. 2023;15(3):77–87. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_77

Введение.

Нейробластома (НБ) и ганглионейробластома (ГНБ) центральной нервной системы (ЦНС) как в детской, так и во взрослой популяциях, относятся к редким и малоизученным эмбриональным опухолям ЦНС [1,2]. По сообщению Центрального регистра опухолей головного мозга США (CBTRUS) за период с 2015 по 2019 годы у детей эмбриональные опухоли ЦНС занимали 9,2 % от всех первичных опухолей головного мозга, а заболеваемость составила порядка 0,15 случаев на 100000 населе-

ния в год [3]. Однако для взрослых пациентов с НБ и ГНБ ЦНС цифры заболеваемости достоверно неизвестны. Кроме того, ранее учёт эпидемиологических данных осложнялся тем, что до пересмотра классификации опухолей ЦНС в 2016 года НБ и ГНБ относились к примитивным нейроэктодермальным опухолям (ПНЭО) и могли не указываться в опухолевых регистрах как отдельные нозологические единицы. Однако, благодаря упразднению термина ПНЭО в 2016 году, НБ и ГНБ выделены в отдельную группу эмбриональных опухолей ЦНС, что повлекло за со-

бой необходимость изучения прогноза заболевания и разработки подходов в терапии [2].

В настоящий момент нет общепринятых стандартов и рекомендаций по адьювантной терапии для взрослых пациентов с НБ и ГНБ. В сентябре 2021 года в National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Национальная комплексная онкологическая сеть США) были опубликованы клинические рекомендации по лечению опухолей ЦНС (Guidelines Version 1.2022, Central Nervous System Cancers), однако в них не приведены указания по лечению пациентов с НБ и ГНБ [4]. Также не изучены какие-либо клиничко-морфологические особенности и молекулярно-генетические характеристики НБ и ГНБ, которые могли бы оказывать влияние на показатели выживаемости для взрослых пациентов. В литературе описаны лишь отдельные клинические наблюдения с разными вариантами терапии у взрослых пациентов с НБ и ГНБ [5–8]. А изучение молекулярно-генетического профиля данных опухолей представлено всего в нескольких работах, при этом возраст пациентов в них не превышает 22 лет [9–12]. Наиболее значимым является исследование D. Sturm и соавт. (2016), в котором продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС. На основе изучения метилиционного профиля ДНК у 30 опухолей с ранее установленным диагнозом ПНЭО авторы определили активацию гена FOXR2 как диагностический критерий для НБ, что впоследствии легло в основу 5-й редакции классификации опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2021 года [9]. Так же важным изменением в 5-й редакции классификации стало исключение ГНБ как отдельной нозологии и включение её в рубрику НБ с активацией гена FOXR2. В клинической практике определение активации гена FOXR2 возможно далеко не во всех даже крупных клиниках мира. Поэтому постановка диагноза НБ и ГНБ до сих пор основывается на морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) критериях в подавляющем большинстве патологоанатомических лабораторий.

Целью нашей работы стало выявление факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) взрослых пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами на основе изучения их клиничко-морфологических характеристик, особенностей молекулярно-генетического профиля, параметров проводимого лечения (оперативное вмешательство и адьювантная терапия).

Материалы и методы. Проведено ретро-проспективное исследование, в которое включен 31 пациент с супратенториальными НБ и ГНБ в возрасте 18 лет и старше. Пациенты проходили хирургическое лечение и дальнейшее наблюдение в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени проф. А. Л. Поленова» в период с 2010 по 2022 гг.

У всех пациентов верификация гистологического диагноза проводилась в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года [2]. Патоморфологически НБ и ГНБ определялись как опухоли, характеризующиеся низкодифференцированными нейроэпителиальными клетками с зонами нейрочитарной дифференцировки, с розетками Гомера-Райта, палисадными паттернами клеток, участками некроза с зернистой кальцификацией и вариабельной стромой, наличием зон нейрочитарной дифференцировки среди слоев плотно упакованных примитивных эмбриональных клеток. В ГНБ выявлялись крупные опухолевые ганглионарные клетки. ИГХ исследование проводилось после анализа обзорных препаратов, окрашенных гематоксилином/эозином, и отбором наиболее информативных блоков. Использовались антитела к синаптофизину (Syn), глиально-фибрилярному белку (GFAP), нейроспецифической энolahе (NSE), кластеру дифференцировки 99 (CD99), а также определялся индекс пролиферативной активности Ki-67 (MIB-1). ИГХ исследование проводилось по общепринятой методике согласно протоколам фирм-производителей антител.

Для проведения молекулярно-генетического исследования использовалась технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). В опухолевом материале от первой операции оценивалась экспрессия мРНК генов VEGF, TP, β -tubulin III, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 (табл. 1). Обратная транскрипция и выделение мРНК выполнялись по ранее описанной методике [13]. Пороговые уровни для выделения низкого, высокого и среднего уровней экспрессии каждого исследуемого гена определялись как 20 и 80 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в 50 отобранных случайным образом солидных опухолей (табл. 2).

Таблица 1. Число пациентов, у которых было проведено молекулярно-генетическое исследование
Table 1. Number of patients who underwent molecular genetic studies.

мРНК гены / mRNA genes	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)
MGMT	15 (100,0 %)	15 (93,8 %)
ERCC 1	15 (100,0 %)	15 (93,8 %)
PDGFR- α	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)
VEGF	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)
C-kit	10 (66,7 %)	10 (62,5 %)
β III-тубулин	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)
TP	13 (86,7 %)	13 (81,3 %)

Таблица 2. Пороговые значения ΔCt для разных уровней экспрессии мРНК генов.Table 2. Threshold values of ΔCt for different levels of gene mRNA expression.

мРНК ген / mRNA genes	VEGF	TP	β -tubulin III	PDGFRA	C-kit	MGMT	ERCC-1
уровень экспрессии генов / gene expression level							
низкий/ low	>1,8	>1,1	>5	>1,4	>3,6	>3	>1,5
средний/ medium	<1,8 >-1,3	<1,1 >-0,5	<5 >2	<1,4 >-1,8	<3,6 >-0,5	<3 >0,7	<1,5 >0
высокий/ high	<-1,3	<-0,5	<2	<-1,8	<-0,5	<0,7	<0

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось от момента первой операции до летального исхода. Радикальность выполненного хирургического лечения оценивалась с помощью изучения протоколов, а также сравнения дооперационных и послеоперационных данных МРТ головного мозга (режимы T1, T2, FLAIR, T1 с контрастным усилением), выполненной в первые 72 часа после операции, в соответствии со следующими критериями: удаление 95 % опухоли и более — тотальная резекция опухоли, 80–94 % — субтотальная резекция, 79–50 % — частичное удаление и открытая биопсия — <50 %. При анализе результатов адъювантного лечения проводился сбор информации о лучевой терапии, схемах химиотерапевтического лечения. Эффективность проведенной терапии оценивалась с помощью критериев шкалы RANO [14]. Конечный результат лечения описывался показателями безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ).

Для статистического анализ данных применялось программное обеспечение Statistica 13.6.0. Использовались методы описательной статистики: проверка на нормальность распределения выборки проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Нормально распределенные количественные данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M, \pm SD$). Ненормально распределенные количественные данные представлены в виде медианы и 25–75 % интерквартильного размаха ($Me, 25;75 \%$). Для номинативных признаков определялись абсолютные значения (n) и процентные доли (%). Для выявления различий между нормально распределенными количественными показателями использовали Т-критерий Стьюдента, между ненормально распределенными количественными показателями — критерий U-критерий Манна-Уитни. Для выявления различий между номинативными признаками применяли двусторонний тест Фишера. Критерий статистической достоверности получаемых выводов установлен как $p < 0,05$.

Для выявления различий в продолжительности БРВ и ОВ в двух группах пациентов использовался log-rank критерий. Для визуальной демонстрации выживаемости пациентов были построены ступен-

чатые кривые Каплана-Майера, где зависимой переменной являлось наступление рецидива и летального исхода, а независимыми переменными (предикторами) выступали клинично-морфологические и молекулярно-генетические признаки.

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

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

Результаты. К моменту завершения исследования рецидив наступил у 60 % пациентов с НБ и у 100 % — с ГНБ, а летальный исход зафиксирован у 26,7 % и 87,5 % пациентов соответственно. Медиана БРВ оказалась выше у пациентов с НБ, чем у пациентов с ГНБ, и составила 35,9 мес и 10,5 мес соответственно ($p = 0,022$). Медиана ОВ так же была выше у пациентов с НБ (124,5мес) по сравнению с медианой ОВ у пациентов с ГНБ (18,8 мес) ($p = 0,00045$) (рис. 1 а, б).

По данным регрессионного анализа пациенты с ГНБ имели риск рецидива почти в 2 раза выше ($HR = 2,67$; 95 % CI 1,10–6,47), а риск смерти почти в 9 раз ($HR = 8,88$; 95 % CI 1,99–39,50), чем пациенты с НБ. Учитывая значимую разницу в выживаемости, все пациенты ($n=31$) были разделены на две группы в соответствии с гистологическим диагнозом: 15 пациентов с НБ и 16 пациентов с ГНБ.

Важно отметить, что выборки пациентов были сопоставимы в отношении пола, возраста и дооперационного функционального статуса по шкале Карновского (табл. 3).

Хирургическая резекция опухоли в различных объемах — от тотальной до частичной — была выполнена в 80,7 % ($n=25$) случаев. У 6 пациентов (19,3 %), преимущественно в группе НБ ($n=5$), выполнена биопсия (табл. 4). По числу операции за весь период лечения группы пациентов были сопоставимы ($p > 0,05$).

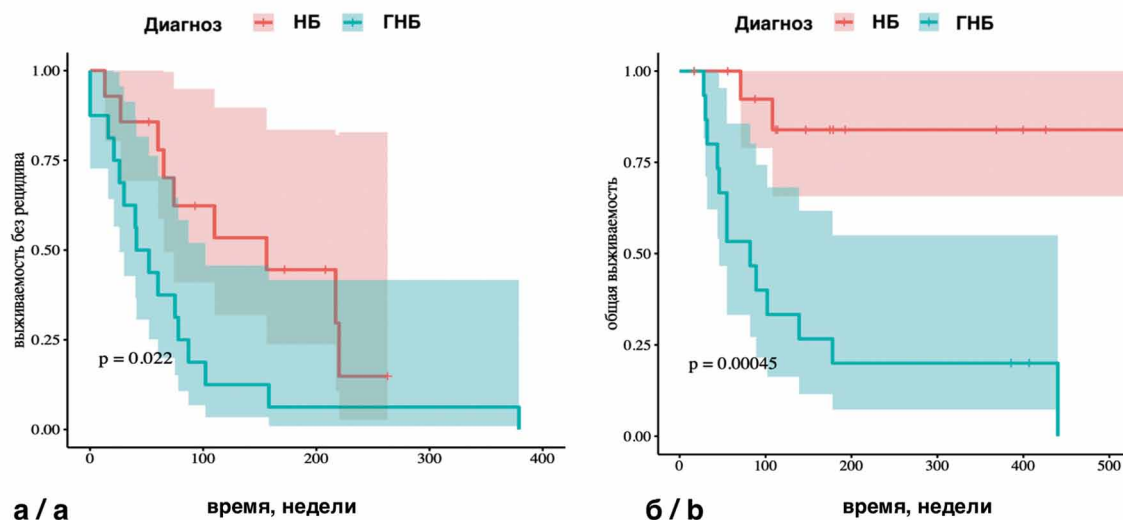


Рисунок 1. а) Безрецидивная выживаемость пациентов с НБ и ГНБ. б) Общая выживаемость пациентов с НБ и ГНБ (красная линия — НБ, голубая линия — ГНБ). Figure 1. a) Progression-free survival of patients with NB and GNB. б) Overall survival of patients with NB and GNB (red line — NB, blue line — GNB).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов

Table 3. Clinical characteristics of patients

Клинические характеристики / Clinical Characteristics	НБ / NB (N=15)	ГНБ / GNB (N=16)	p-value
женщины / women (n,%)	4 (26,7 %)	6 (37,5 %)	0,704
мужчины / men (n,%)	11 (73,3 %)	10 (62,5 %)	
возраст в годах / age(M, SD)	36,06 (±17,69)	38,8 (±11,78)	0,604
балл по шкале Карновского / Karnofsky score (Me, 25;75)	80 (70;80)	75 (65;80)	0,707

Таблица 4. Радикальность хирургического вмешательства у пациентов с НБ и ГНБ

Table 4. Extent of Resection of NB and GNB

Объем циторедукции / Extent of Resection	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)	Всего / All patients (N=31) n (%)	p-value
тотальная резекция / gross total resection	4 (26,7 %)	3 (18,7 %)	7 (22,6 %)	0,685
субтотальная резекция / subtotal resection	2 (13,3 %)	5 (31,3 %)	7 (22,6 %)	0,394
частичная резекция / partial resection	4 (26,7 %)	7 (43,7 %)	11 (35,5 %)	0,457
биопсия / biopsy	5 (33,3 %)	1 (6,3 %)	6 (19,3 %)	0,147

При анализе влияния объема удаленной опухоли на продолжительность жизни пациентов, было выявлено, что БРВ у пациентов с НБ не зависела от радикальности проведенного вмешательства (тотальное vs субтотальное удаление, $p = 0,160$; тотальное vs частичное, $p = 0,210$; тотальное + субтотальное + частичное vs биопсия, $p=0,460$). Однако удаление опухоли в объеме 50 % и более увеличивало медиану ОВ по сравнению с биопсией на 37,0 мес ($p = 0,042$) (рис. 2).

Напротив, у пациентов с ГНБ показатели выживаемости зависели от радикальности оперативного ле-

чения. Тотальное удаление ГНБ достоверно увеличивало длительность БРВ по сравнению с субтотальной резекцией на 10,8 мес ($p = 0,014$) (рис. 3а). Медиана ОВ при тотальной резекции опухоли увеличивалась на 28,3 мес по сравнению с субтотальным удалением опухоли ($p=0,017$) (рис. 3б).

В послеоперационном периоде 96,8 % (30/31) пациентам проводилась лучевая терапия (ЛТ) или радиохирургическое лечение, а 70,9 % (22/30) пациентов получали химиотерапию (ХТ) в первой линии (табл. 5). По числу линий ЛТ и ХТ за весь период лечения группы пациентов не различались ($p > 0,05$).

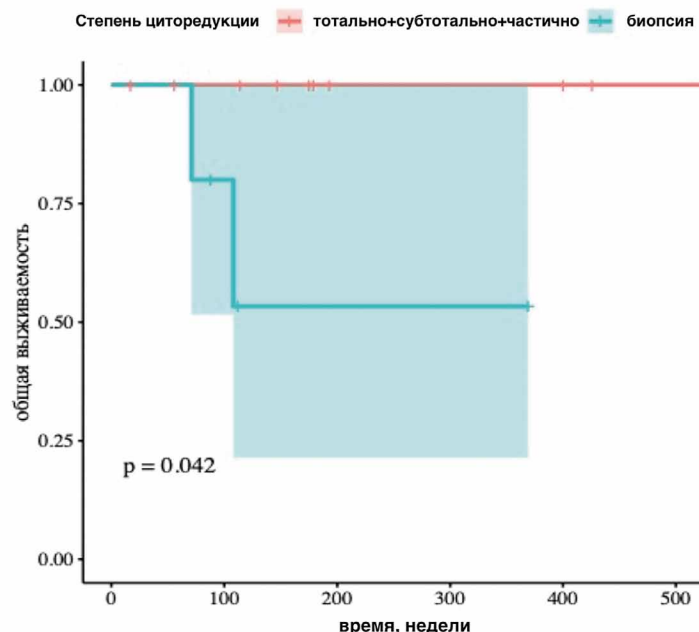


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с НБ в зависимости от объема резекции опухоли (красная линия — тотальное + субтотальное + частичное, голубая линия — биопсия).

Figure 2. Overall survival of patients with NB depending on extent of resection tumor (red line — total + subtotal + partial, blue line — biopsy)

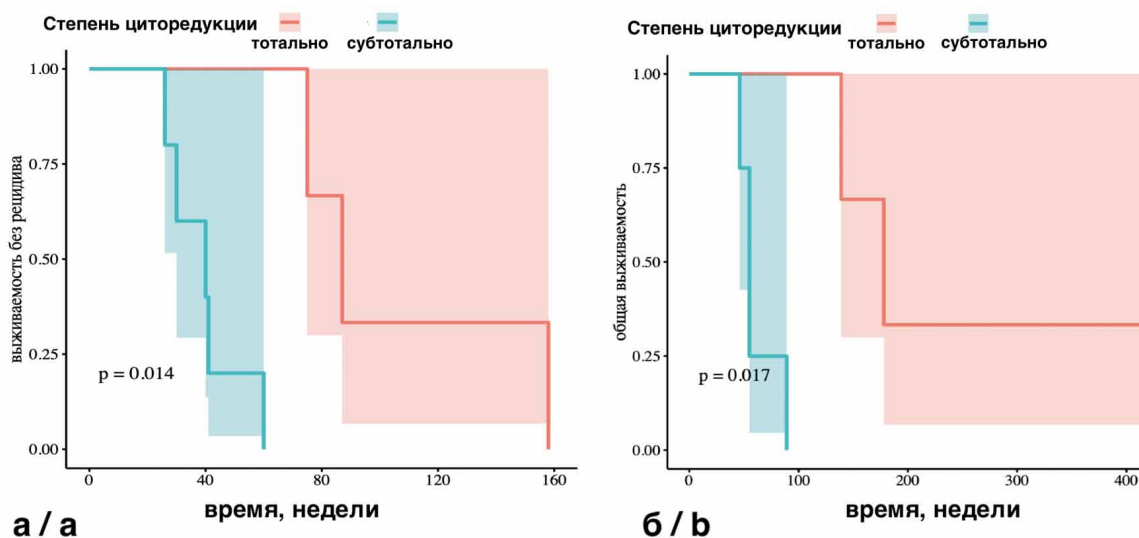


Рисунок 3. а) Безрецидивная выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от объема резекции опухоли.

б) Общая выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от объема резекции опухоли (красная линия — тотальное, голубая линия — субтотальное).

Figure 3. а) Progression-free survival of patients with GNB depending on extent of resection tumor б) Overall survival of patients with GNB depending on extent of resection tumor (red line — total, blue line — subtotal).

Как видно из таблицы 5, только у 12,9 % пациентов ($n = 4$) проведено краниоспинальное облучение (КСО). При сравнении выживаемости пациентов, проходивших ЛТ и КСО, статистически значимой разницы получено не было. Однако в медиана БРВ у пациентов с НБ была выше на 20,4 мес после ЛТ на область ложа удаленной опухоли по сравнению с КСО ($p = 0,97$). В группе ГНБ наблюдалась обрат-

ная ситуация: КСО увеличивало медиану БРВ на 5,8 мес ($p = 0,94$), а медиану ОВ — на 5,7 мес ($p = 0,83$). При этом метастазирование в спинной мозг у пациентов с ГНБ наблюдалось в два раза чаще (12,5 %, 2/16), чем у пациентов с НБ (6,7 %, 1/15), хотя и без подтвержденной статистической достоверности ($p=0,584$).

Таблица 5. Адьювантная терапия в 1-ой линии у пациентов с НБ и ГНБ.

Схема PCV/CV — прокарбазин + ломустин + винкристин / ломустин + винкристин.

Table 5. Adjuvant therapy in 1st line for patients with NB and GNB).

PCV/CV combination — procarbazine + lomustine + vincristine / lomustine + vincristine

Адьювантная терапия / Adjuvant therapy	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)	Всего / All patients (N=31) n (%)
ЛТ/радиохирургия (1-я линия) / RT/radiosurgery (1st line)			
ЛТ / RT	10 (66,7 %)	12 (75,0 %)	22 (70,9 %)
ЛТ в комбинации с темозоломидом/ RT in combination with temozolomide	1 (6,7 %)	1 (6,25 %)	2 (6,5 %)
краниоспинальное облучение / craniospinal irradiation	2 (13,3 %)	2 (12,5 %)	4 (12,9 %)
радиохирургия / radiosurgery	2 (13,3 %)	0 (0 %)	2 (6,5 %)
не проводилась / not conducted	0 (0 %)	1 (6,25 %)	1 (3,2 %)
Химиотерапия терапия (1-я линия) / Chemotherapy (1st line)			
темозоломид 2–5 циклов / temozolomide 2–5 cycles	0 (0 %)	1 (6,25 %)	1 (3,2 %)
темозоломид 6–15 циклов / temozolomide 6–15 cycles	2 (13,3 %)	4 (25,0 %)	6 (19,3 %)
цисплатин + этопозод + эдоксан / cisplatin + etopozode + edoxan	2 (13,3 %)	1 (6,25 %)	3 (9,7 %)
цисплатин+этопозид/cisplatin + etoposide	3 (20,0 %)	3 (18,75 %)	6 (19,3 %)
PCV/CV	3 (20,0 %)	0 (0 %)	3 (9,7 %)
Винкристин + доксорубицин + эдоксан / vincristine + doxorubicin + edoxan	2 (13,3 %)	1 (6,25 %)	3 (9,7 %)
не проводилась / not conducted	2 (13,3 %)	6 (37,5 %)	8 (25,9 %)
нет данных / no data	1 (6,7 %)	0	1 (3,2 %)

У пациентов с НБ длительность БРВ и ОВ не зависела от какой-либо из используемых схем ХТ ($p > 0,05$). Напротив, у пациентов с ГНБ при сравнении терапии темозоломидом (6 циклов и более), и других схем ХТ была выявлена статистически значимая разница в выживаемости. Так медиана БРВ достигла 50,6 мес при проведении ХТ 6-ю циклами темозоломида, а при проведении других схемах ХТ — 9,8 мес ($p = 0,026$) (рис. 4 а), медиана ОВ соста-

вила 81,7 мес и 14,4 мес соответственно ($p = 0,025$) (рис. 4 б).

При сравнении типов ответа на первую линию терапии в группах пациентов было показано, что у пациентов с ГНБ чаще всего была стабилизация заболевания, а у пациентов с НБ чаще наблюдался полный ответ на терапию (табл. 6). Однако статистически достоверной разницы в типах ответа НБ и ГНБ на терапию не обнаружено.

Таблица 6. Ответ на первую линию терапии (по критериям RANO) у пациентов с НБ и ГНБ.

Table 6. Response to first-line therapy (according to RANO criteria) in patients with NB and GNB.

Ответ на терапию 1-й линии / Response to 1 st line adjuvant therapy	НБ / NB (N=15) n (%)	ГНБ / GNB (N=16) n (%)	Всего / All patients (N=31) n (%)	p-value
полный / complete response	5 (33,3 %)	4 (25,0 %)	9 (29,0 %)	0,704
частичный / partial response	4 (26,7 %)	2 (12,5 %)	6 (19,3 %)	0,394
стабилизация / stable disease	4 (26,7 %)	7 (43,8 %)	11 (35,5 %)	0,457
прогрессирование заболевания / progressive disease	1 (6,7 %)	3 (18,7 %)	4 (12,9 %)	0,599
нет данных / no data	1 (6,7 %)	0	1 (3,3 %)	

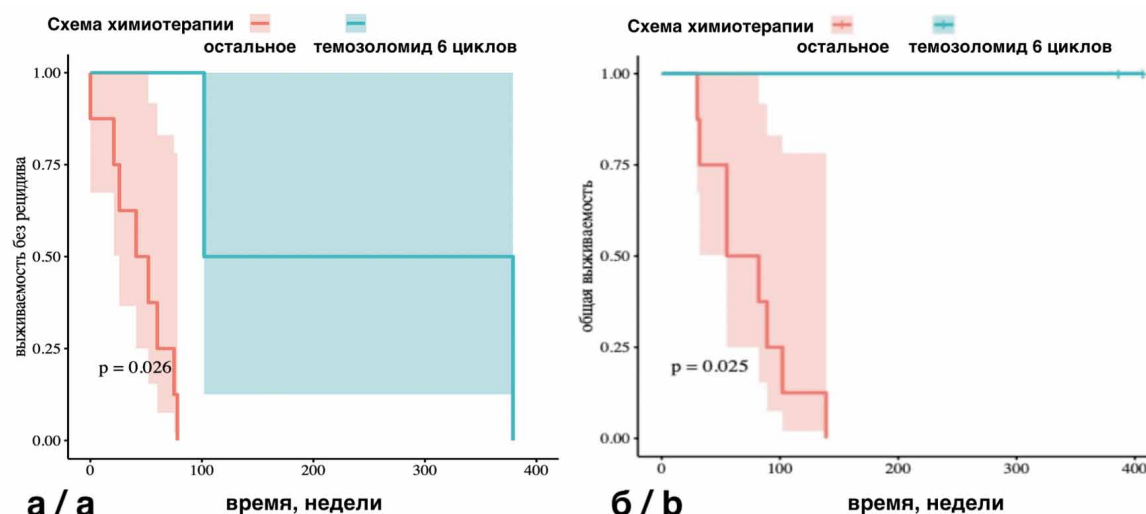


Рисунок 4. а) Безрецидивная выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от схем химиотерапии. б) Общая выживаемость пациентов с ГНБ в зависимости от схем химиотерапии. (голубая линия — 6 циклов темозоломидом, красная линия — другие режимы ХТ).

Figure 4. а) Progression-free survival of patients with GNB depending on chemotherapy б) Overall survival of patients with GNB depending on chemotherapy (blue line — 6 cycles of temozolomide, red line — other chemotherapy regimens).

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлено, что в НБ в чаще всего наблюдалась низкая или средняя экспрессия мРНК исследуемых генов (рис. 5 а). Высокий уровень экспрессии наблюдался только в гене β -тубулин III у 53,8 % пациентов ($n = 7$). В НБ ни в одном случае не выявлен высокий уровень экспрессии гена VEGF. В ГНБ преимущественно высокие уровни экспрессии определялись в трех генах: PDGFR- α (53,8 %, $n = 7$), VEGF (53,8 %, $n = 7$) и β -тубулин III (84,6 %, $n = 11$) (рис. 5 б). Статистически значимое различие между НБ и ГНБ отмечалось только в экспрессии гена VEGF ($p = 0,002$).

При оценке влияние молекулярно-генетических aberrаций на риск рецидива и смерти в общей группе пациентов было выявлено, что средний и высокий уровни экспрессии гена VEGF и C-kit увеличивали

риск возникновения рецидива заболевания в 2,68 и 4,9 раз соответственно (табл. 7).

Так же в общей группе пациентов средний и высокий уровни экспрессии гена VEGF, C-kit, ERCC1 увеличивали риск летального исхода заболевания в 5,99, 8,56 и 3,88 раз соответственно (табл. 8).

Отдельно в группе пациентов с НБ взаимосвязи между экспрессией мРНК генов и продолжительностью жизни не обнаружено. Однако у пациентов с ГНБ экспрессия гена VEGF < -1 (средний и высокий уровни экспрессии) достоверно снижала как БРВ, так ОВ ($p = 0,034$ HR 7,5; 95 % CI 1.4–37 и $p = 0,014$ HR = 9.1; 95 % CI 1.2–19 соответственно) (рис 6).

Стабильным влиянием на продолжительность жизни пациентов как в общей группе, так и в группе пациентов с ГНБ, обладал только ген VEGF.

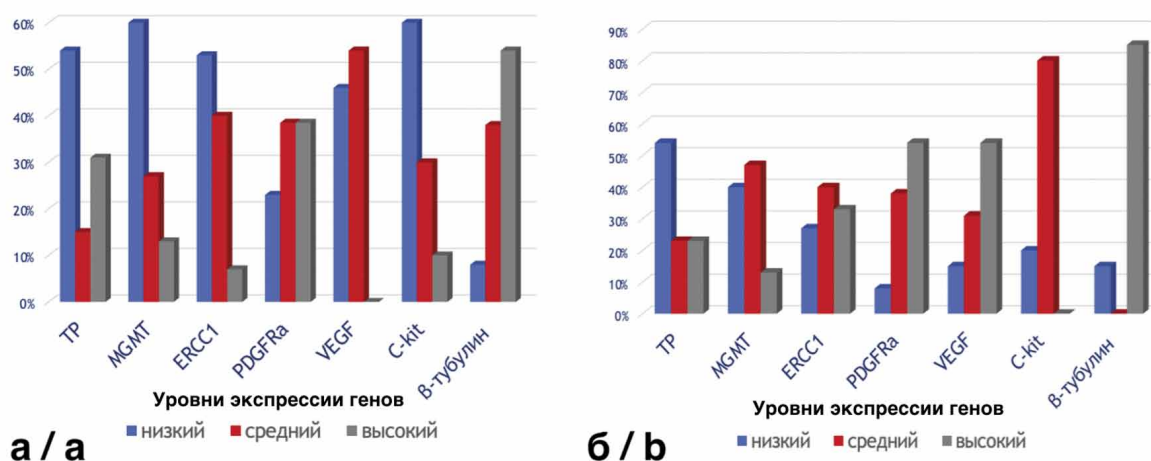


Рисунок 5. а) Экспрессия мРНК генов в НБ. б) Экспрессия мРНК генов в ГНБ.

Figure 5. а) mRNA genes expression in NB. б) mRNA genes expression in GNB.

Таблица 7. Гены, увеличивающие риск рецидива в общей группе пациентов
Table 7. Genes, that increase the risk of recurrence in all patients

Уровни экспрессии генов / Gene expression levels	Однофакторный регрессионный анализ Кокса / Univariate Cox regression analysis		Многофакторный регрессионный анализ Кокса / Multivariate Cox regression analysis	
	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value
Средний + высокий / medium+high VEGF ($\Delta Ct < -1$)	2.68 (1.03–6.99)	0.042	11.45 (2.4–54.3)	0.002
Средний + высокий / medium+high C-kit ($\Delta Ct < 3.6$)	4.9 (1.4–16.1)	0.008	7.83 (1.9–31.7)	0.003

Таблица 8. Гены, увеличивающие риск летального исхода в общей группе пациентов
Table 8. Genes that increase the risk of death in all patients

Уровни экспрессии генов / Gene expression levels	Однофакторный регрессионный анализ Кокса / Univariate Cox regression analysis		Многофакторный регрессионный анализ Кокса / Multivariate Cox regression analysis	
	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value	Отношение рисков / Hazard ratio (95 % CI)	p-value
Средний + высокий / medium+high VEGF ($\Delta Ct < -1$)	5.99 (1.8–19.2)	0.002	17.58 (2.32–132)	0.054
Средний + высокий / medium+high C-kit ($\Delta Ct < 3.6$)	8.56 (1.69–43.4)	0.009	57.05 (3.34–971.9)	0.005
Средний + высокий / medium+high ERCC 1 ($\Delta Ct < 1.5$)	3.88 (1.08–13.8)	0.036	7.81 (1.11–55.0)	0.038

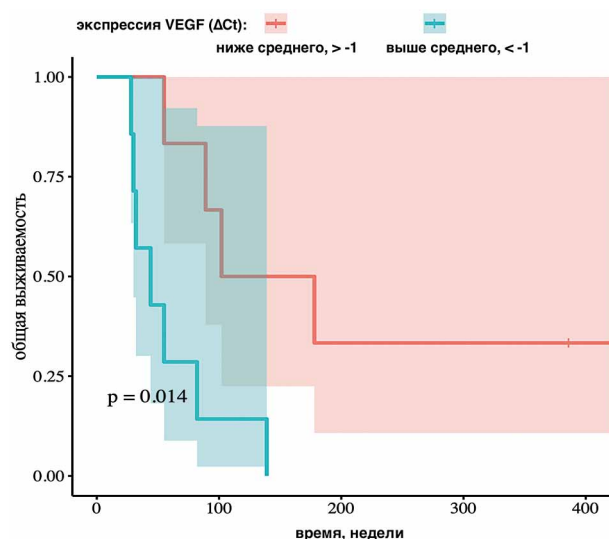


Рисунок 6. Общая выживаемость у пациентов с ГНБ в зависимости от экспрессии гена VEGF (красная линия — $\Delta Ct > -1.0$, голубая линия — $\Delta Ct < -1.0$).
Figure 6. Overall survival of patients with GNB depending on VEGF expression (red line — $\Delta Ct > -1.0$, blue line — $\Delta Ct < -1.0$).

Обсуждение. Как было сказано ранее, НБ и ГНБ ЦНС — очень редкая патология, поэтому провести сравнительный анализ публикаций с настоящим исследованием затруднительно. В доступной базе данных нам встретились лишь две работы, в которых проводилась оценка лечения и продолжительности жизни пациентов с НБ и ГНБ. Так J. Bennett и L. Rubinstein в 1984 году описали 70 случаев пациентов с НБ и ГНБ в возрасте от 2 месяцев до 60 лет,

и только 9 пациентов были старше 18 лет [15]. Кроме того, исследование выполнено в до иммуногисто-химическую эру, что ставит под сомнение правильность гистологического диагноза, а значит в исследование могли быть ошибочно включены пациенты со схожей морфологической картиной опухолями. Во второй работе, опубликованной в 2020 году X. Lu et al, при анализе базы данных SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) с 1973 по 2013 гг. выявлено 280 пациентов с НБ и ГНБ, но у 46,4 % пациентов опухоль первично поражала спинной мозг [16]. А также стоит учитывать, что старше 19 лет было 72 (25,7 %) пациента, а молекулярно-генетические профиль опухолей и особенности химиотерапевтического лечения не изучались.

По результатам нашего исследования выживаемость пациентов с НБ и ГНБ значительно различалась. Так, у пациентов с ГНБ был выше как риск рецидива, так и риск смерти ($HR = 2,67$; 95 % CI 1,10–6,47; $p = 0,022$ и $HR = 8,88$; 95 % CI 1,99–39,50; $p = 0,00045$ соответственно). А в исследовании X. Lu et al (2020) продолжительность жизни пациентов с ГНБ была выше, чем у пациентов с НБ ($p = 0,016$) [16]. Но как было сказано ранее, в работе авторов 74,3 % пациентов были детьми, а оценка выживаемости пациентов с НБ и ГНБ в отдельно для детей и взрослых не проводилась.

В нашей работе радикальность оперативного лечения улучшала прогноз как для пациентов с НБ, так и с ГНБ. Но если у пациентов с ГНБ необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли, что увеличит и БРВ ($p = 0,014$), и ОВ ($p = 0,017$), то у пациентов с НБ для улучшения ОВ достаточно резеци-

ровать опухоль в объеме 50 % ($p = 0,042$). В исследовании X. Lu et al (2020) не проводилось сравнение продолжительности жизни в зависимости от радикальности операции, но пациенты, которым не выполнялось оперативное лечение, имели прогноз хуже ($p = 0,0001$) [16].

Поскольку до 2022 года не существовало четких протоколов лечения взрослых пациентов с НБ и ГНБ [17], в большинстве описанных в литературе клинических наблюдениях химиотерапия либо совсем не проводилась, либо информация о ее проведении отсутствовала, в ряде случаев химиотерапевтические подходы были аналогичны применяемым при глиобластоме [5–7, 18, 19]. В нашей группе пациентов с ГНБ проведение химиотерапии темозоломидом в объеме 6 циклов увеличивало как БРВ ($p = 0,026$), так и ОВ ($p = 0,025$). Но для пациентов с НБ ни одна из применяемых схем ХТ не оказала значимое влияние на продолжительность жизни. Что касается лучевой терапии, то вопрос о показаниях для КСО взрослых пациентов остается открытым, в особенности если отсева по ликворопроводящим путям не подтверждены клинически и радиологически. В вышеупомянутой работе J. Bennett и L. Rubinstein (1984) метастазы в спинной мозг по данным аутопсии выявлены в 40 % случаев. Поэтому авторы предложили профилактическое КСО для всех пациентов с НБ и ГНБ [15]. Однако, в нашем исследовании прижизненно метастазы в спинной мозг обнаружены лишь у 9,7 % пациентов ($n = 3$). При этом в группе НБ медиана БРВ была выше у пациентов после ЛТ на область ложа удаленной опухоли, а в группе ГНБ — при проведении КСО. Вопрос приоритетности выбора КСО или ЛТ на ложе удаленной опухоли у данной группы пациентов требует дальнейшего исследования.

Изучение экспрессии мРНК генов VEGF, TP, β -tubulin III, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 в НБ и ГНБ с определением их влияния на риск рецидива заболевания и смерти пациентов ранее не проводилось. Исключением является работа A. Korshunov et al. (2016), в которой метилирование промотора гена MGMT встречалось в 67 % случаев при анализе 22 образцов НБ у пациентов в возрасте 12–39 лет [20]. А в ранее упомянутом исследовании D. Sturm et al. (2016) описаны молекулярно-генетические aberrации, имеющие диагностическую ценность, но в работе отсутствует клиническая составляющая (оперативное лечение, ЛТ/ХТ, продолжительность жизни). Нами же было показано, что для НБ характерно отсутствие высокого уровня экспрессии гена VEGF в отличие от ГНБ ($p = 0,006$). Экспрессия ген VEGF выше среднего уровня ($\Delta Ct < -1,0$) увеличивала риск рецидива (HR 11.45; 95 % CI 2.4–54.3; $p = 0,002$) и смерти (HR 17.58; 95 % CI 2.32–132; $p = 0,054$) как в общей группе пациентов, так и в группе пациентов с ГНБ ($p = 0,034$ HR 7,5; 95 % CI 1.4–37 и $p = 0,014$ HR = 9.1; 95 % CI 1.2–19 соответственно), что может лечь в основу использования таргетной терапии моноклональным антителом Бевацизумаб.

В проведенном нами исследовании нельзя игнорировать некоторые ограничения, например отсутствие определения активации гена FOXR2 в НБ и ГНБ, чего требует 5-я редакция классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Однако очень небольшое число клиник могут позволить себе данное исследование, в связи с чем иммуногистохимическое типирование опухолей пока остается самым распространенным методом верификацией диагноза. Так же учитывая небольшое количество пациентов и разнородность схем химиолучевой терапии, для пациентов с НБ не удалось статистически доказать влияние одной из них на продолжительность жизни. Ценностью же нашего исследования является анализ долгосрочных результатов лечения взрослых пациентов с редкими эмбриональными опухолями ЦНС (НБ и ГНБ) с оценкой времени рецидива и смерти пациентов. Более того доказана кардинальная разница в длительности БРВ и ОВ у пациентов с НБ и ГНБ. Поэтому исключение ГНБ из классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, по нашему убеждению, является преждевременным. При формировании нозологических единиц в классификации необходимо учитывать не только морфо-молекулярные характеристики, но и различия в прогнозе заболевания для пациентов.

Заключение. В данной статье были проанализированы клиничко-морфологические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на выживаемость взрослых пациентов с НБ и ГНБ ЦНС. Было показано, что морфологический тип опухоли (наличие опухолевого ганглионарного компонента) кардинально влиял на длительность БРВ и ОВ у взрослых пациентов. Так у пациентов с ГНБ риск рецидива и смерти выше, чем у пациентов с НБ. При планировании оперативного лечения у пациентов с ГНБ необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли, что существенно улучшает прогноз. У пациентов с НБ допустима резекция опухоли в объеме более 50 %. У пациентов с ГНБ в первой линии терапии необходимо проводить химиотерапию темозоломидом в объеме более 6 циклов. Открытым остается вопрос о проведении профилактического краниоспинального облучения, хотя у пациентов с ГНБ такой подход мог бы увеличить продолжительность жизни. Из изученных молекулярно-генетических aberrаций только ген VEGF являлся прогностически значимым маркером у взрослых пациентов с ГНБ, что может лечь в основу использования таргетной терапии моноклональным антителом Бевацизумаб. Для пациентов с НБ при дальнейшем накоплении клинического материала планируется определить наиболее эффективную схему химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Анастасия Сергеевна Нечаева /
Anastasia Sergeevna Nechaeva
<https://orcid.org/0000-0001-9898-5925>

Марина Витальевна Мацко /
Marina Vitalievna Matsko
<https://orcid.org/0000-0003-1564-0943>

Алексей Юрьевич Улитин /
Alexey Yurievich Ulitin
<https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>

Евгений Наумович Имянитов /
Evgeny Naumovich Imyanitov
<https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Аглая Геннадиевна Иевлева /
Aglaya Gennadiyevna Iyevleva
<https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>

Илья Валерьевич Бизин /
Ilya Valeryevich Bizin
<https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>

Литература / References

- David N. L., Arie P., Pieter W., Daniel J. B., Ian A. C., Dominique F. B., 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
- Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Caveness W. K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica.* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Ostrom Q. T., Price M., Neff C. et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Supplement_5): v1–v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202
- Baehring J., Brem S., Butowski N., et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2021 Central Nervous System Cancers [Internet]. 2021. Available from: www.nccn.org/home/
- Tanaka M., Shibui S., Nomura K., et al. Pineal ganglioneuroblastoma in an adult. *J Neurooncol.* 1999; 44:169–73. DOI: 10.1023/A:1006308205805
- 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
- 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
- Schipper M. H., Van Duinen S. G., Taphoorn M. J., et al. Cerebral ganglioneuroblastoma of adult onset: Two patients and a review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2012; 114(6):529–34. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.03.015
- Sturm D., Orr B. A., Toprak U. H., et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016 Feb 25;164(5):1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015
- Schwalbe E. C., Hayden J. T., Rogers H. A., 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
- 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
- Hwang E. I., Kool M., Burger P. C., 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 ACNS 0332 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:3388–95. DOI: 10.1200/JCO.2017.
- Mitiushkina N. V., Iyevleva A. G., Poltoratskiy A. N. et al. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer cytopathol.* 2013;121(7):370–6. DOI: 10.1002/cncy.21281
- Wen P. Y., Macdonald D. R., Reardon D. A., et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541
- Bennett J. J., Rubinstein L. J. The biological behavior of primary cerebral neuroblastoma: A reappraisal of the clinical course in a series of 70 cases. *Annals of Neurology.* 1984;16(1):21–7. DOI: 10.1002/ana.410160106
- 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
- Улитин А. Ю., Мацко М. В., Кобыяков Г. Л., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (12). 113–140. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140 [Ulitin A. Yu., Matsko M. V., Kobayakov G. L., et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2022 (12).* 113–140. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140 (in Russ.)]
- 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
- Akin M., Ergen S. A., Öz 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
- 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