

Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с амплификацией *PLAGL1*: описание клинического случая и обзор литературы

Л.В. Ольхова¹, О.Г. Желудкова^{2,3}, М.В. Рыжова⁴, Ю.В. Кушель⁴, Л.В. Шишкина⁴, П.А. Романов², Т.В. Постникова²

¹РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

²ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

³ООО «ЛДЦ МИБС»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

⁴ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

Эмбриональная опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2* — это новый тип новообразований у детей, впервые описанный в 2023 г. Она может локализоваться в любом отделе ЦНС и обусловлена амплификацией генов семейства *PLAG*. В последнем издании классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2021 г.) данная опухоль как отдельный тип еще не определена. В зарубежной литературе описано 27 случаев эмбриональных опухолей ЦНС с амплификациями *PLAGL1* и *PLAGL2* у детей. Единого стандарта терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения являются резекция объемного образования, а также полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией.

В данной статье продемонстрирован клинический случай девочки 2,5 лет с эмбриональной опухолью с амплификацией *PLAGL1*, подробно описана тактика терапии и представлен анализ случаев, ранее описанных в международной литературе.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, дети, эмбриональная опухоль с амплификацией *PLAG*

Для цитирования: Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Кушель Ю.В., Шишкина Л.В., Романов П.А., Постникова Т.В. Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с амплификацией *PLAGL1*: описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):85–94.

Информация об авторах

Л.В. Ольхова: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ, врач-детский онколог ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: clclud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург 2-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-код: 4894-6237

Л.В. Шишкина: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-код: 6341-2050

П.А. Романов: к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ, e-mail: nptc_xray@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1898-7769>

Т.В. Постникова: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>, SPIN-код: 3326-4129

Вклад авторов

Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

М.В. Рыжова, Л.В. Шишкина: предоставление нейрпатоморфологических данных

Ю.В. Кушель: проведение нейрохирургического этапа лечения

П.А. Романов: предоставление данных лучевых исследований и их описание

Т.В. Постникова: предоставление катamnестических данных пациентов

Embryonal tumor of the central nervous system with *PLAGL1* amplification: a case report and literature reviewL.V. Olkhova¹, O.G. Zheludkova^{2,3}, M.V. Ryzhova⁴, Yu.V. Kushel⁴, L.V. Shishkina⁴, P.A. Romanov², T.V. Postnikova²¹Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 119571, Russia; ²V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

Embryonal tumor of the central nervous system (CNS) with *PLAGL1/PLAGL2* amplification is a new type of CNS tumors in children, first described in 2023. They can be localized in any part of the CNS and, as their name suggests, are caused by the amplification of genes of the *PLAG* family. At present, this tumor is not yet defined as a separate type in the latest edition of the WHO classification in 2021. In the foreign literature, 27 cases of embryonal tumors of the CNS with *PLAGL1* and *PLAGL2* amplification in children have been described. A single standard of therapy has not yet been developed; the optimal treatment method is resection of the tumor, as well as polychemotherapy in combination with radiation therapy.

This article presents a clinical case of a 2.5-year-old girl with an embryonal tumor with *PLAGL1* amplification, describes in detail the treatment tactics and presents an analysis of cases previously described in international literature.

Key words: CNS tumors, children, embryonal tumor with *PLAG* amplification

For citation: Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Ryzhova M.V., Kushel Yu.V., Shishkina L.V., Romanov P.A., Postnikova T.V. Embryonal tumor of the central nervous system with *PLAGL1* amplification: a case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):85–94.

Information about the authors

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Chief Researcher of V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: cledud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mryzhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon of 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kushel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-code: 4894-6237

L.V. Shishkina: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-code: 6341-2050

P.A. Romanov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department of V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, e-mail: npic_xray@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1898-7769>

T.V. Postnikova: Pediatric Oncologist 2nd Oncology Department of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>, SPIN-code: 3326-4129

Authors' contribution

L.V. Olkhova, O.G. Zheludkova: choosing the subject of publication, article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

M.V. Ryzhova, L.V. Shishkina: providing of neuropathological data

Yu.V. Kushel: carrying out the neurosurgical stage of treatment

P.A. Romanov: provision of radiation research data and their description

T.V. Postnikova: providing follow-up data of patients

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

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

Введение

В настоящее время опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей являются самыми распространенными солидными опухолями, составляют 26 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей и занимают 2-е место по частоте среди всех ЗНО, уступая только лейкозам и лимфомам [1]. По данным последнего статистического отчета CBTRUS, в период с 2017 по 2021 г. заболеваемость опухолями ЦНС у пациентов до 20 лет составила 5,61 на 100 тыс. населения [2]. Наиболее распространенными ЗНО ЦНС у детей являются эмбриональные опухоли и глиомы [3].

Согласно последней классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (2021 г.) эмбриональные опухоли подразделяют-

ся на 2 основные подгруппы: «медуллобластома» и «другие эмбриональные опухоли ЦНС» [4]. В свою очередь, последняя подгруппа в настоящее время включает 5 конкретных категорий, основанных на профилях метилирования ДНК: атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, крибриформную нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную опухоль с многослойными розетками (ETMR), нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2* и опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией *BCOR* [4, 5]. Широкое внедрение современных молекулярных методов исследования новообразований позволяет выделять новые варианты опухолей ЦНС, которые в классификации Всемирной организации здравоохранения еще не определены в отдельные типы.

Так, в 2023 г. был описан новый тип эмбриональной опухоли ЦНС у детей, характеризующийся повторяющимися амплификациями (увеличением копий) гена, аналогичного гену плеоморфной аденомы (pleomorphic adenoma gene). Эти опухоли имеют общие морфологические черты ЗНО и не экспрессируют GFAP. Тип этих недоброкачественных по течению новообразований получил название ET PLAGL — эмбриональные опухоли с амплификацией *PLAGL* (*PLAG like*) [6]. Примерно в 10 % случаев отсутствует амплификация этого гена, но выявляется его слияние с другими генами (например, *EWSR1*, *FOXO1*, *EP300*). Данные типы опухолей гистологически схожи с эпендимомы, в дальнейшем они были выделены в отдельный метилиационный кластер и названы нейроэпителиальными опухолями со слиянием *PLAGL1* [7, 8]. Ввиду крайней редкости, а также новизны этих опухолей в настоящее время нет единого подхода в терапии. Так, в лечении эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL* применяются хирургическая резекция, полихимиотерапия (ПХТ), в том числе высокодозная, а также лучевая терапия (ЛТ) [8–11]. Пациентам с нейроэпителиальными опухолями со слиянием *PLAGL1* выполняется их резекция с возможным дальнейшим динамическим наблюдением без применения специфической терапии [7–13].

В нашей работе мы представляем клинический случай чрезвычайно редкой эмбриональной опухоли ЦНС нового типа с амплификацией *PLAGL1*, особенности ее диагностики и лечения.

Описание клинического случая

У пациентки в возрасте 2 лет 6 месяцев заболевание манифестировало появлением головных болей, в дальнейшем присоединились псевдобульбарная симптоматика и правосторонний гемипарез. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлено объемное образование левой половины Варолиева моста, распространяющееся на среднюю ножку и смежные отделы гемисферы мозжечка слева, размерами около $37 \times 23 \times 25$ мм, с невыраженным перифокальным отеком, гетерогенной структуры с мелкокистозными включениями, без признаков кровоизлияния, с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества (рис. 1). По данным МРТ спинного мозга метастатического поражения не выявлено.

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко выполнена частичная резекция опухоли левой половины Варолиева моста с нейрофизиологическим мониторингом. В послеоперационном периоде по данным МРТ ЦНС выявлены признаки остаточной опухоли, метастатического поражения спинного мозга не обнаружено (рис. 2).

Цитологическое исследование ликвора не проводили в связи с большими размерами остаточной опухоли. По результатам гистологического исследования верифицирована низкодифференцированная злокачественная опухоль без выявления мутации *SMARCB1*. Подробные гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли представлены на рис. 3.

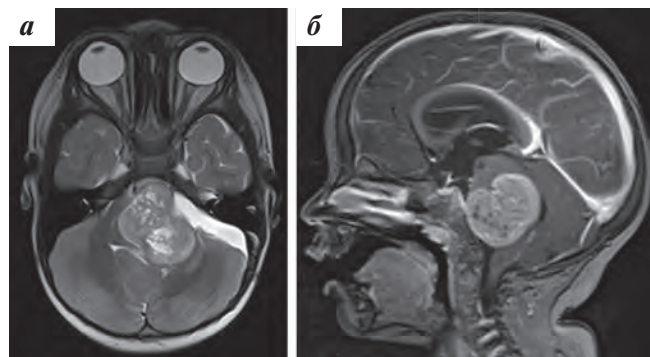


Рис. 1. МРТ головного мозга нативная (а) и с контрастным усилением (б): картина объемного образования левой половины Варолиева моста с распространением на среднюю ножку и смежные отделы гемисферы мозжечка слева, размерами около $37 \times 23 \times 25$ мм, с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества

Fig. 1. MRI of the brain natively (a) and with contrast enhancement (b): a picture of a volumetric lesion of the left half of the pons, extending to the middle peduncle and adjacent parts of the cerebellar hemisphere on the left, measuring approximately $37 \times 23 \times 25$ mm with intense uneven accumulation of contrast agent

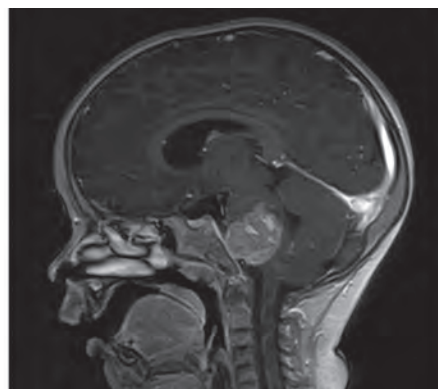


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением: картина объемного образования левой половины Варолиева моста с распространением на среднюю ножку мозжечка слева, размерами около $33 \times 32 \times 27$ мм, с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества

Fig. 2. MRI of the brain with contrast enhancement: a picture of a volumetric lesion of the left half of the pons, extending to the middle peduncle, measuring approximately $33 \times 32 \times 27$ mm with intense uneven accumulation of contrast agent

Проведено полногеномное метилирование на секвенаторе Illumina Next-Seq 550 Sequencing System согласно ранее описанной методике [14]. По предыдущей версии классификатора опухолей мозга (Brain tumor classifier, version 11b4) патологическая ткань не соответствовала ни одному из известных метилиационных классов, в новой версии (12.5) был получен высокий коэффициент соответствия (0,99) для эмбриональной опухоли ЦНС с амплификацией семейства генов *PLAG*. Выявлена амплификация генов на 6-й хромосоме, таким образом, имеет место амплификация гена *PLAGL1* (рис. 4).

Далее в условиях НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ пациентка получала ПХТ согласно европейскому протоколу HIT-MED 2017 — без интравентрикулярного введения химиопрепаратов. После 3 курсов 96-часовой инфузии с применением химиопрепаратов карбоплатин и этопозид был получен положительный эффект в виде небольшого уменьшения размеров опухоли, достигнут большой частичный ответ (рис. 5).

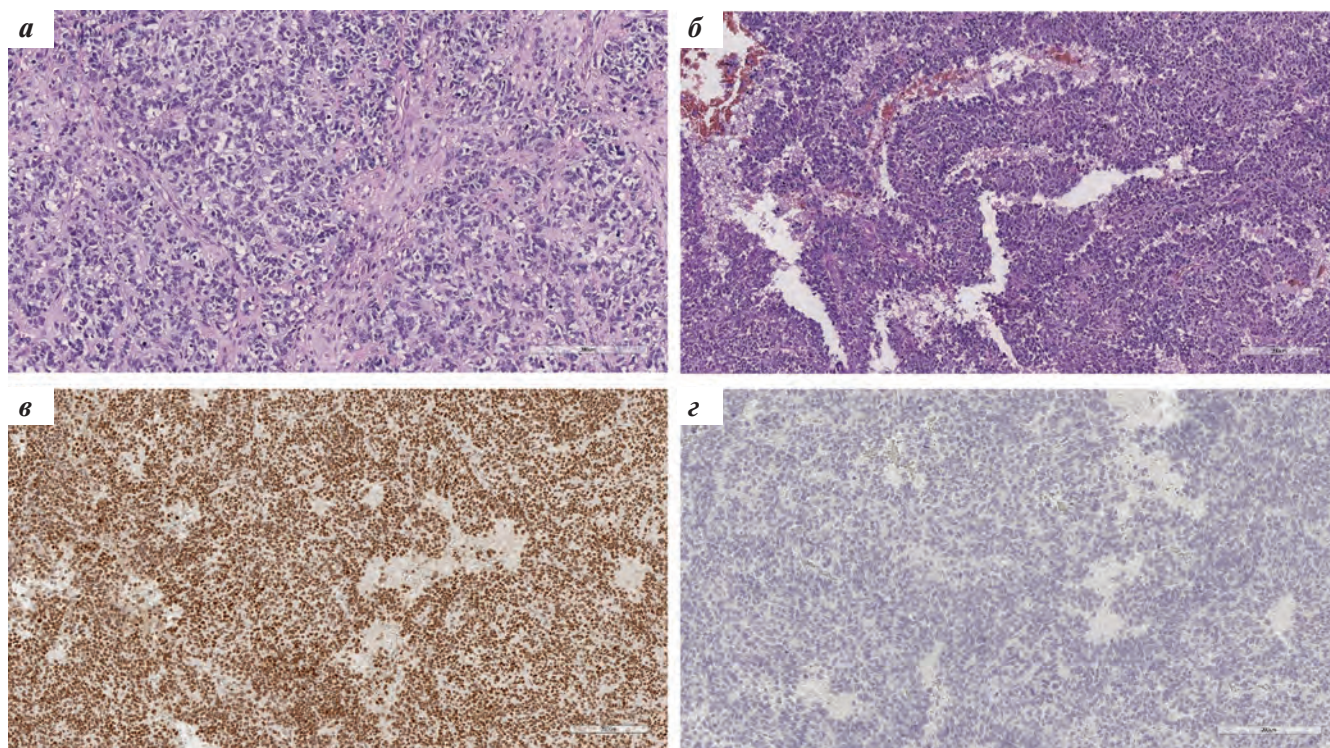


Рис. 3. Гистологические препараты опухоли: а — картина ЗНО с выраженной микроваскулярной пролиферацией, приводящей к фиброзу стромы. Между пролиферирующими сосудами расположены клетки злокачественной опухоли с частыми митозами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — клетки злокачественной опухоли образуют структуры по типу ворсинок, в центре которых расположен сосуд. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$; в — иммуногистохимическое исследование с антителом INI1. Наблюдается тотальная ядерная экспрессия INI1 (коричневое окрашивание) в ядрах опухолевых клеток (что говорит об отсутствии мутации SMARCB1) и эндотелии сосудов (внутренний контроль корректной работы антитела), $\times 100$; г — иммуногистохимическое исследование с антителом SALL4. Экспрессия отсутствует (ядра опухолевых клеток не имеют коричневого окрашивания), что исключает ETMR, $\times 150$

Fig. 3. Histological preparations of the tumor: a — picture of a malignant tumor with pronounced microvascular proliferation leading to stromal fibrosis. Malignant tumor cells with frequent mitoses are located between the proliferating vessels. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; б — malignant tumor cells build structures like villi, with a vessel located in the center of the villi. Hematoxylin and eosin staining, $\times 300$; в — immunohistochemical study with the INI1 antibody. Total nuclear expression of the INI1 (brown staining) is observed both in the nuclei of tumor cells (which indicates the absence of SMARCB1 mutation) and in the vascular endothelium (internal control of the correct functioning of the antibody), $\times 100$; г — Immunohistochemical study with SALL4 antibody. Expression is absent (tumor cell nuclei do not have brown staining), which excludes ETMR, $\times 150$

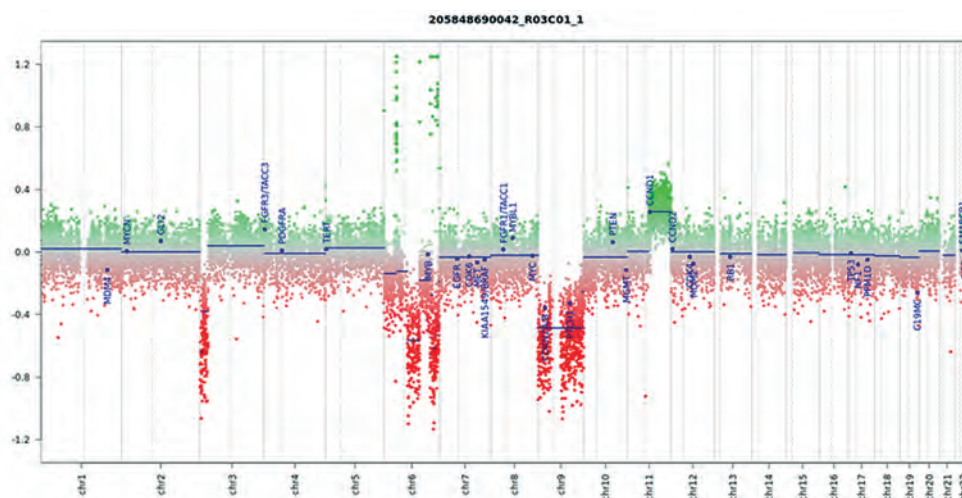


Рис. 4. Полногеномное метилирование на секвенаторе Illumina Next-Seq 550 Sequencing System

Fig. 4. DNA methylation on the Illumina Next-Seq 550 Sequencing System

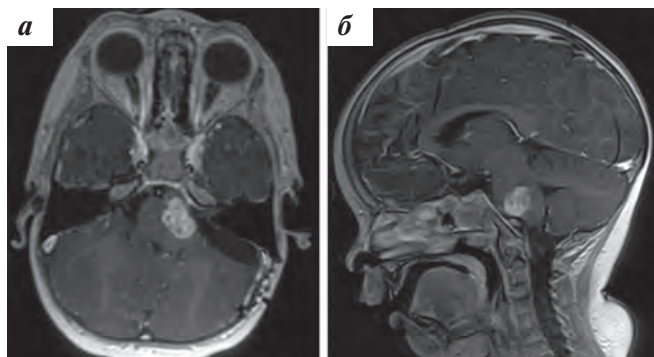


Рис. 5. МРТ с контрастированием в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после 3 курсов ПХТ

Fig. 5. T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (b) projections after 3 courses of polychemotherapy

С учетом крайне редкого гистологического диагноза эмбриональной опухоли, возраста пациентки младше 3 лет, отсутствия метастазирования и субтотального регресса новообразования на фоне стандартной ПХТ, отсутствия единых стандартов терапии принято решение о проведении тандемной высокодозной ПХТ с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток. Первый курс высокодозной ПХТ включал этопозид (суммарная доза (СД) 1000 мг/м²) и карбоплатин (СД 2000 мг/м²), 2-й курс — циклофосамид (СД 4500 мг/м²) и тиотепу (СД 900 мг/м²). Трансплантацию выполняли на фоне стандартной сопроводительной терапии, в том числе профилактики пневмоцистной, грибковой, бактериальной и вирусной инфекций. Восстановление лейкопоза было зафиксировано на +14-й день после первой аутологичной трансплантации и на +13-й день после второй — на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Посттрансплантационный период после второй аутологичной трансплантации осложнился развитием герпетической инфекции, которая купирована на фоне противовирусной терапии. На фоне противомикробной и симптоматической терапии все осложнения были купированы, трансплантат функционировал удовлетворительно.

В дальнейшем в ЛДЦ МИБС пациентке проведен курс протонной ЛТ в объеме краниоспинального облучения (КСО) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,6 Гр № 15 до суммарной очаговой дозы (СОД) 24 Гр с последовательным локальным бустом на область остаточной опухоли левой половины Варолиево моста в РОД 1,8 Гр № 17 до СОД 30,6 Гр (суммарно до СОД 54,6 Гр).

МРТ после ЛТ свидетельствовала о полном регрессе остаточной опухоли в левых отделах Варолиево моста и левой средней ножке мозжечка (размер послеоперационных изменений составил 1,1 × 0,7 × 0,5 см) (рис. 6).

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга с ¹¹С-метионином не выявила метаболически активной опухоли.

По данным цитологического исследования ликвора опухолевых клеток выявлено не было.

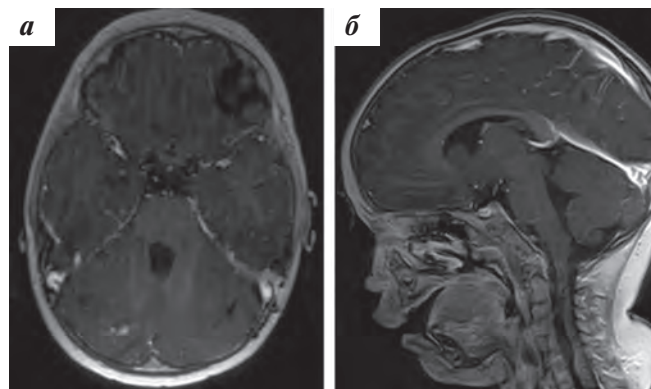


Рис. 6. МРТ с контрастированием в режиме T1 в аксиальной (а) и сагиттальной (б) проекциях после окончания комплексной терапии

Fig. 6. T1-weighted MRI with contrast in axial (a) and sagittal (b) projections after completion of complex therapy

Таким образом, имел место полный ответ на проведенную терапию. Девочка находится на динамическом наблюдении. На момент написания статьи длительность наблюдения за пациенткой с момента постановки диагноза составила 39 мес.

Обсуждение

Эмбриональные опухоли ЦНС у детей включают широкий спектр агрессивных ЗНО высокой группы риска. До недавнего времени схожие морфологические признаки этих опухолей представляли проблему в диагностике. Однако достижения в геномной технологии, интегрированные с существующими гистопатологическими данными, позволили более точно классифицировать и диагностировать эти опухоли [4]. Методика полногеномного метилирования ДНК стала важным инструментом как для классификации ранее известных опухолей ЦНС, так и для идентификации новых подтипов новообразований мозга, как это имеет место в случае недавно описанной эмбриональной опухоли с амплификацией *PLAGL1* [5, 6]. К генам семейства *PLAG* относятся *PLAGL1*, расположенный на хромосоме 6q24, *PLAG1*, расположенный на хромосоме 8q12, и *PLAGL2*, расположенный на хромосоме 20q11, которые кодируют факторы транскрипции цинкового пальца C2H2, участвующие в различных процессах, включая регуляцию клеточного цикла и пролиферацию [15]. Амплификация *PLAGL1* или *PLAGL2* была описана в опухолях мозга, состоящих из примитивных эмбриональных клеток, без устойчивой экспрессии GFAP и синаптофизина с окрашиванием десмином [6]. При этом стоит подчеркнуть, что эмбриональные опухоли с амплификацией *PLAGL1* и *PLAGL2* отличаются различными клиническими характеристиками и прогнозом. Случаи эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2*, ранее описанные в международной литературе, представлены в таблице.

Анализ клинических примеров эмбриональных опухолей ЦНС с амплификацией *PLAGL*, ранее опубликованных в международной литературе (по данным PubMed и Google Scholar; период публикации — 2023–2025 гг.) (начало)

Analysis of clinical examples of CNS embryonal tumors with *PLAGL* amplification, previously published in the international literature (according to PubMed and Google Scholar; publication period: 2023–2025) (beginning)

№	Автор, год издания Author, year of publication	Амплификация Amplification	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Локализация Localization	Объем операции Volume of operation	Химиотерапия Chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome
1	Kecsk, 2023, 2025 [6, 10]	<i>PLAGL1</i>	17	—	ИТ IT	ЧР PR	Carbo/VP	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 55 мес Alive, PFS and OS — 55 mos
2		<i>PLAGL1</i>	16,3	Женский Female	СТ ST	1 и 2 — ЧР 1 and 2 — PR	ICE	Локально 59,4 Гр Local 59,4 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 43 мес Alive, PFS and OS — 43 mos
3		<i>PLAGL1</i>	15,5	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	Temozolomide	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 38 мес Alive, PFS and OS — 38 mos
4		<i>PLAGL1</i>	6,5	Женский Female	СТ ST	Биопсия Biopsy	PEI + MB-maintenance	КСО 36 Гр, буст 54 Гр CSI 36 Gy, boost 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 26 мес Alive, PFS and OS — 26 mos
5		<i>PLAGL1</i>	1,4	Женский Female	СТ ST	ТР TR	Head Start III	Не проводилась Not conducted	Жива, ВБП и ОБ — 120 мес Alive, PFS and OS — 120 mos
6		<i>PLAGL1</i>	2	Мужской Male	ИТ IT	ТР TR	SKK	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 90 мес, ОБ — 96 мес Alive, PFS — 90 mos, OS — 96 mos
7		<i>PLAGL1</i>	2,5	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	SKK	Не проводилась Not conducted	Жива, ВБП и ОБ — 28 мес Alive, PFS and OS — 28 mos
8		<i>PLAGL1</i>	13	Женский Female	СТ ST	ТР TR	Temozolomide	Локально 59,4 Гр Local 59,4 Gy	Умерла, ВБП — 88 мес, ОБ — 110 мес Dead, PFS — 88 mos, OS — 110 mos
9		<i>PLAGL1</i>	7	Женский Female	ИТ IT	1 и 2 — биопсия, 3 — ТР 1 and 2 — biopsy, 3 — TR	Не проводилась Not conducted	Локально 59,4 Гр Local 59,4 Gy	Умерла, ВБП — 24 мес, ОБ — 48 мес Dead, PFS — 24 mos, OS — 48 mos
10		<i>PLAGL1</i>	9	Женский Female	СТ ST	ТР TR	НД ND	КСО 36 Гр, буст 54 Гр CSI 36 Gy, boost 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 180 мес Alive, PFS and OS — 180 mos
11		<i>PLAGL1</i>	18,3	Мужской Male	ИТ IT	ТР TR	Не проводилась Not conducted	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умер, ВБП — 3 мес, ОБ — 9 мес Dead, PFS — 3 mos, OS — 9 mos
12		<i>PLAGL2</i>	1	Мужской Male	СТ ST	1 — биопсия, 2 и 3 — ЧР 1 — biopsy, 2 and 3 — PR	CWS VHR	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умер, ВБП — 13 мес, ОБ — 40 мес Dead, PFS — 13 mos, OS — 40 mos
13		<i>PLAGL2</i>	1,9	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	SKK	Не проводилась Not conducted	Умерла, ВБП — 28 мес, ОБ 54 мес Dead, PFS — 28 mos, OS — 54 mos
14		<i>PLAGL2</i>	2,5	Мужской Male	СТ ST	ТР TR	Carbo/VP + MEMMAT	Не проводилась Not conducted	Умер, ВБП — 12 мес, ОБ — 45 мес Dead, PFS — 12 mos, OS — 45 mos

Анализ клинических примеров эмбриональных опухолей ЦНС с амплификацией *PLAGL*, ранее опубликованных в международной литературе (по данным PubMed и Google Scholar; период публикации — 2023–2025 гг.) (окончание)

Analysis of clinical examples of CNS embryonal tumors with *PLAGL* amplification, previously published in the international literature (according to PubMed and Google Scholar; publication period: 2023–2025) (end)

№	Автор, год издания Author, year of publication	Амплификация Amplification	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Локализация Localization	Объем операции Volume of operation	Химиотерапия Chemotherapy	ЛТ Radiation therapy	Исход Outcome
15	Keck, 2023, 2025 [6, 10]	<i>PLAGL2</i>	2	Мужской Male	СТ ST	ЧР PR	VEC	Не проводилась Not conducted	Умер, ВБП — 1 мес, ОБ — 7 мес Dead, PFS — 1 mos, OS — 7 mos
16		<i>PLAGL2</i>	1,6	Мужской Male	ИТ IT	ЧР PR	SKK/PEI/Dox + HDCT with ASCR	КСО 19,4 Гр, буст 54 Гр CSI 19,4 Gy, boost 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 120 мес Alive, PFS and OS — 120 months
17		<i>PLAGL2</i>	1	Мужской Male	СТ ST	ЧР PR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 3 мес, ОБ — 70 мес Alive, PFS — 3 mos, OS — 70 mos
18		<i>PLAGL2</i>	1,8	Мужской Male	СТ ST	Биопсия Biopsy	Head Start III/HDCT with ASCR + temozolomide	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умер, ВБП — 15 мес, ОБ — 43 мес Dead, PFS — 15 mos, OS — 43 mos
18		<i>PLAGL2</i>	1,3	Мужской Male	СТ ST	ЧР PR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 2 мес, ОБ — 20 мес Alive, PFS — 2 mos, OS — 20 mos
20		<i>PLAGL2</i>	5	Женский Female	СТ ST	ТР TR	Temozolomide	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Умерла, ВБП — 11 мес, ОБ — 17 мес Dead, PFS — 11 mos, OS — 17 mos
21		<i>PLAGL2</i>	1	Мужской Male	СТ ST	НД ND	SKK	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП — 40 мес, ОБ — 56 мес Alive, PFS — 40 mos, OS — 56 mos
22		<i>PLAGL2</i>	1	Женский Female	СТ ST	НД ND	SKK	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 40 мес Alive, PFS and OS — 40 mos
23		<i>PLAGL2</i>	4	Мужской Male	СТ ST	НД ND	НД ND	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 8 мес Alive, PFS and OS — 8 mos
24		<i>PLAGL2</i>	2	Мужской Male	ИТ IT	ТР TR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жив, ВБП и ОБ — 26 мес Alive, PFS and OS — 26 mos
25	Maldonado, 2024 [11]	<i>PLAGL2</i>	4	Женский Female	ИТ IT	ЧР PR	Не проводилась Not conducted	Локально 54 Гр Local 54 Gy	Жива, ВБП и ОБ — 10 мес Alive, PFS and OS — 10 mos
26	Lee, 2024 [8]	<i>PLAGL1</i>	4	Мужской Male	СТ ST	1 и 2 — СР, 3 — ТР 1 and 2 — ST, 3 — TR	SJMB12	КСО 23,4 Гр, буст 54 Гр CSI 23,4 Gy, boost 54 Gy	Жив, ВБП и ОБ — 7 мес Alive, PFS and OS — 7 mos
27		<i>PLAGL2</i>	2	Женский Female	ИТ IT	ТР TR	Head Start III/HDCT with ASCR	Не проводилась Not conducted	Жива, ВБП и ОБ — 57 мес Alive, PFS and OS — 57 mos

Примечание. Примечание. ИТ — интратенториальная; СТ — супратенториальная; ТР — тотальная резекция; СР — субтотальная резекция; ЧР — частичная резекция; НД — нет данных; HDCT — высокодозная химиотерапия; ASCR — применение аутологических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОБ — общая выживаемость.

Note. IT — infratentorial; ST — supratentorial; TR — total resection; SR — subtotal resection; PR — partial resection; CSI — craniospinal irradiation; ND — no data; HDCT — high-dose chemotherapy; ASCR — autologous stem cell rescue; CSI — craniospinal irradiation; PFS — progression-free survival; OS — overall survival.

Данная подборка включает 27 пациентов с молекулярно подтвержденными опухолями ЦНС, классифицированными как эмбриональные опухоли с амплификацией семейства *PLAG* на основе метилирования, которые демонстрируют амплификацию либо *PLAGL1* ($n = 12$), либо *PLAGL2* ($n = 15$). Так, частота опухолей с амплификацией *PLAGL1* и *PLAGL2* различна у лиц женского и мужского пола. У девочек частота опухолей *PLAGL1* выше, чем у мальчиков (соотношение по полу ж:м составляет 8:4). *PLAGL2*-опухоли, наоборот, чаще встречаются у пациентов мужского пола (соотношение по полу ж:м составляет 5:10). Возраст на момент постановки диагноза широко варьируется: от 1,4 до 18,3 года для эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL1* (медиана – 9 лет) и от 1 года до 5 лет для эмбриональных опухолей с амплификацией *PLAGL2* (медиана – 1,9 года). В нашем случае возраст на момент постановки диагноза был 2,5 года. До установления данного молекулярного диагноза эти опухоли определялись первично как медуллобластомы, глиомы высокой степени злокачественности, саркомы, другие эмбриональные, нейроэпителиальные или неклассифицируемые опухоли. Соотношение супратенториальных и инфратенториальных опухолей в группе пациентов с амплификацией *PLAGL1* было одинаковым, а в группе с амплификацией *PLAGL2* более часто встречались опухоли супратенториальной локализации (соотношение 2:1). У 1 пациента с амплификацией *PLAGL1* на момент постановки диагноза были диагностированы метастатические очаги в пределах головного мозга (M2-стадия), и у 1 пациента с амплификацией *PLAGL2* развился ранний метастатический рецидив. Выполнение тотальной резекции было возможно у 7 из 12 пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* и у 5 из 15 пациентов с амплификацией *PLAGL2*. У 3 пациентов с амплификацией *PLAGL2* с признаками остаточной опухоли в послеоперационном периоде отмечалось раннее прогрессирование – в сроки от 1 до 3 мес.

В соответствии с первичными гистологическими диагнозами и с учетом возраста на момент диагностики пациентам проводили различные схемы терапии (см. таблицу). Так, большинство пациентов (9 из 12) с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* получали ПХТ после резекции опухоли (протокол указан в таблице), в 2 случаях ПХТ не проводилась (у обоих пациентов в дальнейшем констатирован летальный исход в сроки 9 и 48 мес), и у 1 пациента не представлены данные о варианте выполненной ПХТ. Среди пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL2* большинство (13 из 15) получали ПХТ, практически в половине случаев ($n = 6$) проводили высокодозную ПХТ с аутологичной трансплантацией, 1 пациент ПХТ не получал (он в ремиссии со сроком наблюдения 10 мес), и у 1 пациента не представлены данные о варианте проведенной ПХТ. Можно отметить, что лучшие результаты выживаемости были достигнуты у пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* на фоне менее

интенсивного лечения. ЛТ получали все пациенты с установленным диагнозом в возрасте старше 4 лет – проводили локальное облучение или КСО с бустом на ложе опухоли (см. таблицу). Также ЛТ использовали в качестве терапевтической опции в случае рецидива или прогрессирования болезни.

Рецидив или прогрессирование болезни были выявлены у 4 из 12 пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1*, при этом у 2 из них имели место поздние рецидивы в сроки более 5 лет от постановки диагноза (88 и 90 мес). В группе пациентов с амплификацией *PLAGL2* рецидив или прогрессирование болезни диагностированы у 9 пациентов в сроки от 1 до 40 мес.

Для данной когорты пациентов была рассчитана выживаемость по методу Каплана–Майера, сравнение функции выживаемости выполняли с использованием критерия log-rank. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

ББП была статистически значимо выше у пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1* по сравнению с пациентами с амплификацией *PLAGL2* ($p = 0,0262$) (рис. 7а). При этом статистически значимой разницы в ОБ среди этих 2 типов опухолей выявлено не было ($p = 0,27328$) (рис. 7б). Также не наблюдали статистически значимой разницы в выживаемости в зависимости от пола, возраста пациента, объема резекции и локализации первичной опухоли.

Заключение

Гистологическая диагностика опухолей ЦНС является сложной задачей, поскольку многие из них имеют сходные морфологические особенности. До недавнего времени опухоли ЦНС диагностировались на основании гистологических данных и вспомогательных тестов, таких как иммуногистохимия, однако в настоящее время специфическое молекулярное тестирование является стандартом диагностики и лечения эмбриональных опухолей и представляет важную диагностическую и прогностическую значимость.

Эмбриональные опухоли с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2* – это крайне редкие ЗНО ЦНС, диагностированные и дифференцированные от других типов эмбриональных опухолей ЦНС на основании молекулярно-генетического исследования совсем недавно. Учитывая небольшое количество зарегистрированных случаев, единого стандарта терапии в настоящее время нет.

В статье представлен обзор клинических случаев, ранее описанных в международной литературе, и проведен их детальный анализ. Так, резекция первичной опухоли и дальнейшая химиолучевая терапия являются основополагающими вехами в лечении данного типа новообразований. В нашем клиническом случае пациентка получила стандартную ПХТ по протоколу HIT-MED 2017, тандемную высокодозную ПХТ с аутологичной трансплантацией и протонную ЛТ

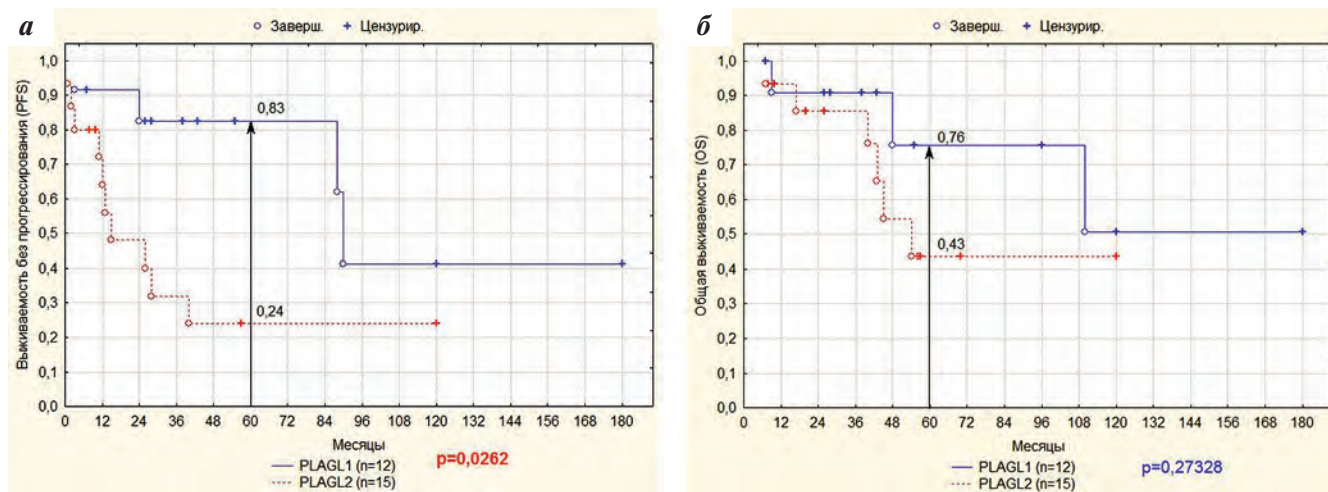


Рис. 7. ВБП (а) и ОБ (б) пациентов с эмбриональными опухолями с амплификацией *PLAGL1/PLAGL2* [6, 8, 10, 11]

Fig. 7. PFS (a) and OS (b) of patients with embryonal tumors with *PLAGL1/PLAGL2* amplification [6, 8, 10, 11]

в объеме КСО с локальным бустом на область остаточной опухоли. На фоне терапии отмечалось значительное уменьшение размеров остаточной опухоли с достижением полного ответа, документированного по данным нейровизуализации, позитронно-эмиссионной томографии и цитологического исследования ликвора.

Наш клинический случай уникален по нескольким причинам. Новообразование, выявленное у пациент-

ки, продемонстрировало молекулярные признаки эмбриональной опухоли с амплификацией *PLAGL1*, которые не зарегистрированы в классификации опухолей ЦНС. Пациентка жива в течение 39 мес от момента постановки диагноза после комплексной терапии. Это исследование дает уникальное представление о том, как данные опухоли ведут себя клинически в течение длительного периода наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang P., Ma K., Chen T., Xue X., Ma D., Wang S., Chen X., Meng H., Cui G., Gao B., Lin J., Feng H., Chu W. Risk factor analysis for progressive spinal deformity after resection of intracanal tumors – a retrospective study of 272 cases. *BMC Neurol.* 2020;20(1):34. doi: 10.1186/s12883-019-1594-x. PMID: 31973698. PMCID: PMC6977227.
- Price M., Ballard C., Benedetti J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro Oncol.* 2024;26(Suppl 6):vi1–85. doi: 10.1093/neuonc/noae145. PMID: 39371035. PMCID: PMC11456825.
- Ostrom Q.T., Price M., Ryan K., Edelson J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: Pediatric Brain Tumor Foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 3):iii1–38. doi: 10.1093/neuonc/noac161. PMID: 36066969. PMCID: PMC9447434.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. 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. PMID: 34185076. PMCID: PMC8328013.
- Кумирова Э.В., Озеров С.С., Рыжова М.В., Коновалов Д.М., Шехтман А.П., Емцова В.В., Вязова Ю.В., Андрианов М.М., Аббасова Е.В., Гвоздев А.А., Кадыров Ш.У., Карманов А.Л., Кушель Ю.В., Нечеснюк А.В., Пушкарёв О.И., Шапоchnik А.П., Штукерт А.В., Белогурова М.Б., Щербенко О.И., Румянцев А.Г. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией *FOXR2*. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):11–21. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-11-21 [Kumirova E.V., Ozerov S.S., Ryzhova M.V., Kononov D.M., Shekhtman A.P., Emtsova V.V., Vyazova Yu.V., Andrianov M.M., Abbasova E.V., Gvozdev A.A., Kadyrov Sh.U., Karmanov A.L., Kushel Yu.V., Nechesnyuk A.V., Pushkarev O.I., Shapochnik A.P., Shtukert A.V., Belogurova M.B., Shcherbenko O.I., Romyantsev A.G. Rare embryonic tumor of the central nervous system – neuroblastoma with *FOXR2*-activation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022;9(2):11–21. (In Russ.)].
- Keck M.K., Sill M., Wittmann A., Joshi P., Stichel D., Beck P., Okonechnikow K., Sievers P., Wefers A.K., Roncaroli F., Avula S., McCabe M.G., Hayden J.T., Wesseling P., Øra I., Nistér M., Kranendonk M.E.G., Tops B.B.J., Zapotocky M., Zamecnik J., Vasiljevic A., Fenouil T., Meyronet D., von Hoff K., Schüller U., Loiseau H., Figarella-Branger D., Kramm C.M., Sturm D., Scheie D., Rauramaa T., Pesola J., Gojo J., Haberler C., Brandner S., Jacques T., Sexton Oates A., Saffery R., Koscielniak E., Baker S.J., Yip S., Snuderl M., Ud Din N., Samuel D., Schramm K., Blattner-Johnson M., Selt F., Ecker J., Milde T., von Deimling A., Korshunov A., Perry A., Pfister S.M., Sahm F., Solomon D.A., Jones D.T.W. Amplification of the *PLAG*-family genes-*PLAGL1* and *PLAGL2* – is a key feature of the novel tumor type CNS embryonal tumor with *PLAGL* amplification. *Acta Neuropathol.* 2023;145(1):49–69. doi: 10.1007/s00401-022-02516-2. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2023;145(4):511–4. doi: 10.1007/s00401-023-02538-4. PMID: 36437415. PMCID: PMC9807491.
- Tauziède-Espariat A., Siegfried A., Nicaise Y., Dghayem D., Laprie A., Lubrano V., Richard P., Gauchotte G., Malczuk J., Klein O., Hasty L., Métais A., Chrétien F., Dangouloff-Ros V., Boddaert N., Sahm F., Sievers P., Varlet P., Uro-Coste E.; RENOCLIP-LOC. *PLAG1* fusions extend the spectrum of *PLAG(L)*-altered CNS tumors. *Acta*

- Neuropathol. 2023;146(6):841–4.
doi: 10.1007/s00401-023-02643-4. PMID: 37870637.
PMCID: PMC10627894.
8. Lee J.C., Koo S.C., Furtado L.V., Breuer A., Eldomery M.K., Bag A.K., Stow P., Rose G., Larkin T., Sances R., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Bodmer J.L., Willard N., Gokden M., Dahiya S., Roberts K., Bertrand K.C., Moreira D.C., Robinson G.W., Mo J.Q., Ellison D.W., Orr B.A. Concurrent ependymal and ganglionic differentiation in a subset of supratentorial neuroepithelial tumors with *EWSR1-PLAGL1* rearrangement. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):143. doi: 10.1186/s40478-024-01809-9. PMID: 39228008. PMCID: PMC11370057.
 9. d'Amati A., Adotti F., Gianni F., Cicala D., Covelli E., Cinalli G., D'Onofrio V., Errico M.E., Quaglietta L., Barresi S., Rossi S., Miele E., Antonelli M. *PLAG*-family amplified CNS embryonal tumour with *PLAG1* immunohistochemical expression: expanding the spectrum of diagnostic tools. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2025;51(2):e70017. doi: 10.1111/nan.70017. PMID: 40207790. PMCID: PMC11984066.
 10. Keck M.K., Tietze A., Bison B., Avula S., Engelhardt J., Faure-Contier C., Fenouil T., Figarella-Branger D., Goebell E., Gojo J., Haberler C., Hakumäki J., Hayden J.T., Korhonen L.S., Koscielniak E., Kramm C.M., Kranendonk M.E.G., Lequin M., Ludlow L.E., Meyronet D., Nyman P., Øra I., Perwein T., Pesola J., Rauramaa T., Reddingius R., Samuel D., Schouten-van Meeteren A.Y.N., Sexton-Oates A., Vasiljevic A., von Kalle T., Wefers A.K., Wesseling P., Zamecnik J., Zapotocky M., von Hoff K., Jones D.T.W. Comparative clinical and imaging-based evaluation of therapeutic modalities in CNS embryonal tumours with *PLAGL* amplification. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2025;51(2):e70015. doi: 10.1111/nan.70015. PMID: 40196918. PMCID: PMC11976507.
 11. Maldonado F., Geraldo A.F., Guarnizo A., Fernández-Ponce N., Baroni L., Rugilo C. Central nervous system embryonal tumor with *PLAGL1* amplification: a case report of a novel entity focusing on imaging findings. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(8):2603–7. doi: 10.1007/s00381-024-06422-8. PMID: 38642111.
 12. Копачев Д.Н., Рыжова М.В., Кисляков А.Н., Шайхаев Е.Г., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Мещеряков С.В., Власов П.А., Шкатова А.М., Семенова Ж.Б., Гуша А.О. Супратенториальная нейроэпителиальная опухоль со слиянием гена *PLAGL1* у детей – новый тип опухоли мозга с разнообразной морфологической картиной и отличительным метилиционным профилем (случай из практики и обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2024;88(2):62–8. doi: 10.17116/neiro20248802162. [Kopachev D.N., Ryzhova M.V., Kislyakov A.N., Shaykhaev E.G., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Meshcheryakov S.V., Vlasov P.A., Shkatova A.M., Semenova Zh.B., Guscha A.O. Supratentorial neuroepithelial tumor with *PLAGL1* gene fusion in children is a new type of brain tumor with a diverse morphological picture and a distinctive methylation profile. A case report and literature review. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2024;88(2):62–8. (In Russ.).]
 13. Sievers P., Henneken S.C., Blume C., Sill M., Schimpf D., Stichel D., Okonechnikov K., Reuss D.E., Benzel J., Maaß K.K., Kool M., Sturm D., Zheng T., Ghasemi D.R., Kohlhof-Meinecke P., Cruz O., Suñol M., Lavarino C., Ruf V., Boldt H.B., Pagès M., Pouget C., Schweizer L., Kranendonk M.E.G., Akhtar N., Bunkowski S., Stadelmann C., Schüller U., Mueller W.C., Dohmen H., Acker T., Harter P.N., Mawrin C., Beschoner R., Brandner S., Snuderl M., Abdullaev Z., Aldape K., Gilbert M.R., Armstrong T.S., Ellison D.W., Capper D., Ichimura K., Reifenberger G., Grundy R.G., Jabado N., Krskova L., Zapotocky M., Vicha A., Varlet P., Wesseling P., Rutkowski S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pajtler K.W., Sahm F. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2021;142(5):827–39. doi: 10.1007/s00401-021-02356-6. PMID: 34355256. PMCID: PMC8500895.
 14. Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии.* 2022;84(3):65–75. doi: 10.17116/ptol20228403165. [Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(3):65–75. (In Russ.).]
 15. Adnani L., Dixit R., Chen X., Balakrishnan A., Modi H., Touahri Y., Logan C., Schuurmans C. *Plag1* and *Plag2* have overlapping and distinct functions in telencephalic development. *Biol Open.* 2018;7(11):bio038661. doi: 10.1242/bio.038661. PMID: 30361413. PMCID: PMC6262857.

Статья поступила в редакцию: 20.06.2025. Принята в печать: 01.08.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.06.2025. Accepted for publication: 01.08.2025.