

# Роль синдромов предрасположенности к раку в развитии высокозлокачественных глиом у детей

Михалевская, Т.М.<sup>1</sup>; Романцова, А.С.<sup>1</sup>; Конопля, Н.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, <sup>2</sup>РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь

## Актуальность

Значительная часть (15,3%) злокачественных опухолей центральной нервной системы у детей возникает на фоне наследственных синдромов предрасположенности к раку. Высокозлокачественные глиомы (ВЗГ) характеризуются самой высокой смертностью среди солидных опухолей, в 9.1% случаев ассоциированы с наследственными синдромами (Gargallo P., Oltra S., 2021).

Клиническое значение выявления наследственных синдромов определяется в первую очередь необходимостью осуществлять дифференцированное лечение пациентов с наследственными синдромами (сокращение лучевой терапии; применение таргетных препаратов), а также возможностью проведения семейного генетического консультирования, правильного прогнозирования течения и выявления сопутствующих неопухолевых заболеваний, которые могут потребовать раннего вмешательства.

## Цель исследования

Изучение частоты встречаемости ВЗГ ассоциированных с синдромами предрасположенности к раку среди пациентов детского возраста в Республике Беларусь, описание особенностей клинического течения заболевания и оценка исходов лечения.

## Материалы, методы

Ретроспективный анализ данных 76 пациентов с ВЗГ, прооперированных в РНПЦ Неврологии и нейрохирургии и получавших лечение на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) с 2008 по 2023 гг. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом высокопроизводительного широкопанельного таргетного ДНК-секвенирования с использованием панели QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Германия), секвенирования по Сэнгеру. Исследование проводилось на замороженном материале опухолей и на парафиновых блоках. Для подтверждения герминального статуса обнаруженных вариантов исследовались образцы крови.

## Результаты исследования

Среди 76 пациентов с высокозлокачественными глиомами синдром предрасположенности к раку был установлен у 9 (11,8%) пациентов (Таблица 1).

В нашем исследовании у большинства пациентов (n=5) на момент диагностики глиомы не было признаков, позволяющих заподозрить наследственный синдром (Таблица 2).

Практически все пациенты получили стандартное лечение, включающее стандартную лучевую и химиотерапию, за исключением одного пациента с синдромом семейного рака молочной железы, получавшим олапариб для лечения рецидива опухоли. В 2 случаях развитие ВЗГ произошло в результате опухолевой трансформации низкоквалифицированных глиом и проведения лучевой терапии. У 7 пациентов произошел рецидив опухоли, у 1 пациента развилась вторая опухоль. Двухлетняя выживаемость до прогрессирования пациентов с глиомами с синдромами предрасположенности к раку составила 25% (95% ДИ 19–45), что ниже по сравнению с пациентами с ВЗГ, несвязанными с генетическими синдромами, – 29% (95% ДИ 2–37).

№	Наследственный синдром	Герминогенные мутации	Соматические мутации
1	CMMRD	MSH6 p.Phe1088fs	MRE11A c.29+1G>A, JAK1 p.Lys142fs, MDM4 p.Lys374Gln
2	DICER1	DICER1 p.Asp1709Asn	NF1 p.Trp223 fs, TP53 p.R248G
3	CMMRD	MSH2 p.Ala636Pro	TP53 p.R342Q, MDM2 p.Leu321fs, BRIP1 p.Ala551Glu, FGFR1 c.2070+2T>C
4	Нейрофиброматоз 1	NF1 p.Pro2613fs	
5	Синдром семейного рака молочной железы	BRCA1 c.5470-1G>A	TP53 p.Ile255Ser
6	Синдром семейного рака молочной железы	BRCA1 p. E1346fs*	ATM p.R337H
7	Синдром Ли-Фраумени	TP53 p.R150W	
8	Нейрофиброматоз 1	NF1 p.Gly127Glu	
9	Нейрофиброматоз 1	NF1 c.7063-1G>C	FUBP p.Ile322fs, BLM c.1544delA

Таблица 1. Результаты секвенирования

№	Пол пациента, возраст на момент диагностики заболевания	Наследственный анамнез	Пороки развития. Кожные проявления
1	Девочка, 16 лет	У сестры опухоль головного мозга	-
2	Мальчик, 1 год	-	-
3	Мальчик, 5 лет	-	-
4	Мальчик, 7 лет	-	Пятна café au lait, множественные нейрофибромы
5	Девочка, 4 года	-	-
6	Мальчик, 12 лет	У сестры лейкоз	-
7	Девочка, 4 года	У отца отца рак желудка, у бабушки отца рак молочной железы	-
8	Мальчик, 16 лет	-	-
9	Девочка, 8 лет	-	-

Таблица 2. Клинические данные пациентов

## Клинический случай:

Наиболее интересным случаем в нашем исследовании является возникновение ВЗГ на фоне DICER1 синдрома (MIM #601200). DICER1 представляет собой аутосомно-доминантный синдром предрасположенности к различным опухолям с вариабельной экспрессией и сниженной пенетрантностью. Чаще всего пациенты с DICER1 синдромом заболевают плевропульмональной blastomой, рабдомиосаркомой, раком щитовидной железы, опухолью Сертоли-Лейдига, пинеобластомой. У нашего пациента в возрасте 1 года была выявлена глиобластома селлярной области, а в возрасте 15 лет – первичная интракраниальная саркома Dicer1-mutant в мозжечке (рисунок 1). Глиобластома является крайне редким проявлением синдрома и встречается лишь в 2.98% of случаев (AACR Project GENIE). В настоящее время пациент находится в ремиссии.

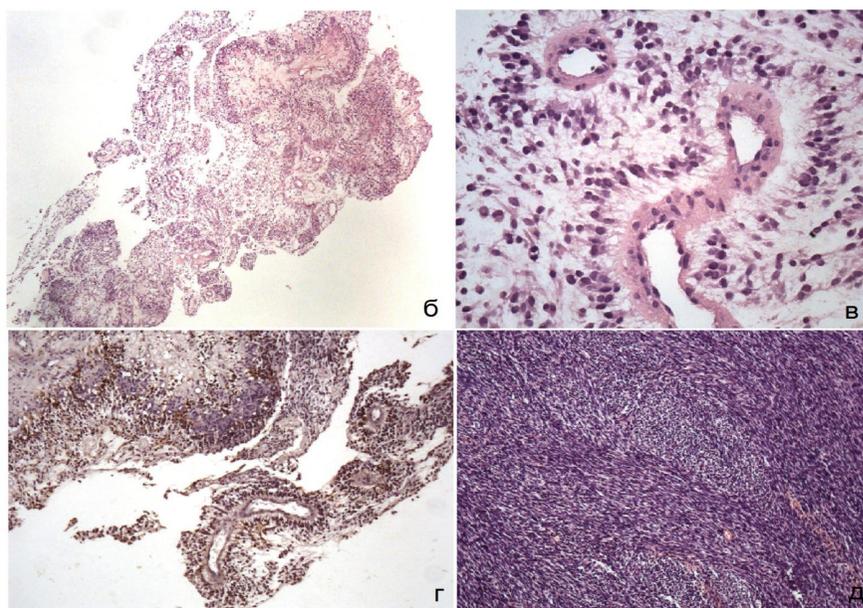
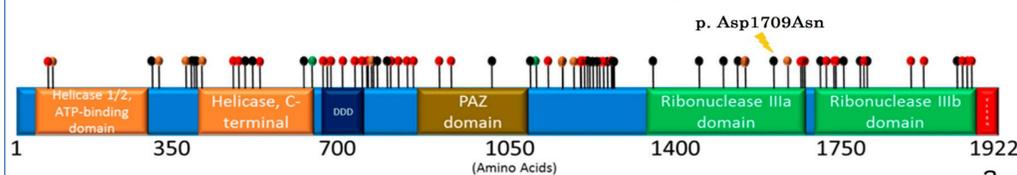


Рисунок 1. а - Схематическое изображение DICER1 гена; гистологическая картина глиобластомы пациента с DICER1 синдромом: б - окраска H&E, x5; в - окраска H&E, x40; г - иммуногистохимическое исследование с антителом к GFAP, x20; д - первичная интракраниальная саркома, окраска H&E, x10.

## Заключение

Высокозлокачественные глиомы, ассоциированные с наследственными синдромами, имеют неблагоприятное клиническое течение. Проведение молекулярного исследования на ранних этапах позволяет создать терапевтическую стратегию, минимизирующую неблагоприятное воздействие стандартных методов лечения и включающую более специфичные лекарственные средства.

\* Михалевская Т.М. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Беларусь, e-mail aisiat@tut.by