

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:

Меришавян Артур Арменович, врач-детский онколог боксированного отделения гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: merishavyan.artur@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124

Случай пилоидной астроцитомы ствола головного мозга

А.А. Меришавян, Л.И. Папуша, Э.Ф. Валиахметова, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, В.В. Бриллиантова, А.В. Артемов, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) ствола головного мозга являются редкой нозологической группой среди опухолей головного мозга у детей. В большинстве случаев радикальное удаление опухолей данной локализации невыполнимо, поскольку связано с высоким риском развития послеоперационных неврологических осложнений. В настоящее время отсутствуют единые подходы к ведению пациентов с наличием остаточной опухоли ствола головного мозга. Кроме того, существующие протоколы лечения ГНСЗ не учитывают молекулярно-генетические особенности опухоли. В данной статье описан случай пациентки с ГНСЗ ствола головного мозга после проведения биопсии. Верификация гистологического диагноза «пилоидная астроцитома», обнаружение химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF*, являющегося маркером благоприятного прогноза, а также отсутствие неврологического дефицита позволило выбрать тактику динамического наблюдения, несмотря на значительный объем опухоли. У ребенка в течение длительного времени, по данным нейровизуализации, сохраняется стабилизация заболевания. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности, опухоль ствола головного мозга, пилоидная астроцитома, химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*

Меришавян А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 120–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124

A case report of pilocytic astrocytoma of the brainstem

A.A. Merishavyan, L.I. Papusha, E.F. Valiakhmetova, A.E. Druy, L.A. Yasko, V.V. Brilliantova, A.V. Artyomov, A.I. Karachunsky

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Low-grade gliomas (LGGs) of the brainstem are a rare nosological group among brain tumours in children. In most cases, radical resection of the tumours localized in the brainstem is impossible due to the high risk of postoperative neurological complications. Presently, there are no uniform approaches to the management of patients with residual tumours of the brainstem; furthermore, current LGG treatment protocols disregard molecular and genetic features of the tumour. In our article we describe the case of the patient with LGG of the brainstem after the performed biopsy. Despite the large volume of the tumour, we decided to follow the patient over time due to the following factors: verification of the "pilocytic astrocytoma" histological diagnosis, detection of the *KIAA1549-BRAF* chimeric transcript (a marker of a favourable prognosis), as well as the absence of neurological deficit. According to the neuroimaging data, the child has stable disease for a long period of time. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: low-grade glioma, tumour of the brainstem, pilocytic astrocytoma, *KIAA1549-BRAF* chimeric transcript

Merishavyan A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 120–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.06.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Artur A. Merishavyan, a pediatric oncologist at the Hematology/Oncology Isolation Unit, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: merishavyan.artur@yandex.ru

Опухоли ствола головного мозга составляют 15% среди всех новообразований головного мозга у детей [1]. Из них 20% являются глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ). В 65% случаев гистологически ГНСЗ представлены пилоидной астроцитомой (ПА) [2]. Радикальная резекция, как правило, позволяет достичь локального и системного контроля над данными опухолями, если это

позволяет их локализация. При глиомах ствола головного мозга из-за глубокого расположения и нередко диффузного характера роста радикальную резекцию удается выполнить не всегда. Тактика ведения пациентов с нерадикально удаленными ГНСЗ ствола головного мозга в настоящее время четко не определена.

Важным звеном онкогенеза при ПА является активация сигнального пути MAPK/ERK. ПА у детей

в 70–80% случаев характеризуются наличием химерного гена *KIAA1549-BRAF* [3–5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Анамнез, обследование, хирургическое лечение

Девочка, 5 лет. Впервые родители обратили внимание на вынужденный наклон головы в 4-летнем возрасте. Спустя полгода стали отмечаться периодические обмороки. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена опухоль с относительно четкими контурами, располагающаяся в нижних отделах правой ножки мозжечка и в правых отделах ствола головного мозга, размерами 28 × 27 × 34 мм. По МРТ-характеристикам это гипointенсивная на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях опухоль, без признаков ограничения диффузии, активно и равномерно накапливающая контрастное вещество, с наличием кистозного компонента, с незначительно выраженным перифокальным отеком (рисунок А). Данные визуализации позволили предположить ГНСЗ. По данным проведенной МРТ спинного

мозга признаков метастатического поражения обнаружено не было.

Девочка поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в феврале 2018 г. через год от начала заболевания. При клиническом исследовании выявлены легкая мозжечковая симптоматика в виде небольшого нарушения координации справа, неустойчивости в позе Ромберга и стволовая симптоматика, проявляющаяся горизонтальным нистагмом. Проведена операция – биопсия образования ствола головного мозга. Использовался стандартный ретро-сигмовидный keyhole-доступ справа. В качестве безопасной зоны доступа в ствол головного мозга выбран промежуток между выходом корешков V и VII нервов справа. В послеоперационном периоде неврологических осложнений не отмечалось. Клинический статус ребенка оставался стабильным. Неврологический статус спустя 24 мес после операции остается стабильным, сохраняются умеренная мозжечковая симптоматика и горизонтальный нистагм.

Данные патоморфологического и молекулярно-генетического исследований

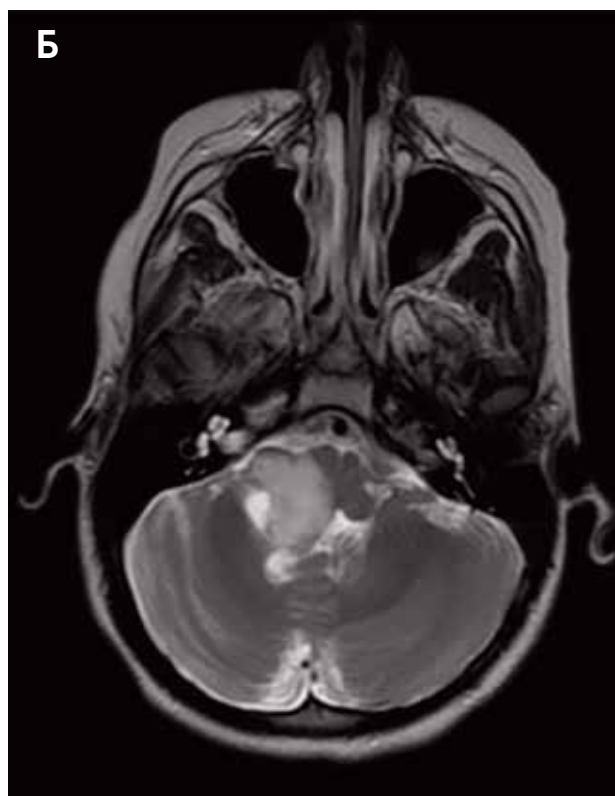
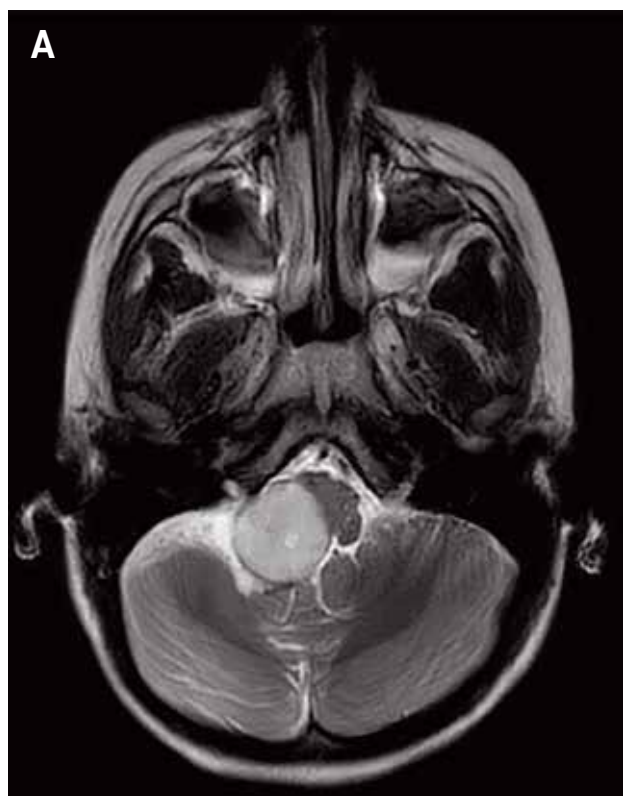
При гистологическом исследовании выявлены фрагменты ткани опухоли, сформированной отростчатыми и вытянутыми клетками с круглыми и оваль-

Рисунок

МРТ, T2-взвешенные изображения: А – до операции: наличие опухоли правой половины ствола головного мозга; Б – спустя 22 мес после операции, опухоль без динамики

Figure

Magnetic resonance imaging, T2-weighted images: А – prior to the operation: showing the tumour of the right half of the brainstem; Б – 22 months after the operation, the tumour shows no changes



ными ядрами. В ткани опухоли отмечены очаговые скопления эозинофильных гранулярных телец и волокон Розенталя. Капилляры с гломерулоидной трансформацией. Очаги некроза и митотическая активность в пределах исследованного материала не обнаружены.

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к GFAP, NF, S100, synaptophysin, chromogranin A, EMA, CD34, Ki-67, MyelinBP, NeuN. В ткани опухоли выявлена экспрессия GFAP и S100, экспрессия CD34 прослеживается только в эндотелии сосудов. Пролиферативная активность по Ki-67 в ткани опухоли около 2%. Морфологическая картина соответствует ПА, WHO grade I.

По данным молекулярно-генетического исследования ДНК из ткани опухоли не было обнаружено мутаций *H3F3A* K28M и *BRAF* V600E. При исследовании экспрессии химерных генов методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией был выявлен химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* (экзон 16 – экзон 9).

По данным послеоперационной МРТ головного мозга опухоль, располагающаяся в нижних отделах правой ножки мозжечка и в правых отделах ствола головного мозга, сохраняется в целом прежних размеров. В правых отделах появился послеоперационный дефект.

На основании проведенных исследований ребенку установлен диагноз: ПА правых отделов моста, продолговатого мозга и правой ножки мозжечка, стадия R+M0.

Дальнейшая терапия

С учетом расположения опухоли, ее гистологического варианта, отсутствия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров (*H3F3A* K28M и *BRAF* V600E) и отрицательной динамики в неврологическом статусе специфическая терапия пациентке не проводилась. Больная в течение 25 мес находится на динамическом наблюдении с периодическим выполнением МРТ (1 раз в 3 мес). Клинико-рентгенологическая картина свидетельствует о стабилизации болезни (рисунки Б). В случае прогрессии заболевания в качестве первой линии терапии планируется химиотерапия в режиме карбоплатин + винкристин по протоколу SIOP LGG 2004. Учитывая наличие у пациентки химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF*, при неэффективности химиотерапии будет обоснованным назначение таргетной терапии MEK-ингибитором.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухоли ствола головного мозга – патология преимущественно детского возраста. Диагностика новообразований ствола головного мозга основывается

на результатах неврологического осмотра и МРТ-исследования с контрастным усилением. При МРТ можно определить отграниченность опухоли от мозговых структур, ее точную топографию и предположить гистологическую принадлежность. Новообразования ствола головного мозга, которые на МРТ выглядят как диффузные (с нечеткими контурами), – это в основном опухоли моста мозга, имеющие гистологическое строение астроцитом II–IV степени злокачественности. На МРТ отмечаются деформация ствола, чаще моста, понижение или неоднородное изменение магнитно-резонансного (MP) сигнала на T1-взвешенных изображениях, повышение MP-сигнала на T2-взвешенных изображениях. На первых этапах контрастное усиление может отсутствовать, со временем оно появляется у большей части больных [6]. Опухоли ствола мозга, имеющие МРТ-картину отграниченных (с четкими контурами), – это преимущественно ПА (85%). По данным МРТ прослеживается достаточно четкая граница зоны понижения (на T1-взвешенных изображениях) и повышения (на T2-взвешенных изображениях и FLAIR) MP-сигнала по сравнению с окружающим мозговым веществом. Варианты накопления контрастного препарата различны: от отсутствия такового до равномерного распределения его по всему объему опухоли. У нашей пациентки по МРТ-характеристикам была отграниченная опухоль, гипоинтенсивная на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях, хорошо и равномерно накапливающая контрастное вещество, с наличием кистозного компонента, что позволило предположить ГНСЗ.

До развития хирургических технологий (нейрофизиологический мониторинг) проведение операций на стволе головного мозга, даже биопсий, было практически невозможно. Основным подходом к терапии пациентов с объемными образованиями ствола головного мозга, независимо от MP-характеристик опухоли, являлась лучевая терапия [7]. Первые публикации об удалении опухолей и проведении биопсии ствола головного мозга появились в 1986 г. [8].

Из-за глубокого расположения и наличия структур, повреждение которых может привести к неврологическому дефициту или его усугублению, выполнение радикальной резекции опухолей ствола головного мозга не всегда возможно. Одним из главных факторов, определяющих объем резекции, является клинический статус пациента. При минимальном неврологическом дефиците или его полном отсутствии методом выбора является биопсия либо частичная резекция. В нашем случае при планировании объема оперативного вмешательства было решено ограничиться биопсией, поскольку у ребенка отсутствовала грубая неврологическая симптома-

тика, а при радикальной/частичной резекции опухоли ствола головного мозга риск развития неврологического дефицита в виде бульбарной симптоматики и двигательных нарушений крайне высок (до 46% против 4% при биопсии) [9]. У нашей пациентки появления неврологического дефицита после операции не отмечено.

На сегодняшний день выбор стратегии лечения детей с ГНСЗ основывается на радикальности резекции. Если выполнено радикальное удаление опухоли, то пациент в дальнейшем находится на динамическом наблюдении. Когда новообразование удалено нерадикально, то при наличии остаточной опухоли небольших размеров и минимальном неврологическом дефиците динамическое наблюдение с тщательным МРТ-контролем является оптимальным подходом. Четких рекомендаций для пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в случае наличия большой остаточной опухоли и/или тяжелым неврологическим дефицитом не существует.

Согласно недавно опубликованным данным крупнейшего мультицентрового проспективного исследования SIOP-LGG 2004, в которое вошли 116 детей с ГНСЗ ствола головного мозга, более половины пациентов ($n = 59$) были только на динамическом наблюдении и не получали никакого адъювантного лечения после частичной резекции или биопсии опухоли, 57 (49%) больным потребовалось назначение лучевой или химиотерапии. Выполнение радикальной резекции опухоли приводило к развитию тяжелых постоперационных неврологических осложнений, но не влияло на показатели общей выживаемости [10]. Ретроспективное исследование, проведенное в госпитале St. Jude (США), продемонстрировало высокие показатели выживаемости у 25 детей с ГНСЗ ствола головного мозга. Резекция опухоли была проведена 19 пациентам, из них 14 не получали адъювантное лечение, 5 была выполнена химиотерапия при рецидиве (у всех был отмечен частичный или полный ответ). Десятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 71%, а общая выживаемость – 100% [11]. Таким образом, более половины всех пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга можно безопасно наблюдать, в то время как адъювантное лечение при прогрессии может контролировать заболевание. Благоприятный исход в группе адъювантной терапии с 5-летней общей выживаемостью 89% после химиотерапии и 94% после лучевой терапии подчеркивает целесообразность данной стратегии [10].

В настоящее время дополнительными факторами, определяющими прогноз и тактику ведения пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга, являются молекулярно-генетические маркеры опухоли. Наиболее частой генетической находкой при ГНСЗ у детей, в частности при ПА, является химерный транскрипт

KIAA1549-BRAF [3]. Согласно данным J. Holzapfel и соавт., химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* был обнаружен у 5 (29%) из 17 протестированных ГНСЗ ствола головного мозга, гетерозиготные мутации в гене *H3F3A* с заменой лизина на метионин в положении 28 (K28M) выявлены в 2 (11,8%) случаях, в гене *BRAF* (V600E) – в 1 (6%) случае [10]. Мутация V600E в гене *BRAF*, согласно данным другого исследования, при ГНСЗ ствола головного мозга встречается в 15% случаев [4]. Выживаемость пациентов с ГНСЗ зависит от генетических aberrаций. Так, при наличии химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* показатели выживаемости выше, чем у пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF*. Кроме того, было показано, что наличие мутаций *BRAF* V600E и *H3F3A* K28M является фактором риска трансформации опухоли в глиому высокой степени злокачественности [12–14]. У пациентов с ГНСЗ, у которых не было ответа на стандартную терапию, при наличии соответствующей генетической aberrации очень эффективна терапия как MEK-ингибиторами (траметиниб, селуметиниб), так и BRAF-ингибиторами (дабрафениб, вемурафениб) [3, 15–17]. В частности, F. Del Bufalo и соавт. продемонстрировали успешный опыт использования вемурафениба у детей с ГНСЗ срединной локализации, в том числе в стволе головного мозга: продолговатом, среднем мозге, и цервико-медуллярной локализации [18].

Несмотря на возможные риски, связанные с операцией, для всех опухолей срединной локализации рекомендуется проведение биопсии в целях гистологической верификации диагноза и выполнение молекулярно-генетических исследований, так как полученные данные могут служить основой для определения тактики лечения пациента и расширить терапевтические опции, а также предсказать возможное развитие трансформации опухоли из низкой в высокую степень злокачественности.

Отсутствие у нашей пациентки патогенных мутаций *BRAF* V600E и *H3F3A* K28M, являющихся маркерами неблагоприятного прогноза, а также неврологического дефицита позволило нам выбрать тактику динамического наблюдения даже с учетом наличия большой остаточной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с опухолью ствола головного мозга при подозрении на ГНСЗ необходимо проведение биопсии/резекции в целях верификации диагноза и определения молекулярно-генетических особенностей новообразования. При отсутствии выраженной неврологической симптоматики, рентгенологических признаков прогрессии новообразования, неблагоприятных молекулярно-биологических маркеров опухоли

пациентам может проводиться динамическое наблюдение. При наличии соответствующей генетической абберации при прогрессии заболевания может быть рассмотрена таргетная терапия в качестве дополнительной терапевтической опции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Merishavyan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Valiakhmetova A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Yasko L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Brilliantova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-7761>

Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Robinson K.E., Fraley C.E., Pearson M.M., Kuttesch J.F., Compas B.E. Neurocognitive late effects of pediatric brain tumors of the posterior fossa: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 2013; 19 (1): 44–53. DOI: 10.1017/S1355617712000987
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Rouse C., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1–63. DOI: 10.1093/neuonc/nou223
- Jones D.T.W., Kocialkowski S., Liu L., Pearson D.M., Backlund L.M., Ichimura K., et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008; 68 (21): 8673–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2097
- Korshunov A., Meyer J., Capper D., Christians A., Remke M., Witt H., et al. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118 (3): 401–5. DOI: 10.1007/s00401-009-0550-z
- Dimitriadis E., Alexiou G.A., Tsotsou P., Simeonidi E., Stefanaki K., et al. BRAF alterations in pediatric low-grade gliomas and mixed neuronal–glial tumors. *J Neuro Oncol* 2013; 113 (3): 353–8. DOI: 10.1007/s11060-013-1131-5
- Коновалов А.Н., Хухлаева Е.А., Гаврюшин А.В. Опухоли ствола головного мозга. Диагностика. Дифференцированный подход к лечению. Том II. М.: Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии; 2012. С. 123–139.
- Shibamoto Y., Takahashi M., Dokoh S., Tanabe M., Ishida T., Abe M. Radiation therapy for brain stem tumor with special reference to CT feature and prognosis correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (1): 71–6. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90372-6
- Epstein F., McCleary E. Intrinsic brainstem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 1986; 64 (1): 11–5. DOI: 10.3171/jns.1986.64.1.0011
- Se-Yi C., Chien-Hua C., Ming-Hsi S., Hsu-Tung L., Chiung-Chyi S. Stereotactic biopsy for brainstem lesion: Comparison of approaches and reports of 10 cases. *J Chin Med Assoc* 2010; 74 (3): 110–4. DOI: 10.1016/j.jcma.2011.01.024
- Holzzapfel J., Kandels D., Schmidt R., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., et al. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma – report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2019; 146 (12): 3385–96. DOI: 10.1002/ijc.32734
- Upadhyaya S.A., Koschmann C., Muraszko K., Venneti S., Garton H.J., Hamstra D.A., et al. Brainstem low-grade gliomas in children – excellent outcomes with multimodality therapy. *J Child Neurol* 2017; 32 (2): 194–203. DOI: 10.1177/0883073816675547
- Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnatry R., et al. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2934–41. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15
- Hawkins C., Walker E., Mohamed N., Zhang C., Jacob K., Shirinian M., et al. BRAF-KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4790–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0034
- Horbinski C., Nikiforova M.N., Hagenkord J.M., Hamilton R.L., Pollack I.F. Interplay among BRAF, p16, p53, and MIB1 in pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2012; 14: 777–89. DOI: 10.1093/neuonc/nos077
- Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A., Wu S., Nicolaidis T., Young Poussaint T., et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 2017; 19 (8): 1135–44. DOI: 10.1093/neuonc/now282
- Bouffet E., Kieran M., Hargrave D., Roberts S., Aerts I., Broniscer A., et al. Trametinib therapy in pediatric patients with low-grade gliomas (LGG) with BRAF gene fusion; a disease-specific cohort in the first pediatric testing of trametinib. *Neuro Oncol* 2018; 20: 114. DOI: 10.1093/neuonc/noy059.387
- Lassaletta A., Guerreiro Stucklin A., Ramaswamy V., Zapotocky M., McKeown T., Hawkins C., et al. Profound clinical and radiological response to BRAF inhibition in a 2-month-old diencephalic child with hypothalamic/chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 2038–41. DOI: 10.1002/pbc.26086
- Del Bufalo F., Ceglie G., Cacchione A., Alessi I., Colafati G.S., Carai A., et al. BRAFV600E inhibitor (vemurafenib) for BRAF V600E mutated low grade gliomas. *Front Oncol* 2018; 8: 526. DOI: 10.3389/fonc.2018.00526