

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 16.07.2024
Принята к печати 15.08.2024



EDN: AGQVWR

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23

Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга у детей: стратификация на группы риска и оценка эффективности таргетной терапии

Л.И. Папуша¹, А.Е. Друй¹, Е.А. Сальникова¹, А.А. Меришавян¹, А.В. Санакоева¹, А.В. Артемов¹, И.Н. Касич¹, И.Г. Вилесова¹, А.Н. Флегонтов¹, А.В. Процветкина¹, А.В. Нечеснюк¹, В.В. Горностаев¹, А.В. Пшонкин¹, П.В. Андреев², Е.Н. Гришина⁴, И.В. Доронина⁵, Ж.Х. Кумыкова⁶, В.Б. Махонин⁷, М.В. Мушинская⁸, О.А. Побережная⁹, И.В. Безъязычная³, А.И. Карачунский¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург

⁴ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

⁵ГБУЗ «Мурманская областная детская клиническая больница», Мурманск

⁶ГБУЗ «Республиканский детский клинический многопрофильный центр» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик

⁷ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

⁸ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница», Пермь

⁹ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница», Калуга

Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна,
канд. мед. наук, врач-детский онколог,
заведующая отделом оптимизации терапии
опухолей центральной нервной системы
и отделением нейроонкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) ствола головного мозга продолжают оставаться сложной терапевтической задачей в связи с невозможностью радикального удаления опухоли и неудовлетворительными результатами стандартной терапии. Целью нашей работы был анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга и результатов стандартной терапии по протоколу SIOP-LGG, а также таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами. В исследование включены 59 пациентов со спорадическими (вне нейрофиброматоза I типа) ГНСЗ ствола головного мозга. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях. Показатели 8-летней общей выживаемости составили 68% (47–96%), 5-летней выживаемости без прогрессии (ВБП) – 38% (26–57%). Основной локализацией опухоли был продолговатый мозг ($n = 25$; 40%), в 21 (35,5%) случае опухоль распространялась на соседние структуры ствола и головного мозга. Радикальное удаление опухоли было выполнено 14 пациентам, субтотальное – 15, частичная резекция – 14, биопсия – 16. Основным гистологическим вариантом опухоли была пилоидная астроцитома ($n = 49$; 83%). У большинства пациентов выявлен химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* ($n = 33$; 56%). Мутация *BRAFV600E* идентифицирована у 12 (22%) пациентов, *H3K27M* – у 4 (7%). Химиотерапию по протоколу SIOP-LGG (карбоплатин + винкристин) получили 12 пациентов. Показатели 2-летней ВБП составили 44% (22–87%). Локальная лучевая терапия проводилась 12 пациентам. Показатели 2-летней ВБП составили 44% (22–87%). Таргетная терапия MEK-ингибитором (траметиниб) была назначена 13 пациентам, комбинированная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами – 9, монотерапия BRAF-ингибитором (вемурафениб) – 1. Двухлетняя ВБП на фоне таргетной терапии в первой линии составила 88% (67–100%). Основным нежелательным явлением таргетной терапии была кожная токсичность (70%). При проведении многофакторного анализа прогностически значимыми факторами, влияющими на ВБП, оказались радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер: биопсия и частичное удаление опухоли, а также наличие мутаций *BRAFV600E* и *H3K27M* продемонстрировали независимое негативное прогностическое значение.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, ствол головного мозга, молекулярно-генетические маркеры, таргетная терапия

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 14–23.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23

Low-grade gliomas of the brainstem in children: stratification into risk groups and the assessment of the effectiveness of targeted therapy

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 16.07.2024

Accepted 15.08.2024

L.I. Papusha¹, A.E. Druy¹, E.A. Salnikova¹, A.A. Merishavyan¹, A.V. Sanakoeva¹, A.V. Artemov¹, I.N. Kasich¹, I.G. Vilesova¹, A.N. Flegontov¹, A.V. Protsvetkina¹, A.V. Nechesnyuk¹, V.V. Gornostaev¹, A.V. Pshonkin¹, P.V. Andreev², E.N. Grishina⁴, I.V. Doronina⁵, Zh.Kh. Kumykova⁶, V.B. Makhonin⁷, M.V. Mushinskaya⁸, O.A. Poberezhnaya⁹, I.V. Bezyazychnaya³, A.I. Karachunskiy¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen

³N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg

⁴Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

⁵Murmansk Regional Children's Clinical Hospital, Murmansk

⁶Republican Children's Clinical Multidisciplinary Center of Ministry of Healthcare of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik

⁷Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan, Ufa

⁸Regional Children's Clinical Hospital, Perm

⁹Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, Kaluga

Low-grade gliomas (LGG) of the brainstem remain a therapeutic challenge due to the impossibility of radical tumor resection and unsatisfactory results of standard treatment. We aimed to analyse clinical molecular genetic characteristics of patients with LGG of the brainstem and the results of standard treatment according to the SIOP-LGG protocol as well as targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. The study included 59 patients with sporadic (non-neurofibromatosis type I) LGG of the brainstem. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patients' legal representatives gave their informed consent to the use of the patients' data for research purposes and in publications. The 8-year overall survival rates were 68% (47–96%) and the 5-year progression-free survival (PFS) rates were 38% (26–57%). The medulla oblongata was the most common tumor site ($n = 25$; 40%), in 21 (35.5%) cases, the tumor spread to the adjacent structures of the brainstem and brain. Radical resection of the tumor was performed in 14 patients, subtotal resection – in 15 patients, partial resection – in 14, and 16 patients underwent biopsy. In most cases, the histological type of the tumor was pilocytic astrocytoma ($n = 49$; 83%). The *KIAA1549::BRAF* chimeric transcript was detected in the majority of patients ($n = 33$; 56%). The *BRAFV600E* mutation was found in 12 (22%) patients, the *H3K27M* mutation – in 4 (7%) patients. Twelve patients received chemotherapy according to the SIOP-LGG protocol (carboplatin + vincristine). The 2-year PFS rates were 44% (22–87%). Local radiotherapy was performed in 12 patients. The 2-year PFS rates were 44% (22–87%). Targeted therapy with the MEK inhibitor (trametinib) was prescribed to 13 patients, combination therapy with the BRAF and MEK inhibitors – to 9 patients, and one patient was prescribed BRAF inhibitor (vemurafenib) monotherapy. The 2-year PFS in the patients treated with first-line targeted therapy was 88% (67–100%). The most common adverse event of targeted therapy was skin toxicity (70%). A multivariate analysis revealed that the prognostically significant factors influencing PFS were the extent of resection and a molecular genetic driver: biopsy and partial resection of the tumor, as well as the presence of the *BRAFV600E* and *H3K27M* mutations demonstrated an independent negative prognostic value.

Key words: low-grade gliomas, brainstem, molecular genetic markers, targeted therapy

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 14–23.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Радикальное удаление опухоли у пациентов с локализацией в области полушарий головного мозга и в мозжечке ассоциировано с высокими показателями общей выживаемости (ОВ) [1]. Однако у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга вследствие срединной локализации опухоли и вовлечения жизненно важных и функционально значимых структур достичь тотальной резекции образования удается далеко не всегда [2].

На протяжении более 20 лет основным протоколом терапии детей и подростков с ГНСЗ является кооперированное мультицентровое исследование ГНСЗ (Cooperative Multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Glioma, SIOP-LGG) (различные версии), предусматривающее проведение химиотерапии (ХТ) (карбоплатин + винкристин) всем пациентам при продолженном росте опухоли независимо от ее локализации, гистологического варианта и молекулярно-генетических характеристик. Проведение лучевой терапии (ЛТ) в рамках данного протокола рекомендовано пациентам в возрасте 8 лет и старше. Несмотря на высокие показатели ОВ (5-летняя ОВ 85–97%), показатели 5-летней бессобытийной выживаемости при использовании режима ХТ

карбоплатин + винкристин низкие и составляют лишь 35–45% [3].

Использование ЛТ у пациентов с ГНСЗ позволяет достичь высоких показателей выживаемости, однако сопряжено с высоким риском осложнений (развитие вторичных опухолей, нейрокогнитивные нарушения, эндокринопатии и др.) [4, 5]. Наиболее часто ЛТ назначается пациентам с глиомами ствола головного мозга в первой линии терапии, при этом в ряде случаев диагноз ГНСЗ устанавливается без гистологической верификации, только на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

Несмотря на многообещающие успехи в изучении биологии опухолей, определение молекулярно-генетических aberrаций, лежащих в основе патогенеза ГНСЗ, до настоящего времени не учитывается в стратификации пациентов на группы риска в качестве прогностического маркера и не влияет на принятие терапевтических решений [7].

Современным методом лечения ГНСЗ является молекулярно-направленная терапия. Особенностью данного метода лечения является избирательное воздействие на внутриклеточные молекулярные мишени, вовлеченные в процесс неопластической трансформации [2, 8]. Таким образом, для возможности назначения таргетной терапии (ТТ) необходимо проведение молекулярно-генетического исследо-

Correspondence:

Ludmila I. Papusha,

Cand. Med. Sci., a pediatric oncologist, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy and the Department of Neuro-Oncology at the 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: ludmila.mur@mail.ru

вания ткани опухоли с обязательным выявлением таргетируемой генетической альтерации.

Целью нашего исследования была оценка характеристик опухоли, клинических особенностей, методов лечения и исходов у детей с ГНСЗ ствола головного мозга, проходивших обследование и/или получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Анализ включал безопасность и эффективность хирургического вмешательства, ХТ и/или ЛТ, ТТ, результаты выживаемости и молекулярно-генетические характеристики опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

В исследование включены 59 пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга, в большинстве случаев диагноз был установлен в период с 2017 по 2023 г. Всем пациентам проводился референс гистопрепаратов в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Ни один пациент не имел клинических признаков нейрофиброматоза 1-го типа. Гистологический вариант опухоли в большинстве случаев – пилоцитарная астроцитома (ПА), WHO grade I. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,1 (1,1–17,7) года. Медиана длительности наблюдения – 4 года (2 мес – 14 лет).

Молекулярно-генетический анализ

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые в парафиновые блоки. Для выделения РНК и ДНК использовали набор FFPE RNA/DNA Purification Plus (Norgen Biotek, Канада). Определение экспрессии химерных генов *KIAA1549::BRAF* и *FGFR1::TACC1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией. Анализ мутаций в кодоне 600 гена *BRAF* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора *BRAF* Codon 600 Mutation Analysis Kit II for Real-Time PCR (V600E/K/D/R/M/G) (EntroGen, США). При отсутствии канонических перестроек и варианта *BRAFV600E* поиск редких химерных транскриптов осуществляется с помощью высокопроизводительного секвенирования РНК с использованием панели TrueSight RNA exome panel (Illumina,

США). С учетом срединной локализации опухоли, всем пациентам выполнялось определение мутации *H3F3A* p.Lys28Met (известной под названием H3K27M) методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

Лечение

Всем пациентам проводилось хирургическое вмешательство. Степень резекции опухоли определялась по результатам послеоперационной МРТ головного мозга: за тотальное или почти тотальное удаление опухоли принимали более 90% резекции, субтотальное – 70–90%, частичное удаление – менее 70% и биопсия – без динамики размеров.

ХТ в первой линии проводилась по протоколу SIOP-LGG 2004 в комбинации карбоплатина и винкристина. Последующие линии ХТ включали: а) комбинацию бевацизумаба и винбластина; б) монотерапию винбластином; в) монотерапию бевацизумабом. Локальная ЛТ проводилась при неэффективности ХТ, а также при отсутствии мишеней для ТТ. Локальная ЛТ проводилась в режиме классического фракционирования в разовой очаговой дозе 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 54 Гр. Ни в одном случае не проводилась протонная ЛТ. ТТ назначалась при неэффективности стандартных схем ХТ либо при развитии прогрессии заболевания (ПЗ) на фоне динамического наблюдения, а также в первой линии терапии при наличии выраженных клинических симптомов и/или при больших размерах опухоли. Назначение ТТ осуществлялось исключительно на основании выявленной в ткани опухоли молекулярной мишени: генетической аберрации с участием гена *BRAF*. В случае выявления мутации *BRAFV600E* была назначена либо монотерапия *BRAF*-ингибитором (вемурафениб), либо комбинированная терапия *BRAF*-ингибитором (дабрафениб) и *MEK*-ингибитором (траметиниб). При выявлении химерного транскрипта с участием гена *BRAF* назначалась монотерапия *MEK*-ингибитором (траметиниб). Инициация ТТ выполнялась строго по решению врачебной комиссии Центра и проводилась в условиях стационара для мониторинга нежелательных явлений (НЯ). Прием назначенного препарата/комбинации препаратов проводился ежедневно, перорально. В зависимости от возраста траметиниб назначали в дозе 0,032 мг/кг/сут или 0,025 мг/кг/сут, дабрафениб – в дозе 5,25 мг/кг/сут или 4,5 мг/кг/сут, вемурафениб – в дозе 20 мг/кг/сут.

Оценка ответа на терапию осуществлялась по данным МРТ ЦНС без и с контрастным усилением с использованием критериев оценки ответа в детской нейроонкологии (RAPNO). Для анализа RAPNO использовались МР-сканы в аксиальных T2/FLAIR/T1-режимах с контрастом или в той плоскости, где измерения были наиболее воспроизводимы. Малым

частичным ответом считалось сокращение на 25–49%, частичным – на 50% или более всей измеряемой на T1 с контрастом/T2/FLAIR зоны глиомы, полным – нивелирование имевшихся патологических изменений на T1 с контрастом/T2/FLAIR. Прогрессирование определялось как увеличение очагов на T1 с контрастом/T2/FLAIR на 25% и более.

Токсичность терапии оценивалась согласно стандартным критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, версия 5.0).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета R. Для непрерывных величин приведены медиана и размах. Категориальные признаки описаны с помощью абсолютных или относительных частот. ОВ и выживаемость без прогрессии (ВБП) оценены с помощью метода Каплана–Майера. ОВ рассчитывалась от даты диагноза до даты смерти от любых причин. ВБП – от даты диагноза до даты радиологической/клинической прогрессии. Выживаемость в точках указана вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для изучения прогностического влияния клинических факторов на ВБП использовалась модель регрессии Кокса. Проверка гипотез осуществлялась с использованием критерия типа Вальда, значение $p < 0,05$ считалось значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические данные

У большинства пациентов в дебюте заболевания отмечались симптомы, связанные с локализацией опухоли, а также с развитием внутричерепной гипертензии: гемипарез ($n = 4$), бульбарная симптоматика ($n = 7$), атаксия ($n = 10$), глазодвигательные нарушения ($n = 2$), головная боль ($n = 13$), рвота ($n = 9$). У 8 пациентов изолированным симптомом заболевания было вынужденное положение головы в сторону (ипси- или контралатеральную очагу поражения).

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,1 (1,1–17,7) года. Медиана длительности наблюдения – 4 года (2 мес – 14 лет). Локализацией опухоли были продолговатый мозг ($n = 25$; 40%), средний мозг ($n = 9$; 14%), мост ($n = 4$; 6,8%). Распространение опухоли на соседние структуры ствола и прилежащие структуры головного мозга отмечалось в 21 (35,5%) случае. У 27/59 пациентов отмечалось наличие диффузного и солидного компонентов в структуре опухоли, частично накапливающего контраст, экзофитный характер роста наблюдался у 12/59 пациентов, диффузный – у 15/59 и преимущественно солидный – у 5/59. Метастатическое распространение опухоли было выявлено в 1 случае. Четырнадцать пациентам было проведено тотальное

или почти тотальное удаление опухоли, 15 – субтотальное, 14 – частичное и 16 – биопсия опухоли. В 2 случаях операция была выполнена после развития ПЗ. После операции появление нового неврологического дефицита отмечалось у 23% (14/59) пациентов: появление двигательного дефицита в конечностях – у 7/14 (6 – гемипарезы и 1 – монопарез) в сочетании с чувствительными нарушениями ($n = 1$), атаксией ($n = 1$), бульбарными ($n = 1$) и глазодвигательными ($n = 2$) нарушениями, в 6/14 случаях – развитие дисфункции черепных нервов (5/6) и атаксии (1/6). Тяжелый неврологический дефицит развился у 1 пациента с локализацией опухоли в области моста и продолговатого мозга – после частичной резекции отмечалось появление дыхательных нарушений, требующих проведения искусственной вентиляции легких. В зависимости от объема операции появление нового неврологического дефицита отмечено после тотального или почти тотального (5/14), субтотального (4/15) или частичного (4/14) удаления опухоли и лишь в 1/16 случаев – после проведения биопсии. Ни один из пациентов не погиб от осложнений хирургического удаления опухоли. Основным гистологическим диагнозом была ПА ($n = 49$; 83%), ганглиоглиома выявлена у 4 (6,8%) пациентов, ГНСЗ неутонченная – у 4 (6,8%), диффузная астроцитома – у 2 (3,4%). Трехлетняя ВБП после полного удаления составила 67% (45–99%), субтотального – 72% (52–100%), частичного – 44% (21–93%), биопсии – 20% (6,1–64%) (рисунк 1).

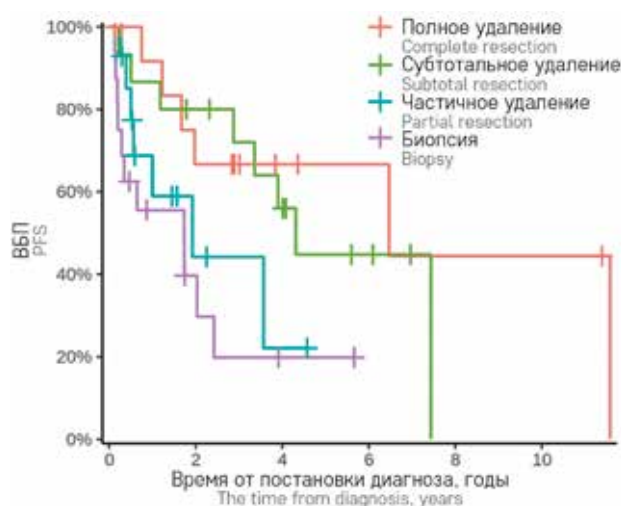
Молекулярно-генетические характеристики

У 45 из 59 пациентов были выявлены классические для ГНСЗ генетические aberrации,

Рисунок 1

ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в зависимости от радикальности удаления

Figure 1
Progression-free survival (PFS) of the patients with low-grade glioma (LGG) of the brainstem depending on the extent of resection



затрагивающие ген *BRAF*. Химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* выявлен у 33 (56%) пациентов. Наиболее часто (в 16 из 33 случаев) была обнаружена перестройка между экзоном 16 гена *KIAA1549* и экзоном 9 гена *BRAF*. Мутация *BRAFV600E* была обнаружена в 12 (22%) случаях, *BRAFV600M* – у 1 пациента. Редкие варианты транскриптов с участием генов рецепторной (*BCAN::NTRK1*) или цитоплазматических (*GNAI1::BRAF*, *PID1::BRAF*, *EPB41L2::BRAF*, *SRGAP3::RAF1*) протеинкиназ были выявлены в индивидуальных случаях. Экспрессия химерного транскрипта *FGFR1::TACC1* была выявлена у 3 пациентов. Мутация *H3K27M* была определена в 4 случаях (2 – ПА, 1 – диффузная астроцитома, 1 – ГНСЗ неуточненная). При этом в 1 случае генетический вариант *H3K27M* сочетался с химерным геном *KIAA1549::BRAF*. В 3 из 4 указанных случаев опухоли с мутацией *H3K27M* были локализованы в области моста.

Двухлетняя ВБП у пациентов с химерным транскриптом *KIAA1549::BRAF* достигла 70% (55–88%), с мутацией *BRAFV600E* составила 33% (14–82%), а с *H3K27M* – 25% (4,6–100%) (рисунок 2). При дальнейшем наблюдении у всех пациентов с мутацией *H3K27M* была выявлена ПЗ, при этом 3 пациента погибли.

Стандартные линии терапии

В первой линии терапии после проведения операции ХТ по протоколу SIOP-LGG получили 9 пациентов, ЛТ – 6, ТТ – 6. У 11 пациентов в последующем развилась ПЗ (у 6 пациентов после ХТ, у 4 – после ЛТ, у 1 – после ТТ) (рисунок 3).

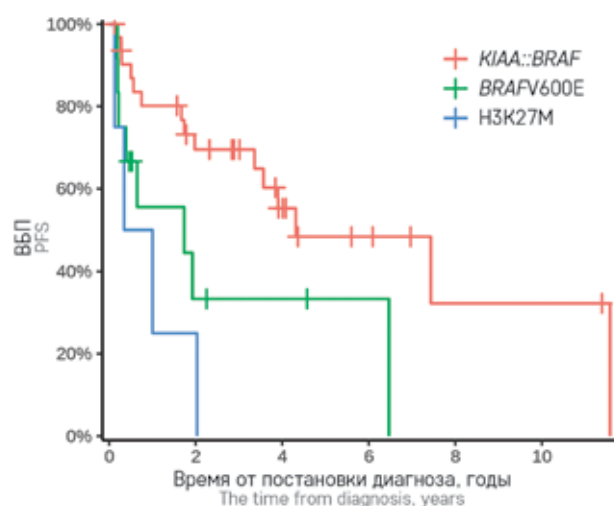
Инициально на динамическом наблюдении после проведения операции находились 38 паци-

Рисунок 2

ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в зависимости от молекулярно-генетического драйвера

Figure 2

PFS of the patients with LGG of the brainstem depending on the molecular genetic driver



ентов. В 21 случае в последующем развилась ПЗ, распределение пациентов по типу молекулярного драйвера было следующим: 12 – *KIAA1549::BRAF*, 6 – мутация *BRAFV600E*, 1 – *H3K27M*, 1 – *PID1::BRAF*, 1 – *SRGAP3::RAF1*. Медиана времени до развития ПЗ составила 3,6 года (1,5 мес – 11,5 лет). Повторные операции в связи с развитием ПЗ были выполнены 7 пациентам, при этом в 2 случаях у детей с мутацией *H3K27M* была зафиксирована злокачественная трансформация опухоли – при проведении повторного морфологического исследования верифицирована диффузная срединная глиома с характерными гистологическими признаками глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) и утратой иммуногистохимической экспрессии *H3K27Me3*. ЛТ была проведена 6 пациентам, ХТ – 3. ТТ назначена 13 пациентам при первой ПЗ, 3 – после второй ПЗ, 1 – после третьей ПЗ. Суммарно несколько линий терапии в связи с ПЗ получили 11 пациентов. Медиана возраста на момент начала ХТ составила 6,3 (2,2–11,5) года, на момент начала ЛТ – 8,3 (3,3–16,7) года. Из осложнений ХТ отмечалось развитие гематологической токсичности III–IV степени у большинства пациентов (70%), инфекции. Аллергические реакции на карбоплатин были выявлены в 20% случаев.

Таргетная терапия

Всего ТТ получили 23 пациента: монотерапию траметинибом – 13, комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом – 9, монотерапию вемурафенибом – 1. При оценке ответа на терапию у 6 пациентов зафиксирован частичный ответ, у 4 – малый частичный ответ, у 2 – большой частичный ответ, стабилизация заболевания была выявлена у 11 пациентов (таблица 1). На момент среза базы данных 19 (83%) пациентов продолжают лечение, в 4 (17%) случаях терапия была прекращена (в 2 – в связи с развитием ПЗ на фоне терапии траметинибом, в 1 – в связи с развитием серьезных НЯ: кожная токсичность III степени при приеме траметиниба, 1 – по решению врачей по месту жительства в связи с длительностью комбинированной ТТ). Медиана длительности ТТ составила 1,33 года (2 мес – 4 года).

НЯ были отмечены у 17 пациентов, получавших ТТ: в 10 случаях на монотерапии траметинибом, в 7 – на комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом. При этом у 10 пациентов отмечалось сочетание нескольких НЯ. Наиболее частым НЯ ТТ как на фоне комбинированной терапии, так и на фоне монотерапии была кожная токсичность различной степени, выявлена у 16 пациентов. В 3 случаях на фоне комбинированной терапии отмечалась лихорадка, что потребовало кратковременного перерыва в терапии у 1 из них. У 1 пациента при приеме траметиниба отмечалось развитие нейтропении легкой

степени. Стоит отметить, что ни в одном случае на фоне приема ТТ не было выявлено гематологической токсичности III–IV степени. Серьезные НЯ наблюдались в основном у пациентов на фоне терапии траметинибом и включали кожную токсичность III степени (сыпь, паронихии). На комбинированной терапии из серьезных НЯ отмечалось только увеличение веса у

1 пациента. Ни один из пациентов не погиб на фоне проведения или после окончания ТТ.

Анализ выживаемости

Показатели 8-летней ОВ составили 68% (47–96%), 5-летней ВБП – 38% (26–57%) (рисунк 4). Всего погибли 9 пациентов (5 из них с локализацией

Рисунок 3
Терапия пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

Figure 3

Treatment of the patients with LGG of the brain stem

DP – disease progression; CT – chemotherapy; RT – radiotherapy; TT – targeted therapy

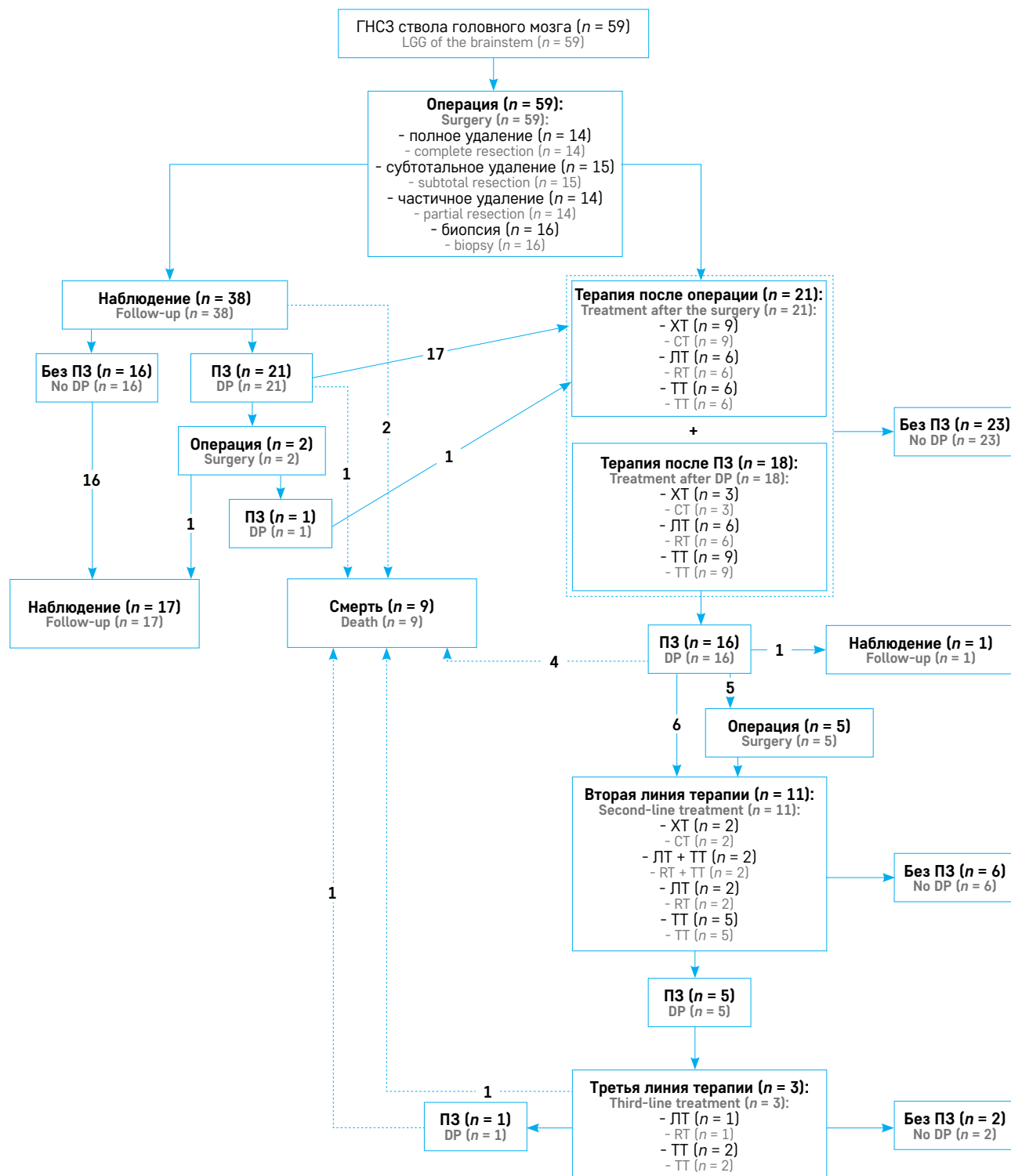


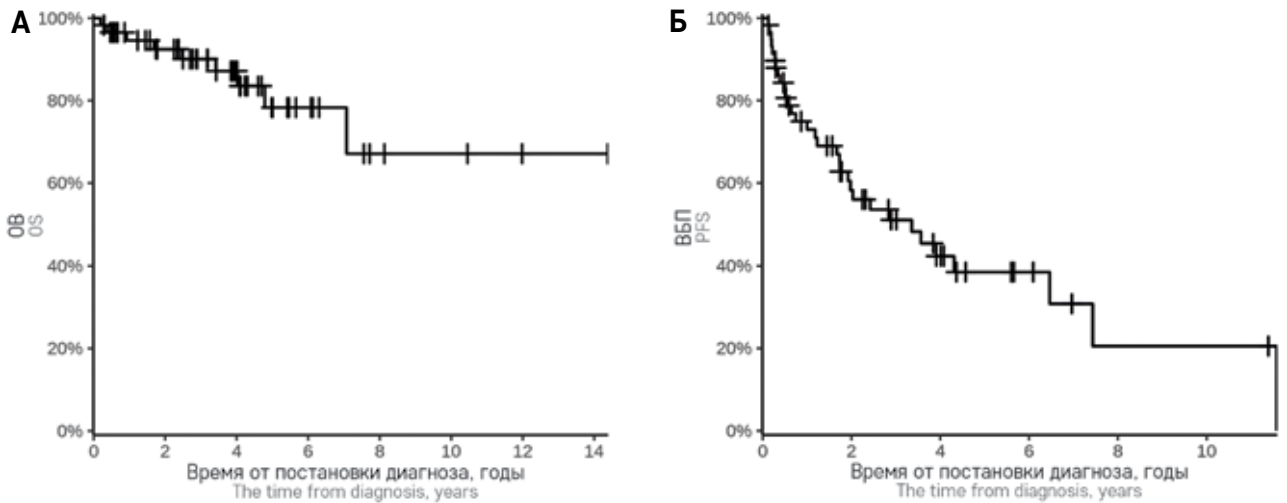
Таблица 1
Ответ пациентов на ТТ

Table 1
The patients' response to TT

Ответ на ТТ Response to TT	Траметиниб (n = 13), n (%) Trametinib (n = 13), n (%)	Дабрафениб + траметиниб (n = 9), n (%) Dabrafenib + trametinib (n = 9), n (%)	Вемурафениб (n = 1), n (%) Vemurafenib (n = 1), n (%)
Большой частичный ответ Major partial response	1 (7,7)	1 (11)	0
Частичный ответ Partial response	2 (15)	3 (33)	1 (100)
Малый частичный ответ Minor partial response	2 (15)	2 (22)	0
Стабилизация заболевания Stable disease	8 (62)	3 (33)	0

Рисунок 4
ОВ (А) и ВБП (Б) пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

Figure 4
OS (A) and PFS (Б) of the patients with LGG of the brainstem



опухоли в области моста и с распространением на мост). Семь пациентов погибли от ПЗ, 1 – от инфекционных осложнений (сепсис) на фоне ХТ, 1 – от ликвородинамических нарушений из-за дисфункции шунта.

Для выявления факторов неблагоприятного прогноза были проведены однофакторный и многофакторный анализы (таблица 2). В качестве исследуемых параметров проанализированы возраст, степень резекции опухоли, молекулярно-генетические аберрации. В однофакторном анализе прогностически значимыми факторами, влияющими на ВБП, оказались радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер. Для пациентов с биопсией ВБП оказалась значимо ниже по сравнению с пациентами с полным удалением опухоли, при этом частичное удаление опухоли в сравнении с полным удалением оказалось маргинально незначимо. Миссенс-мутации BRAFV600E и H3K27M оказались более неблагоприятными в сравнении с химерным транскриптом KIAA1549::BRAF. Многофакторный анализ подтвердил эти результаты: радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер онкогенеза оказались независимыми факторами, влияющими на показатели ВБП.

При анализе эффективности первой линии терапии показатели 2-летней ВБП на фоне ТТ составили 88% (67–100%), ХТ – 44% (22–87%) и ЛТ – 44% (22–87%) (рисунок 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование подтверждает, что основной локализацией ГНСЗ ствола головного мозга является продолговатый мозг. Однако в 35% случаев было выявлено распространение опухоли на соседние структуры головного мозга, что ограничивало возможность радикальной резекции.

Согласно опубликованным данным, тотальное удаление опухоли ассоциировано с более высокими показателями ВБП, однако сопряжено с более высокой частотой развития тяжелых послеоперационных осложнений [6, 9]. Так, в работе Holzapfel и соавт. осложнения чаще возникали при полной/субтотальной резекции (46%) и реже при частичной резекции (19%), при этом частота развития неврологического дефицита при проведении биопсии составила всего 4% [6]. Полученные нами данные согласуются с опубликованными ранее. Так, 3-летняя ВБП при тотальном удалении опухоли составила

Таблица 2
Анализ влияния клинических факторов на ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

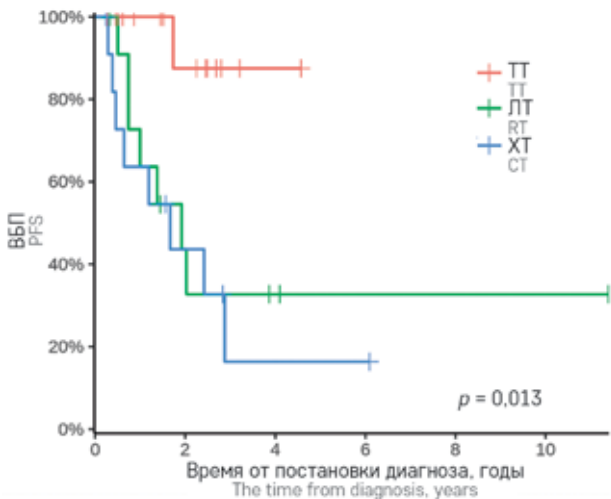
Table 2
Analysis of the influence of clinical factors on PFS of the patients with LGG of the brainstem

Параметр Parameter	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ* Multivariate analysis*		
	HR	95% ДИ 95% CI	p-value	HR	95% ДИ 95% CI	p-value
Возраст, годы Age, years						
< 8	–	–	–	–	–	–
≥ 8	1,51	0,69–3,30	0,3	2,20	0,81–5,98	0,12
Радикальность удаления The extent of resection						
Полное удаление Complete resection	–	–	–	–	–	–
Субтотальное удаление Subtotal resection	1,43	0,46–4,43	0,5	1,56	0,48–5,04	0,5
Частичное удаление Partial resection	3,02	0,90–10,1	0,073	4,46	1,09–18,3	0,038
Биопсия Biopsy	4,39	1,43–13,4	0,010	4,67	1,24–17,6	0,023
Молекулярный драйвер Molecular driver						
KIAA1549::BRAF	–	–	–	–	–	–
BRAFV600E	2,75	1,13–6,71	0,026	3,46	1,12–10,7	0,030
H3K27M	6,41	1,99–20,6	0,002	11,2	1,72–72,6	0,011
Другой Other	1,62	0,52–5,04	0,4	0,67	0,17–2,61	0,6

Примечание. * – модель построена с учетом получаемой терапии (ХТ/ЛТ/ТТ).
Note. * – the model was built taking into account the treatment received (CT/RT/TT).

Рисунок 5
ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в зависимости от первой линии терапии

Figure 5
PFS of the patients with LGG of the brainstem depending on the first-line treatment



67% (45–99%), а при проведении биопсии – 20% (6,1–64%). При этом частота развития неврологических осложнений после радикального или почти радикального удаления опухоли составила 35,7% (5/14), а проведение биопсии сопровождалось осложнением лишь в 1 (6%) случае из 16. Необходимо подчеркнуть, что проведение операций на стволе головного мозга должно осуществляться в специализированных педиатрических центрах с подробным обсуждением мультидисциплинарной командой, что позволит снизить частоту рискованных опера-

тивных вмешательств и улучшить качество жизни пациентов.

Мутация BRAFV600E встречается с частотой 15–20% при ГНСЗ у детей, наиболее часто у пациентов с плеоморфной ксантоastroцитомой, ПА и ганглиоглиомой [10]. Несколько ретроспективных исследований показали, что пациенты с ГНСЗ с мутацией BRAFV600E демонстрируют плохой ответ на стандартные схемы терапии (ХТ и ЛТ), что приводит к низким показателям ВБП и ОВ и диктует необходимость улучшения методов лечения в этой когорте пациентов [10, 11]. Среди описываемых нами пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга частота встречаемости варианта BRAFV600E составила 20% (12/59). ПЗ развилась в 4 из 6 случаев после первой линии стандартной терапии, что подтверждает негативное прогностическое значение альтерации BRAFV600E у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга.

Миссенс-мутация Lys28Met (известная как K27M) в генах, кодирующих изоформы гистона 3, в первую очередь H3F3A, является важным дифференциально-диагностическим признаком диффузных срединных глиом grade IV, которые имеют фатальный исход [2, 12]. При ГНСЗ описаны единичные случаи обнаружения в ткани опухоли мутации H3K27M [2]. Так, в работе Ryall и соавт. частота встречаемости данного генетического варианта составила 0,8% среди всех пациентов детского возраста с ГНСЗ [2]. Эти случаи были выявлены у пациентов со срединной локализацией опухоли (n = 12) и в 25% случаев

сочетались с другими генетическими абберациями, чаще всего с мутацией *BRAFV600E*. Несмотря на морфологические и клинические отличия от ГВСЗ срединной локализации у пациентов с мутацией Н3К27М прогрессирование наблюдалось рано (медиана времени до прогрессирования 0,8 года), при этом все пациенты погибли от заболевания [2]. В работе Falkenstein и соавт. мутация Н3К27М была выявлена у 4 (6,1%) из 65 пациентов с диффузными астроцитомами grade II [13]. Все пациенты развили ПЗ и умерли через 0,6–2,4 года после постановки диагноза (медиана 1,6 года) [13]. В нашем исследовании частота встречаемости мутации Н3К27М составила 6,8%, у всех пациентов развилась ПЗ, 3 из 4 пациентов погибли. Таким образом, наличие мутации Н3К27М является маркером крайне неблагоприятного прогноза и позволяет стратифицировать пациента в группу сверхвысокого риска. Агрессивность течения заболевания у данных пациентов объясняется биологической близостью опухолей с генетическим вариантом Н3К27М к диффузной срединной глиоме, несмотря на отсутствие типичных признаков ГВСЗ при гистоморфологическом исследовании. Более того, эпигенетическая классификация опухолей ЦНС, основанная на профиле метилирования ДНК, относит ГНСЗ с мутацией Н3К27М к классу диффузных срединных глиом с альтерацией в генах гистона 3 или гиперэкспрессией гена *EZH2*, что доказывает ведущую роль генетического драйвера Н3К27М в молекулярном патогенезе. Стандартные методы терапии являются неэффективными у этой группы пациентов, необходим поиск альтернативных методов лечения.

Наиболее частой генетической абберацией у пациентов с ГНСЗ является химерный ген *KIAA1549::BRAF* [9, 11, 14]. В нашей когорте пациентов экспрессия этого транскрипта была выявлена у 56% пациентов и была ассоциирована с благоприятным прогнозом. Однако в 1 случае было выявлено сочетание наличия экспрессии *KIAA1549::BRAF* и мутации Н3К27М. Таким образом, поиск мутаций в генах гистона 3 должен осуществляться всем пациентам с опухолями ствола головного мозга независимо от инициальных гистологических и генетических характеристик.

Результаты применения ХТ у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга остаются неудовлетворительными: несмотря на высокую ОВ, ВБП остается низкой, что доказывает прогрессивно прогрессирующий характер опухоли. Согласно данным Holzapfel и соавт., оценивающим эффективность протокола SIOP-LGG у детей с ГНСЗ ствола головного мозга, 5-летняя ВБП составила только 42% в группе ХТ по сравнению с 83% в группе ЛТ [6]. В нашем исследовании 2-летняя ВБП у пациентов, получающих ХТ, составила 44%.

Результаты исследования NCT02684058 продемонстрировали высокую эффективность ТТ в сравнении со стандартной ХТ в первой линии у пациентов с *BRAFV600E*-позитивными ГНСЗ [15]. Применение дабрафениба в сочетании с траметинибом привело к значительно большему количеству объективных ответов, более длительной ВБП и лучшему профилю безопасности, чем стандартная ХТ в качестве лечения первой линии. Через 12 мес терапии ВБП составила 91% при применении дабрафениба и траметиниба и 74% при ХТ [15]. В нашем исследовании комбинированная ТТ была назначена 9 пациентам, у всех сохраняется стойкий ответ на терапию: у 1 (11%) – большой частичный ответ, у 3 (33%) – частичный ответ, у 2 (22%) – малый частичный ответ, у 3 (33%) – стабилизация заболевания. Ни у 1 из 9 пациентов не было зафиксировано развития ПЗ. Из НЯ терапии отмечалась кожная токсичность и лихорадка.

Результаты международных клинических исследований (TRAM-01 – у пациентов с рефрактерными ГНСЗ, LOGGIC – у пациентов с ГНСЗ в первой линии терапии) по использованию монотерапии МЕК-ингибитором траметинибом у детей с ГНСЗ еще не опубликованы (Perreault S., Sadat Kiaei D., Dehaes M., Larouche V., Tabori U., Hawkin C., et al. A phase 2 study of trametinib for patients with pediatric glioma or plexiform neurofibroma with refractory tumor and activation of the MAPK/ERK pathway – 2022). Наибольшая педиатрическая когорта пациентов с ГНСЗ, которым проводилась терапия траметинибом вне клинических исследований, включает 18 человек (8 с нейрофиброматозом 1-го типа и 10 со спорадическими ГНСЗ, среди которых 8 пациентов с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF*, 1 – с мутацией *BRAFV600E*, 1 – с перестройкой гена *FGFR1*). ТТ была назначена в связи с развитием ПЗ после предшествующих линий терапии в 16/18 (89%) случаях, 2 пациента с нейрофиброматозом 1-го типа, ассоциированным с ГНСЗ, не получали предшествующей терапии. Контроль болезни был достигнут у всех пациентов на фоне терапии. При этом у 8 пациентов с глиомами с перестройкой *KIAA1549::BRAF* были зафиксированы 2 частичных ответа, 2 малых частичных ответа и в 4 случаях отмечена стабилизация заболевания [14]. В нашем исследовании в результате терапии траметинибом были зафиксированы 1 (7,7%) большой частичный ответ, 2 (15%) частичных ответа, 2 (15%) малых частичных ответа и в 8 (62%) случаях отмечена стабилизация заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов может быть предложена клиничко-лабораторная стратификация ГНСЗ ствола головного мозга у детей. При

выявлении мутации H3K27M пациент должен быть отнесен к группе сверхвысокого риска вне зависимости от степени резекции и морфологических характеристик опухоли. Классические ГНСЗ, характеризующиеся активацией сигнального пути MAPK, могут быть стратифицированы на основании степени резекции опухоли и молекулярно-генетического маркера опухоли. Случаи с мутацией *BRAFV600E* или остаточным компонентом опухоли стратифицируются в группу высокого риска и должны рассматриваться в первую очередь как кандидаты для проведения ТТ. Пациенты с другими молекулярными драйверами (в том числе *KIAA1549::BRAF*), после радикальной/почти радикальной резекции опухоли могут быть отнесены к группе стандартного риска, для которых ТТ может быть «зарезервирована» на случай развития ПЗ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>
Merishavyan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>
Sanakoeva A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-0508>
Artemov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>
Kasich I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>
Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>
Flegontov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>
Protsvetkina A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>
Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
Gornostaev V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Makhonin V.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4366-6246>
Bezyazychnaya I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4071-5468>
Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

- Armstrong G.T., Conklin H.M., Huang S., Srivastava D., Sanford R., Ellison D.W., et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2011; 13 (2): 223–34.
- Ryall S., Zapotocky M., Fukuoka K., Nobre L., Stucklin A.G., Bennett J., et al. Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. *Cancer Cell* 2020; 37 (4): 569–83.
- Kandels D., Pietsch T., Bison B., Warmuth-Metz M., Thomale U.W., Kortmann R.D., et al. Loss of efficacy of subsequent nonsurgical therapy after primary treatment failure in pediatric low-grade glioma patients – Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 147 (12): 3471–89.
- Merchant T.E., Conklin H.M., Wu S., Lustig R.H., Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27 (22): 3691–7.
- Grill J., Couanet D., Cappelli C., Habrand J.L., Rodriguez D., Sainte-Rose C., et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999; 45 (3): 393–6.
- Holzappel 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* 2020; 146 (12): 3385–96.
- Bergthold G., Bandopadhyay P., Hoshida Y., Ramkissoon S., Ramkissoon L., Rich B., et al. Expression profiles of 151 pediatric low-grade gliomas reveal molecular differences associated with location and histological subtype. *Neuro Oncol* 2015; 17 (11): 1486–96.
- 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 (25): 2934–41.
- 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.
- Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., et al. Analysis of *BRAF* V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (3): 397–405.
- Papusha L., Zaytseva M., Panferova A., Salnikova E., Samarin A., Vilesova I., et al. Midline Low-Grade Gliomas of Early Childhood: Focus on Targeted Therapies. *JCO Precis Oncol* 2024; 8: e2300590.
- Ryall S., Krishnatry R., Arnoldo A., Buczkowicz P., Mistry M., Siddaway R., et al. Targeted detection of genetic alterations reveal the prognostic impact of H3K27M and MAPK pathway aberrations in paediatric thalamic glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4 (1): 93.
- Falkenstein F., Gessi M., Kandels D., Ng H.K., Schmidt R., Warmuth-Metz M., et al. Prognostic impact of distinct genetic entities in pediatric diffuse glioma WHO-grade II – Report from the German/Swiss SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 147 (8): 2159–75.
- Selt F., van Tilburg C.M., Bison B., Sievers P., Harting I., Ecker J., et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2020; 149: 499–510.
- Bouffet E., Hansford J.R., Garrè M.L., Hara J., Plant-Fox A., Aerts I., et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med* 2023; 389 (12): 1108–20.