

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.08.2020
Принята к печати 31.08.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65

Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения и возможности терапии

Л.И. Папуша¹, Э.Ф. Валиахметова^{1, 2}, А.Е. Друй¹, Л.А. Ясько¹, К.А. Воронин¹, М.А. Зайцева¹, Е.А. Сальникова¹, Е.В. Райкина¹, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский¹

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

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

Основным патогенетическим механизмом развития глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) является активация сигнального пути MAPK, потенцированная генетическими абберациями в гене *BRAF*. Цель: провести анализ частоты встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* у детей с ГНСЗ, а также особенностей клинического течения заболевания у этих пациентов и возможностей использования таргетной терапии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В работе проанализированы клинические и молекулярно-генетические характеристики 69 пациентов с ГНСЗ. Определение мутации в гене *BRAF* было выполнено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с проверкой результатов методом секвенирования по Сэнгеру. Мутация V600E в гене *BRAF* выявлена у 15 (21,7%) из 69 пациентов. У большинства больных с наличием мутации опухоль локализовалась в срединных структурах: хиазмально-селлярной области ($n = 7$), подкорковых узлах ($n = 1$) и стволе головного мозга ($n = 2$). В группе пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* 2-летняя выживаемость без прогрессии составила 30,0% (13,0, 69,4), в группе пациентов без мутации – 66,2% (50,7, 86,6). Продолженный рост/рецидив заболевания после стандартной терапии выявлен у 10 (66,7%) из 15 пациентов в группе с мутацией и у 18 (33,3%) из 54 – в группе без мутации. Медиана времени наблюдения в группе с мутацией составила 1 год 11 мес, в группе без мутации – 1 год 7 мес. Медиана времени до продолженного роста/рецидива в группе с мутацией составила 9,5 мес, без мутации – 3 года 1 мес ($p = 0,001$). Пяти пациентам с мутацией V600E в качестве терапии 2-й линии была назначена таргетная терапия (монотерапия ингибитором BRAF – 3 больным, комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK – 2) с хорошим ответом на терапию (полный ответ – 2 человека, частичный ответ – 3). Наличие мутации V600E в гене *BRAF* определяет плохой прогноз у пациентов с ГНСЗ. Предварительные результаты указывают на эффективность таргетной терапии в этой группе пациентов.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, дети, таргетная терапия, ген *BRAF*, мутация V600E

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65

Low-grade gliomas with the V600E mutation in the *BRAF* gene in children: clinical features and treatment options

L.I. Papusha¹, E.F. Valiakhmetova^{1, 2}, A.E. Druy¹, L.A. Yasko¹, K.A. Voronin¹, M.A. Zaitseva¹, E.A. Salnikova¹, E.V. Raikina¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunsky¹

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

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The main pathogenetic mechanism of the development of pediatric low grade gliomas (pLGGs) is genetic aberrations in *BRAF* gene. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. We analyzed the clinical and molecular characteristics of 69 patients with LGGs. Molecular genetic testing for *BRAF* V600E mutation was performed by allele-specific real-time PCR and Sanger sequencing. *BRAF* V600E mutation was detected in 15 (21.7%) patients with LGG. The majority of *BRAF*-mutated cases of LGGs had the midline location: OPG – 7, subcortical ganglia – 1, brainstem – 2. The 2-year PFS was much worse in patients with *BRAF* V600E compared to patients without this mutation – 30% and 66.2%, respectively. The median time to progression for patients with *BRAF* V600E mutation was 9.5 months compared to 3.1 years for patients without indicated substitution. 5 patients with *BRAF* V600E-mutated LGGs who experienced progression after the conventional treatment, received targeted therapy (BRAF-inhibitor-3, BRAF + MEK inhibitors – 2) with good response (complete response – 2, partial response – 3). *BRAF* V600E mutation contributes to poor outcome in patients with LGGs Targeted therapy could be effective in this cohort of patients.

Key words: low-grade gliomas, children, targeted therapy, *BRAF* gene, V600E mutation

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 10.08.2020

Accepted 31.08.2020

Correspondence:

Ludmila I. Papusha
Cand. of Sci. (Med.), Senior Physician, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей и составляют до 50% в их структуре [1]. Они представлены гетерогенной группой опухолей I и II степени злокачественности с различными гистологическими вариантами, локализацией, возрастом манифестации и клиническим течением [2]. Радикальная резекция, как правило, позволяет достичь локального и системного контроля над опухолью, если это позволяет ее локализация. При невозможности выполнения радикальной резекции из-за риска неврологических и иных осложнений возникает необходимость проведения терапии для контроля над заболеванием. На протяжении более 20 лет основным методом лечения пациентов с ГНСЗ в таких случаях является комбинация карбоплатин/винкристин. Несмотря на высокие показатели общей выживаемости (ОВ) (5-летняя ОВ составляет 85–97%), 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) при данной терапии составляет всего 45–79%. Результаты эффективности данного режима в нашей стране у пациентов с глиомами зрительного пути были опубликованы Э.Ф. Валиахметовой и соавт., показатели выживаемости в данной работе сравнимы с данными зарубежных исследований [3].

В 2008 г. появились первые данные о ключевой роли сигнального пути MAPK в патогенезе данного вида опухолей [4]. Основным механизмом активации данного сигнального пути является возникновение соматических мутаций в гене *BRAF*. Среди нуклеотидных замен в гене *BRAF*, которые встречаются в ткани ГНСЗ у детей, наиболее частым событием является миссенс-мутация, которая приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600. По данным зарубежных исследований, мутация V600E в гене *BRAF* встречается у 17% пациентов с ГНСЗ [5]. На сегодняшний день установлено, что наличие вышеописанной замены является фактором, ухудшающим как БСВ, так и ОВ у пациентов с ГНСЗ. У детей с глиомами зрительного пути и заменой в гене *BRAF* V600E 5-летняя БСВ составила 22% по сравнению с 52% у пациентов без данной мутации [6]. A. Lassaletta и соавт. показали, что у детей с ГНСЗ с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с пациентами с ГНСЗ с геном *BRAF* дикого типа 15-летняя БСВ составила $7 \pm 6\%$ и $64 \pm 12\%$ соответственно ($p = 0,001$), а 15-летняя ОВ – $57 \pm 16\%$ и $94 \pm 6\%$ соответственно ($p = 0,0001$) [7]. Кроме того, было показано, что наличие мутации определяет плохой ответ на стандартные режимы химио- и лучевой терапии, а также повышает риск трансформации ГНСЗ в глиомы высокой степени злокачественности [5].

Начиная с 2013 г., стали появляться первые публикации единичных клинических случаев, демонстрирующих успешное применение ингибиторов *BRAF* у пациентов с *BRAF*-позитивными ГНСЗ [8].

В 2014 г. были опубликованы результаты I фазы исследования *BRAF*-ингибитора дабрафениба у 15 пациентов с рецидивными *BRAF*-позитивными ГНСЗ: у 8 больных зарегистрирован частичный ответ (ЧО) и у 6 – стабилизация заболевания (СЗ) [9].

Опыт использования *BRAF*-ингибиторов у взрослых пациентов с меланомой продемонстрировал быстрое развитие резистентности к данным препаратам [10]. В целях решения этой проблемы была предложена схема терапии с использованием комбинации *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов, которая показала более продолжительные ответы на терапию и меньшую токсичность. В настоящее время проводится международное исследование II фазы оценки эффективности комбинации дабрафениба (*BRAF*-ингибитор) и траметиниба (*MEK*-ингибитор) у детей и подростков с *BRAF*-позитивными глиомами (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT02684058).

В настоящей работе представлены собственные данные молекулярно-генетического анализа образцов ткани опухоли с гистологическим диагнозом ГНСЗ у детей, а также показана зависимость клинического течения заболевания от наличия или отсутствия мутации V600E в гене *BRAF*. Также впервые в отечественной литературе мы приводим опыт применения *BRAF*-ингибиторов при ГНСЗ у детей.

Цель настоящей работы: провести анализ частоты встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* у детей с ГНСЗ, а также особенностей клинического течения заболевания у этих пациентов и возможностей использования таргетной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В данное исследование вошли 69 детей с гистологически подтвержденным диагнозом ГНСЗ в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших лечение в период с 2014 по 2019 г. В этот анализ преимущественно были включены опухолевые образцы пациентов, которым требовалось дополнительное послеоперационное лечение.

Гистологические диагнозы были сформулированы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения для опухолей ЦНС от 2007 и 2016 гг. [11, 12]: пилоидная астроцитома (ПА) (grade I), пиломиксоидная астроцитома (ПМА) (grade II), плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА) (grade II), диффузная астроцитома (grade II), олигодендроглиома (grade II), олигоастроцитома (grade II), ганглиоглиома (grade I), ганглиоастроцитома (grade I), десмопластическая инфантильная астроцитома/ганглиоглиома (grade I), ГНСЗ без

дополнительного уточнения (БДУ), диффузная лептоменингеальная глионеурональная опухоль (ДЛГО).

Объем хирургического удаления опухоли оценивали согласно рекомендациям SIOP-E-BTG и GPOH по диагностике и лечению детей с ГНСЗ [13].

Для оценки ответа опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением были использованы следующие критерии:

- 1) полный ответ (ПО): нет признаков опухоли;
- 2) большой частичный ответ (БЧО): уменьшение объема опухоли более чем на 50%;
- 3) малый частичный ответ (МЧО): уменьшение объема опухоли на 25–50%;

Таблица 1
Характеристика пациентов и опухолей

Table 1
Patient and tumor characteristics

| Параметр Parameter | V600E (n = 15) | Норма (n = 54) Norm (n = 54) | Всего (n = 69) Total (n = 69) |
|--|-------------------|---------------------------------------|--|
| Локализация: Location: | | | |
| диффузное поражение diffuse lesion | 1 (33,3%) | 2 (66,7%) | 3 (100,0%) |
| мозжечок cerebellum | 0 (0,0%) | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) |
| пинеальная область pineal region | 0 (0,0%) | 1 (100,0%) | 1 (100,0%) |
| подкорковые узлы basal ganglia | 1 (50,0%) | 1 (50,0%) | 2 (100,0%) |
| полушарие hemispheric | 4 (50,0%) | 4 (50,0%) | 8 (100,0%) |
| ствол brainstem | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | 7 (100,0%) |
| ХСО suprasellar region | 7 (17,5%) | 33 (82,5%) | 40 (100,0%) |
| Гистология: Histology: | | | |
| ГА GA | 0 (0,0%) | 1 (100,0%) | 1 (100,0%) |
| ГНСЗ БДУ LGG NOS | 0 (0,0%) | 4 (100,0%) | 4 (100,0%) |
| ДА DA | 0 (0,0%) | 1 (100,0%) | 1 (100,0%) |
| ДЛГО DLGNT | 1 (50,0%) | 1 (50,0%) | 2 (100,0%) |
| ИДГГ IDGG | 0 (0,0%) | 1 (100,0%) | 1 (100,0%) |
| ПА PA | 10 (19,2%) | 42 (80,8%) | 52 (100,0%) |
| ПКА PXA | 4 (80,0%) | 1 (20,0%) | 5 (100,0%) |
| ПМА PMA | 0 (0,0%) | 3 (100,0%) | 3 (100,0%) |
| Метастазы: Metastasis: | | | |
| да yes | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | 7 (100,0%) |
| нет no | 13 (21,0%) | 49 (79,0%) | 62 (100,0%) |
| Объем операции: Extent of resection: | | | |
| нет данных no data | 0 | 2 | 2 |
| биопсия biopsy | 2 (50,0%) | 2 (50,0%) | 4 (100,0%) |
| полное удаление complete resection | 4 (33,3%) | 8 (66,7%) | 12 (100,0%) |
| субтотальное удаление subtotal resection | 2 (14,3%) | 12 (85,7%) | 14 (100,0%) |
| частичное удаление partial resection | 7 (18,9%) | 30 (81,1%) | 37 (100,0%) |

Примечание. ГА – ганглиоастроцитома; ДА – диффузная астроцитома; ИДГГ – инфантильная десмопластическая ганглиоглиома.
Note. Here and in Tables 2 and 3: GA – ganglioglioma; DA – diffuse astrocytoma; IDGG – infantile desmoplastic ganglioglioma; LGG NOS – low-grade glioma not otherwise specified; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; PA – pilocytic astrocytoma; PMA – pilomyxoid astrocytoma; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma.

4) СЗ: уменьшение/увеличение объема опухоли менее чем на 25%;

5) продолженный рост/рецидив: увеличение объема опухоли более чем на 25% или появление новых опухолевых очагов после полного удаления опухоли.

Признаками эффективности терапии считались ПО, БЧО и МЧО.

Токсичность терапии оценивалась согласно стандартным критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 5.0) Национального института рака США.

Молекулярно-генетический анализ

Проведен молекулярно-генетический анализ 69 образцов ткани опухоли с гистологическим диагнозом ГНСЗ. Определение мутации V600E в гене *BRAF* было выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с проверкой результатов методом секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ

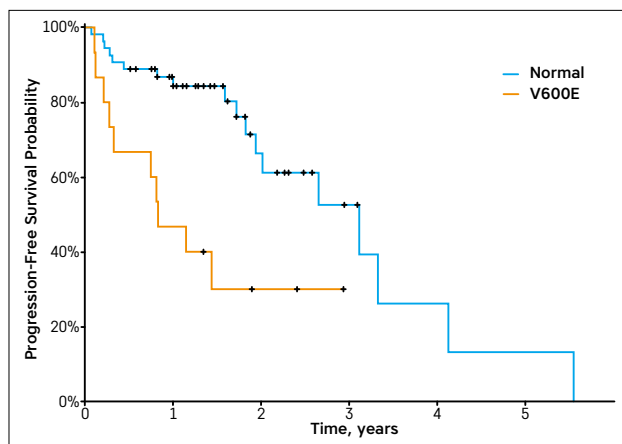
Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Выживаемость без прогрессии (ВБП) оценивалась с помощью метода Каплана–Майера от даты постановки диагноза до даты продолженного роста/прогрессии заболевания, все пациенты живы. Значения выживаемости записаны в виде процента (95% доверительный интервал (ДИ)). Статистические различия выживаемости оценивались с помощью критерия лог-ранк.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 69 проанализированных образцов опухоли в 15 (21,7%) случаях была выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. У большинства пациентов с мутацией опухоль локализовалась в срединных структурах (таблица 1): хиазмально-селлярной области (ХСО; $n = 7$), подкорковых узлах ($n = 1$) и стволе головного мозга ($n = 2$). В 4 случаях опухоли имели полушарную локализацию, в 1 – диффузное распространение. Следует отметить, что в мозжечке опухолей с мутацией V600E в гене *BRAF* выявлено не было. Основным гистологическим вариантом была ПА ($n = 10$). ПКА выявлена у 4 пациентов, ДЛГО – в 1 случае. У 1 больного зафиксирована злокачественная трансформация *BRAF*-позитивной ПКА в анапластическую ПКА, озлокачествление произошло ровно через 1 год после постановки диагноза. У 2 пациентов на момент постановки диагноза было выявлено метастатическое поражение ЦНС.

Рисунок 1
ВБП пациентов с ГНСЗ в зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF*

Figure 1
Progression-free survival of patients with low-grade glioma depending on the presence of a mutation V600E in the *BRAF* gene



В группе пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* 2-летняя ВБП составила 30,0% (95% ДИ: 13,0–69,4), в группе больных без мутации – 66,2% (95% ДИ: 50,7–86,6) (рисунок 1).

Продолженный рост/рецидив заболевания выявлен у 10 (66,7%) из 15 пациентов в группе с мутацией и у 18 (33,3%) из 54 – в группе без мутации. В группе с мутацией он наступал значительно раньше, медиана времени до продолженного роста/рецидива в группе с мутацией составила 9,5 мес, без мутации – 3 года 1 мес ($p = 0,001$). Медиана времени наблюдения в группе с мутацией составила 1 год 11 мес, в группе без мутации – 1 год 7 мес.

Для уточнения долгосрочной ВБП требуется дальнейшее наблюдение, медиана времени наблюдения в общей выборке составила 1 год 7 мес.

Пациентам с продолженным ростом/рецидивом заболевания ($n = 5$), развившимся после стандартных методов лечения, была назначена таргетная терапия: в 3 случаях *BRAF*-ингибиторами (вемурафениб или дабрафениб) в монорежиме, в 2 – комбинированная терапия *BRAF*- и *MEK*-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб) (таблица 2). Вемурафениб получали 2 пациента. У одного из них (пациент с ДЛГО) был зарегистрирован ПО на терапию через 10 мес лечения, у другого (пациент с ПА ХСО) – МЧО, через 12 мес после отмены терапии развилось значительное прогрессирование опухоли с клиническим ухудшением, однако родители отказались от какого-либо дальнейшего лечения. Одна пациентка (с ПА ствола головного мозга) получала монотерапию дабрафенибом в течение 12 мес, у нее сохраняется достигнутый БЧО в течение 18 мес после отмены препарата. Оставшиеся 2 пациента получают комбинацию дабрафениба и траметиниба: у одного зарегистрирован ПО, у другого – БЧО.

Средние сроки таргетной терапии составили 11 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной. У 3 пациентов отмечалась кожная токсичность I степени (1 получал дабрафениб, 1 – вемурафениб, 1 – комбинацию дабрафениба и траметиниба), у 1 – повышение печеночных трансаминаз (получал вемурафениб), которое было купировано гепатопротекторной терапией.

Другим 5 пациентам с продолженным ростом/рецидивом заболевания после хирургического удаления или комбинированной терапии было проведено оперативное удаление опухоли либо локальная лучевая терапия, либо химиотерапия (таблица 3).

У оставшихся 5 пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* продолженного роста/рецидива заболевания не зарегистрировано. Следует отметить, что у 4 из них было выполнено радикальное удаление опухоли полушарной локализации. При выполнении полного удаления 2-летняя ВБП выше, чем в группе с мутацией – 75,0% (95% ДИ: 42,6–100,0), так и в группе без мутации – 100% (рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГНСЗ – наиболее распространенная опухоль ЦНС у детей. Открытие центральной роли гиперактивации сигнального каскада MAPK в патогенезе спорадических детских ГНСЗ, основным механизмом которой являются мутации в гене *BRAF*, сосредоточило усилия многих исследовательских коллективов всего мира на изучении роли данного генетического дефекта в этих опухолях. Исследование когорты из 1320 пациентов (детей и взрослых) с первичными опухолями головного мозга позволило проанализировать частоту встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* в различных видах опухолей. При ГНСЗ мутация чаще всего встречается в ПКА (42/64, 66%), ганглиоглиоме (14/77, 18%), ПА (9/97, 9%) [14].

Данные о наличии мутации V600E имеют особое значение, так как, с одной стороны, это генетическое событие является фактором, ухудшающим прогноз течения заболевания, с другой стороны, имеются данные об успешном применении *BRAF*-ингибиторов. Основой для написания данной работы стал накопившийся опыт лечения и диагностики ГНСЗ у детей, а также отсутствие публикаций по данной тематике в отечественной литературе.

В нашей работе у 15 (21,7%) из 69 пациентов была выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. ГНСЗ с вышеописанной мутацией встречались в ХСО в 7 (17,5%) случаях из 40, в подкорковых узлах в 1 (50%) из 2 и в стволе головного мозга в 2 (28,6%) из 7 случаев. Мутация V600E в гене *BRAF* при ПКА встречалась в 4 (80%) из 5 случаев, при ПА – в 10 (19,2%) из 52, при ДЛГО – у 1 (50%) из 2 пациентов. Мутаций

в гене *BRAF* у 3 пациентов с ПМА в нашей когорте выявлено не было. Схожие данные были опубликованы в работе A. Lassaletta и соавт., в которой из 405 детей с ГНСЗ мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена у 69 (17%). В ХСО было расположено 17,6% опухолей с мутацией V600E в гене *BRAF*, в стволе головного мозга – 15,4%. Мутация V600E в гене *BRAF* при ПКА была обнаружена в 77,8%, при ПА – в 3%, при ПМА – в 13,3% [5]. Также данная мутация была описана у пациентов с ДЛГО [15]. Более высокую частоту встречаемости мутации

V600E в гене *BRAF* при ПА и ее отсутствие при ПМА в нашем исследовании можно объяснить изменениями гистологической классификации опухолей ЦНС в 2016 г. ПМА присутствуют в классификации 2007 г., но отсутствуют в новой, где их было решено расценивать как ПА [12]. В нашей когорте гистологические диагнозы по классификации 2007 г. выставлялись лишь пациентам, лечившимся в 2014 и 2015 гг. Таким образом, мутация V600E в гене *BRAF* достаточно часто обнаруживается в опухолях срединной локализации. До открытия молекуляр-

Таблица 2

Характеристика пациентов с продолженным ростом/рецидивом заболевания, получающих таргетную терапию

Table 2

Characteristics of patients with continued growth/relapse of the disease receiving targeted therapy

| Параметр Parameter | Пациент 1 Patient 1 | Пациент 2 Patient 2 | Пациент 3 Patient 3 | Пациент 4 Patient 4 | Пациент 5 Patient 5 |
|---|---|---|---|--|--|
| Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis | 3 года 3 месяца 3 years 3 months | 1 год 6 месяцев 1 year 6 months | 8 лет 8 years | 6 месяцев 6 months | 7 лет 7 years |
| Локализация опухоли Location of the tumor | Ствол Brainstem | ХСО Suprasellar region | Диффузное поражение Diffuse lesion | ХСО Suprasellar region | Левая теменная область Left parietal region |
| Гистологический вариант Histology | ПА PA | ПА PA | ДЛГО DLGNT | ПА PA | 1 – ПКА, 2 – анапластическая ПКА 1 – PXA, 2 – anaplastic PXA |
| Оперативное удаление Extent of resection | 2 частичных удаления 2 partial resection | 1 частичное удаление 1 partial resection | 1 биопсия 1 biopsy | 3 частичных удаления 3 partial resection | 2 полных удаления 2 complete resection |
| Предыдущая лучевая терапия Previous radiation therapy | Нет No | Нет No | Нет No | Нет No | Локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 60 Гр на фоне темозоломида Local radiation therapy to 60 Gy with temozolomide |
| Предыдущая химиотерапия Previous chemotherapy | Нет No | 53 нед – карбоплатин и винкристин 53 weeks – carboplatin and vincristine | 10 нед – карбоплатин и винкристин 10 weeks – carboplatin and vincristine | 24 нед – карбоплатин и винкристин, 3 цикла – циклофосфамид/винкристин, цисплатин/винкристин, 5 циклов – монотерапия винбластином 24 weeks – carboplatin and vincristine, 3 cycles – cyclophosphamide/vincristine, cisplatin/vincristine, 5 cycles – vinblastine monotherapy | 11 циклов – монотерапия темозоломидом 11 cycles – temozolomide monotherapy |
| Ингибитор Inhibitor | Дабрафениб Dabrafenib | Дабрафениб и траметиниб Dabrafenib and trametinib | Вемурафениб Vemurafenib | Вемурафениб Vemurafenib | Дабрафениб и траметиниб Dabrafenib and trametinib |
| Возраст на момент начала таргетной терапии Age at the time of targeted therapy | 3 года 8 месяцев 3 years 8 months | 3 года 5 месяцев 3 years 5 months | 9 лет 9 years | 2 года 2 years | 10 лет 10 years |
| Длительность таргетной терапии Duration of targeted therapy | 12 мес 12 months | 9 мес – по настоящее время 9 months – until now | 19 мес – по настоящее время 19 months – until now | 12 мес 12 months | 5 мес – по настоящее время 5 months – until now |
| Ответ на лечение Response to treatment | БЧО Large partial response | БЧО Large partial response | ПО Complete response | МЧО, продолженный рост после отмены терапии Minor partial response, progression of disease after finishing of the therapy | ПО Complete response |
| Нежелательные эффекты Side effects | Кожная токсичность I степени Skin toxicity I grade | Нет No | Кожная токсичность I степени Skin toxicity I grade | Повышение уровня трансаминаз Transaminase levels increasing | Кожная токсичность I степени Skin toxicity I grade |

ного механизма развития этих опухолей назначение химио-/лучевой терапии без проведения биопсии образований данных локализаций было оправданным, однако в настоящее время этот подход является несовременным и должен быть пересмотрен.

В нашей когорте на момент постановки диагноза было выявлено 2 (13,3%) случая метастатического поражения ЦНС среди 15 пациентов. В работе A. Lassaletta и соавт. ни у одного пациента с мутацией V600E в гене *BRAF* метастазов выявлено не было [5]. Вероятно, наличие мутации не повышает

риск диссеминации, однако необходимо проведение проспективных исследований с тщательной оценкой нейровизуализации головного и спинного мозга для подтверждения этой теории.

У 1 пациента в нашем исследовании было зафиксировано озлокачествление *BRAF*-положительной плеоморфной астроцитомы через 1 год с момента постановки диагноза с трансформацией в анапластическую плеоморфную астроцитому. В мировой литературе также описана злокачественная трансформация ПКА в анапластическую ПКА у детей

Таблица 3

Характеристика пациентов с продолженным ростом/рецидивом заболевания, не получавших таргетную терапию

Table 3

Characteristics of patients with continued growth/relapse of the disease who did not receive targeted therapy

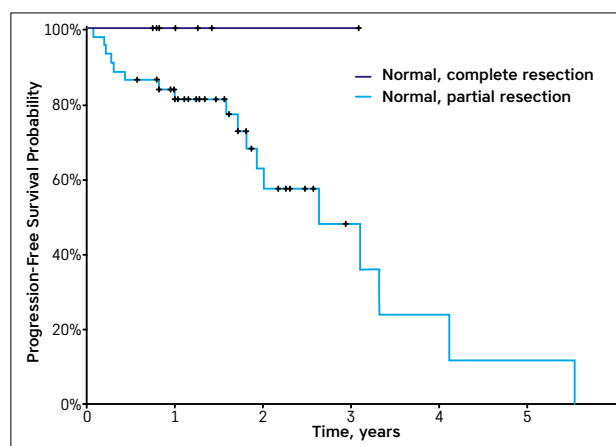
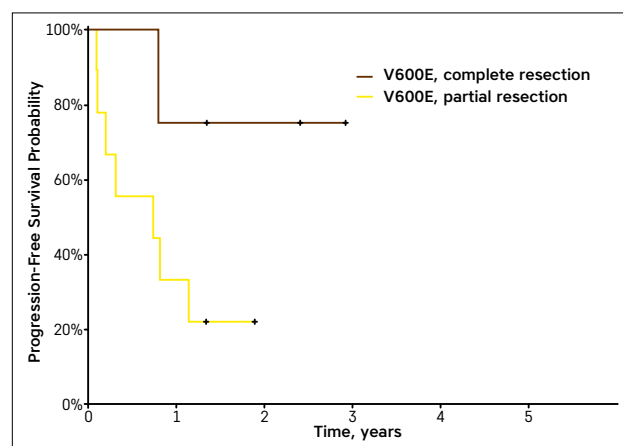
| Параметр Parameter | Пациент 1 Patient 1 | Пациент 2 Patient 2 | Пациент 3 Patient 3 | Пациент 4 Patient 4 | Пациент 5 Patient 5 |
|---|---|--|---|---|---|
| Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis | 12 лет 12 years | 10 лет 10 years | 5 лет 5 years | 2 года 5 месяцев 2 years 5 months | 10 лет 10 years |
| Локализация опухоли Location of the tumor | Средний мозг Midbrain | ХСО Suprasellar region | ХСО Suprasellar region | ХСО Suprasellar region | Подкорковые узлы Basal ganglia |
| Гистологический вариант Histology | ПА PA | ПА PA | ПА PA | ПА PA | ПА PA |
| Оперативное удаление Extent of resection | Частичное удаление Partial resection | Частичное удаление Partial resection | Частичное удаление Partial resection | Частичное удаление Partial resection | Частичное удаление Partial resection |
| Лучевая терапия в 1-й линии Upfront radiation therapy | Нет No | Нет No | Нет No | Нет No | Локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Гр Local radiation therapy to 54 Gy |
| Химиотерапия в 1-й линии Upfront chemotherapy | Нет No | Нет No | Нет No | Нет No | Нет No |
| Лечение при продолженном росте Continuous growth treatment | Локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Гр Local radiation therapy to 54 Gy | Ожидает таргетную терапию Awaiting targeted therapy | 53 нед – карбоплатин и винкристин 53 weeks – carboplatin and vincristine | 53 нед – карбоплатин и винкристин 53 weeks – carboplatin and vincristine | 2 оперативных удаления: 1-е – субтотальное, 2-е – полное 2 resection: 1 st – subtotal 2 nd – complete |

Рисунок 2

ВБП пациентов с ГНС3 с/без мутации V600E в гене *BRAF* в зависимости от радикальности резекции

Figure 2

Progression-free survival of patients with low-grade glioma with/without mutation V600E in the *BRAF* gene, depending on the extent of resection



[16]. Результаты полногеномного секвенирования образцов вторичных злокачественных глиом у детей показали, что замена *BRAF* V600E была распространена в этой группе пациентов. Авторы отметили, что ГНСЗ с мутациями в гене *BRAF* имели более длительный период трансформации, в среднем 6,65 года, чем ГНСЗ с диким типом *BRAF* [17].

В работе A. Lassaletta и соавт. у детей с ГНСЗ с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с пациентами с ГНСЗ с геном *BRAF* дикого типа 5-летняя БСВ составила 50,1% и 72,8% соответственно, а 10-летняя БСВ – 27% и 60,2% соответственно. Кроме того, авторы зафиксировали непрерывное позднее прогрессирование, которое обусловило поздние летальные исходы у пациентов с *BRAF*-позитивными ГНСЗ. Десятилетняя ОВ у пациентов с ГНСЗ с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с детьми с ГНСЗ с геном *BRAF* дикого типа составила 83,9% и 92,1% соответственно. Авторы подчеркнули, что поздние случаи смерти, связанные с прогрессированием опухоли, наблюдались у пациентов с *BRAF*-позитивными ГНСЗ даже через 25 лет [5]. В нашей работе показатели выживаемости у пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* также оказались ниже, чем у больных без мутации. Так, 2-летняя ВБП составила 30,0% (95% ДИ: 13,0–69,4) и 66,2% (95% ДИ: 50,7–86,6) соответственно. Продолженный рост/рецидив заболевания был выявлен у 66,7% больных в группе с мутацией и у 33,3% детей в группе без мутации. Медиана времени до продолженного роста/рецидива в группе с мутацией была значительно меньше.

В нашем исследовании 5 пациентов с продолженным ростом/рецидивом заболевания получали таргетную терапию (монотерапия *BRAF*-ингибиторами – 3, комбинированная терапия *BRAF*- и *MEK*-ингибиторами – 2). У всех пациентов был зафиксирован хороший ответ на терапию по данным МРТ (ПО – 2, ЧО – 3). Первые публикации об успешном применении *BRAF*-ингибиторов появились в 2013 г. [8]. Опыт использования вемурафениба у детей с ГНСЗ срединной локализации показали F. Del Bufalo и соавт. В данном исследовании 6 из 7 пациентов вемурафениб был назначен в 1-й линии терапии. ПО и ЧО были зафиксированы у 4 пациентов, у 1 зарегистрирована прогрессия заболевания, оставшиеся дети продолжают терапию на момент публикации статьи [18]. Эффективность дабрафениба также была продемонстрирована у пациентов детского возраста [19]. На данный момент проводится I/IIa фаза международного клинического исследования (КИ) по применению дабрафениба у детей с солидными опухолями с наличием мутации V600E в гене *BRAF*, включая рецидивирующие/рефрактерные ГНСЗ (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01677741). Всего были зарегистрированы 32 пациента с ГНСЗ.

Минимальный период наблюдения составил 26,2 мес. Частота ПО и ЧО составила 44% (ПО – 1 и ЧО – 13). ВБП в течение 12 мес составила 85%. У 11 человек зарегистрирована СЗ, у 2 – прогрессия заболевания [20]. Сочетание *BRAF*-ингибитора дабрафениба и *MEK*-ингибитора траметиниба проходит различные фазы КИ при глиомах с мутацией в гене *BRAF* у детей (ClinicalTrials.gov, идентификаторы NCT02124772 и NCT02684058). Результаты комбинированной таргетной терапии вне КИ были доложены в 2019 г. на Международной конференции по нейроонкологии в г. Феникс (США). Согласно этим данным, общая частота ответов на таргетную терапию составила 70%.

У 3 пациентов из нашего исследования отмечалась кожная токсичность I степени, у 1 – повышение печеночных трансаминаз. Согласно данным I фазы КИ вемурафениба, у детей с рецидивирующими и/или рефрактерными опухолями головного мозга токсичность III/IV степени включала в себя кератоакантому ($n = 1$), сыпь ($n = 16$), гипонатриемию ($n = 1$), повышение печеночных трансаминаз ($n = 4$), лихорадку ($n = 5$) [21]. В I/II фазе КИ траметиниба у детей с ГНСЗ из побочных эффектов диарея была выявлена у 14, лихорадка – у 13, паронихия – у 9, макулопапулезная сыпь – у 8 пациентов [22]. Побочные эффекты, связанные с лечением, были зарегистрированы у 29 (91%) пациентов; наиболее распространенным из них была усталость (34%). Токсические проявления III/IV степени, связанные с лечением, были зарегистрированы у 9 (28%) пациентов. В I/IIa фазе КИ дабрафениба у детей с солидными опухолями из 32 пациентов с ГНСЗ побочные эффекты, связанные с лечением, были зарегистрированы у 29 (91%) пациентов; наиболее распространенным из них была усталость (34%). Токсичность III/IV степени была зарегистрирована у 9 (28%) пациентов [20]. Интересно отметить, что при сочетании *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов зарегистрирована меньшая кожная токсичность. Комбинация препаратов полностью блокирует парадоксальную активацию сигнального пути MAPK, что приводит к снижению частоты кожной токсичности [23].

Радикальность резекции также влияет на прогноз. В работе A. Lassaletta и соавт. показано, что 5-летняя БСВ при полном и частичном удалении опухоли у пациентов без мутации V600E в гене *BRAF* составляет 95,9% и 53,3% соответственно, у больных с мутацией – 67,8 и 38,8% соответственно [5]. В нашей работе мы также выявили, что радикальная резекция влияет на ВБП. Так, при выполнении полного удаления 2-летняя ВБП в группе без мутации составила 100%, в группе с мутацией – 75,0%, при выполнении частичного удаления – 62,7% и 22,2% соответственно. Эти данные могут свидетельствовать о том, что опухоли

с мутацией V600E в гене *BRAF* имеют более высокую способность к инвазии, которая связана с дальнейшим прогрессированием заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие мутации V600E в гене *BRAF* у пациентов с ГНСЗ определяет агрессивное течение болезни. Всем пациентам с подозрением на ГНСЗ срединной локализации по данным МРТ необходимо проведение биопсии и молекулярно-генетического исследования ткани опухоли с обязательным поиском аминокислотной замены V600E в гене *BRAF*. При выявлении *BRAF*-позитивных глиом возможно назначение таргетной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при спонсорской поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

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

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-862>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

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

Литература

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., et al. CBTUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015; Suppl 4: iv1–62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
- Sievert A.J., Fisher M.J. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol* 2009; 24 (11): 1397–408. DOI: 10.1177/0883073809342005
- Валиахметова Э.Ф., Быданов О.И., Горелышев С.К., Серова Н.К., Лазарева Л.А., Шишкина Л.В. и др. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 62–72. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72
- Pfister S., Janzarik W.G., Remke M., Ernst A., Werft W., Becker N., et al. *BRAF* gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J. Clin Invest* 2008; 118 (5): 1739–49. DOI: 10.1172/JCI33656
- Lassaledda 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8726
- Ho C.Y., Mobley B.C., Gordish-Dressman H., VandenBussche C.J., Mason G.E., Bornhorst M., et al. A clinicopathologic study of diencephalic pediatric low-grade gliomas with *BRAF* V600 mutation. *Acta Neuropathol* 2015; 130 (4): 575–85. DOI: 10.1007/s00401-015-1467-3
- Lassaledda A., Mistry M., Arnoldo A., Ryall S., Guerreiro Stucklin A.S., Krishnatry R., et al. Relationship of *BRAF* V600E and associated secondary mutations on survival rate and response to conventional therapies in childhood low-grade glioma. *Clin Oncol* 2016; 34 (15): 10509. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10509
- Rush S., Foreman N., Liu A. Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 2013; 31 (10): 159–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1568
- Kieran M.W. Targeting *BRAF* in pediatric brain tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; e436–40.
- Rizos H., Menzies A.M., Pupo G.M., Carlino M.S., Fung C., Hyman J., et al. *BRAF* inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: Spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (7): 1965–77. DOI: 10.1158/10780432.CCR-13-3122
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K.; International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2007.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 1–18. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Gnekow A.K., Kandles D., Tilburg C., Azizi A.A., Opoche E., Stokland T., et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr* 2019; 231 (3): 107–35. DOI: 10.1055/a-0889-8256
- Kyung Myung J., Cho H., Park C.-K., Kim S.-K., Lee S.-H., Park S.-H. Analysis of the *BRAF*(V600E) Mutation in Central Nervous System Tumors. *Transl Oncol* 2012; 5 (6): 430–6. DOI: 10.1593/tlo.12328
- Dodgshun A.J., SantaCruz N., Hwang J., Ramkissoon S.H., Malkin H., Bergthold G., et al. Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood: treatment outcomes and *BRAF* alterations including V600E mutation. *J Neurooncol* 2016; 128 (2): 293–302. DOI: 10.1007/s11060-016-2109-x
- Alexiou G.A., Moschovi M., Stefanaki K., Prodromou C., Sfakianos G., Prodromou N. Malignant Progression of a Pleomorphic Xanthoastrocytoma in a Child. *Neuropediatrics* 2010; 41 (2): 69–71. DOI: 10.1055/s-0030-1255094
- Mistry M., Zhukova N., Merico D., Rakopoulos P., Krishnatry R., Shago M., et al. *BRAF* Mutation and CDKN2A Deletion Define a Clinically Distinct Subgroup of Childhood Secondary High-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (9): 1015–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3922
- Del Bufalo F., Ceglie G., Cacchione A., Alessi I., Colafati G.S., Carai A., et al. *BRAF*V600E inhibitor (vemurafenib) for *BRAF* V600E mutated low grade gliomas. *Front Oncol* 2018; 8: 526. DOI: 10.3389/fonc.2018.00526
- Lassaledda A., Guerreiro Stucklin A., Ramaswamy V., Zapotocky M., McKenown 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
- Hargrave D.R., Bouffet E., Tabori U., Broniscer A., Cohen K.J., Hansford J.R., et al. Efficacy and Safety of Dabrafenib in Pediatric Patients with *BRAF* V600 Mutation-Positive Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma: Results from a Phase I/IIa Study. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177
- Nicolaides T., Nazemi K., Crawford J., Kilburn L., Minturn J., Gajjar A., et al. A safety study of vemurafenib, an oral inhibitor of *BRAF*V600E, in children with recurrent/refractory *BRAF*V600E mutant brain tumor: PNOC-002. *Neuro Oncol* 2017; 19 (Suppl 6): vi188. DOI: 10.1093/neuonc/nox168.761
- Bouffet E., Kieran M., Hargrave D.R., Roberts S., Aert 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 (Suppl 2): i114. DOI: 10.1093/neuonc/noy059.387
- Heinzerling L., Eigentler T.K., Fluck M., Hassel J.C., Heller-schenck D., Leipe J., et al. Tolerability of *BRAF*/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 2019; 4: e000491. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000491