

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2022
Принята к печати 28.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18

Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Л.И. Папуша, М.А. Зайцева, А.В. Панферова, Э.Ф. Валиахметова, К.А. Воронин, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова

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

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) преобладают в структуре опухолей головного мозга у детей и представляют собой гетерогенную группу опухолей, которая требует дифференциального подхода к диагностике и лечению. В работе представлены результаты комплексного молекулярно-генетического исследования образцов ткани опухоли 233 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших обследование и/или лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2009 г. по 2021 г. с патоморфологическим диагнозом ГНСЗ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5 лет 4 месяца (2 месяца – 17 лет). Исследуемая группа детских ГНСЗ включала следующие гистологические варианты: пилоцитарная астроцитома ($n = 191$; 82%), плеоморфная ксантоастроцитома ($n = 16$; 7%), ганглиоглиома ($n = 7$; 3%), инфантильная десмопластическая ганглиоглиома ($n = 4$; 2%), диффузная лептоменингеальная глионеуральная опухоль ($n = 5$; 2%), дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль ($n = 2$; 1%) и диффузная астроцитома ($n = 1$; 0,5%). По локализации первичного очага: хиазмально-селлярная область ($n = 98$; 42%), ствол головного мозга ($n = 40$; 17%), мозжечок ($n = 35$; 15%), большие полушария головного мозга ($n = 34$; 15%) и др. Основным молекулярно-генетическим драйвером в подавляющем большинстве случаев являлся химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* ($n = 107$; 46%). Второй по частоте встречаемости определена мутация *BRAF V600E* ($n = 44$; 19%). Редкие молекулярно-генетические события, приводящие к активации сигнального пути MAPK, обнаружены у 13 (6%) больных. У 3 (1%) пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга выявлена замена *H3 K27M*, определяющая неблагоприятное течение заболевания. Полученные данные свидетельствуют о значимости изучения генетического профиля детских ГНСЗ для определения тактики ведения пациентов и использования препаратов персонализированной терапии, а также позволяют разработать оптимальный алгоритм молекулярно-генетической диагностики ГНСЗ у детей.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, пилоцитарная астроцитома, *KIAA1549-BRAF*, *BRAF V600E*

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 12–18. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 31.01.2022
Accepted 28.02.2022

Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

L.I. Papusha, M.A. Zaytseva, A.V. Panferova, A.F. Valiakhmetova, K.A. Voronin, E.A. Salnikova, I.G. Vilesova, A.E. Druy, A.I. Karachunskiy, G.A. Novichkova

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

Correspondence:

Ludmila I. Papusha,
Cand. Med. Sci., a pediatric oncologist,
Head of the Department
of Pediatric Neurooncology,
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

Low grade gliomas (LGGs) are the most common brain tumors in children. Our retrospective-prospective study of biological characteristics of sporadic LGGs (not associated with neurofibromatosis type I) included 233 patients aged 0 to 18 years who had been diagnosed and/or treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology in the period from 2009 to 2021. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPOI. The median age at the diagnosis was 5 years 4 months (2 months – 17 years). Among the LGGs, the following histological variants were identified: pilocytic astrocytoma ($n = 191$; 82%), pleomorphic xanthoastrocytoma ($n = 16$; 7%), ganglioglioma ($n = 7$; 3%), desmoplastic infantile ganglioglioma ($n = 4$; 2%), diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor ($n = 5$; 2%), dysembryoplastic neuroepithelial tumor ($n = 2$; 1%), and diffuse astrocytoma ($n = 1$; 0,5%). The tumors were located in: the suprasellar region ($n = 98$; 42%), the brainstem ($n = 40$; 17%), the cerebellum ($n = 35$; 15%), the hemispheres ($n = 34$; 15%) etc. The *KIAA1549-BRAF* fusion was the most common molecular genetic alteration ($n = 107$; 46%). The second most frequent genetic aberration was the *BRAF V600E* mutation ($n = 44$; 19%). Rare molecular genetic events leading to the activation of the MAPK signaling pathway were detected in 13 (6%) patients. The *H3 K27M* mutation associated with an aggressive clinical course was identified in three patients with brainstem LGGs (1%). These findings point to the importance of molecular profiling of pediatric LGGs for the selection of an effective strategy for molecular diagnosis and optimal clinical care.

Key words: low grade gliomas, pilocytic astrocytoma, *KIAA1549-BRAF*, *BRAF V600E*

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 12–18.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей и составляют 40–50% в их структуре [1]. Это гетерогенная группа опухолей I и II степеней злокачественности с различными гистологическими вариантами и молекулярно-генетическими абберациями. В актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. детские глиомы впервые выделены в отдельный раздел. Данный факт отражает принципиальные различия в молекулярном этиопатогенезе ГНСЗ детей и взрослых [2]. У детей в основе патогенеза ГНСЗ находится активация сигнального пути MAPK. Основным механизмом запуска каскада является tandemная дупликация 7q34, приводящая к формированию химерного гена *KIAA1549-BRAF*. Данная генетическая абберация наиболее характерна для пилоцитарных астроцитом (ПА) и составляет до 85% в их структуре, при других вариантах ГНСЗ она наблюдается существенно реже (< 5%) [3]. Альтернативным механизмом активации сигнального пути MAPK является активирующая мутация в киназном домене BRAF. Наиболее распространенным вариантом мутации *BRAF* является замена V600E, которая с высокой частотой встречается в плеоморфных ксантоастроцитомах (ПКА), ганглиоглиомах (ГГ), инфантильных десмопластических ГГ (ИДГГ) [3]. Реже в ГНСЗ могут наблюдаться другие генетические аномалии, такие как активирующие мутации в генах *FGFR1,2*, *MAP2K1*, химерные транскрипты с участием генов *RAF1*, *FGFR1,2*, *MYB*, *MYBL1*, *NTRK1,2,3*, *ALK*, *ROS1* [4, 5].

В зависимости от типа активирующего молекулярно-генетического события в сигнальном пути MAPK клиническое течение и степень агрессивности ГНСЗ значительно различаются. Было показано, что наличие мутации *BRAF* V600E определяет плохой ответ на стандартные режимы химиотерапии и повышенный риск трансформации опухоли в анапластический вариант [6]. Напротив, у пациентов при наличии химерного гена *KIAA1549-BRAF* в клетках опухоли прогноз заболевания благоприятный, риск рецидива ниже в сравнении с *BRAF*-позитивными ГНСЗ. Кроме того, обнаружение генетических маркеров дает возможность планирования таргетной терапии соответствующими ингибиторами [7].

В данной работе представлены результаты молекулярно-генетического анализа ГНСЗ у детей, а также показана частота встречаемости различных генетических аббераций в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли. На основании полученных данных разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ГНСЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители или законные представители пациентов дали информированное согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях. Проведено исследование материала опухолевой ткани 233 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ГНСЗ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст на момент постановки диагноза от 0 до 18 лет;
- диагноз ГНСЗ, верифицированный и/или подтвержденный в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева;
- исключение диагноза нейрофиброматоза 1-го типа;
- достаточное количество опухолевого материала для проведения молекулярно-генетических исследований.

Гистологические диагнозы были сформулированы в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. (издание 4-е, пересмотренное) [8]: ПА (grade 1), ПКА (grade 2), диффузная астроцитома (ДА) (grade 2), ГГ (grade 1), ИДГГ (grade 1), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (ДЛГО), дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) (grade 1), ГНСЗ (без дополнительного уточнения). Патоморфологический диагноз пиломиксоидная астроцитома (ПМА) объединен с ПА.

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 коммерческий набор FFPE RNA/DNA Purification Plus (Norgen Biotek, Канада) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Определение экспрессии химерного гена *KIAA1549-BRAF* было выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией по протоколу, описанному Y. Tian и соавт. [9]. Для исключения ложноотрицательных результатов одновременно с выявлением химерного транскрипта проводилось определение экспрессии референсного гена *ABL*, что служило контролем сохранности выделенной РНК. Анализ мутаций в гене *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). Для поиска более редких генетических вариантов в ткани опухоли проводили высокопроизводительное секве-

нирование ДНК с использованием кастомизированной панели генов QiaSeq (Qiagen, Германия), составленной на основании данных о роли мутаций в этиопатогенезе солидных опухолей у детей, а также секвенирование РНК с помощью панели TruSeq RNA exome (Illumina, США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R 4.0 (R foundation) и Microsoft Excel 2018. Количественные переменные представлены медианой (минимум–максимум), ящичковой/точечной диаграммой, категориальные переменные – частотой (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

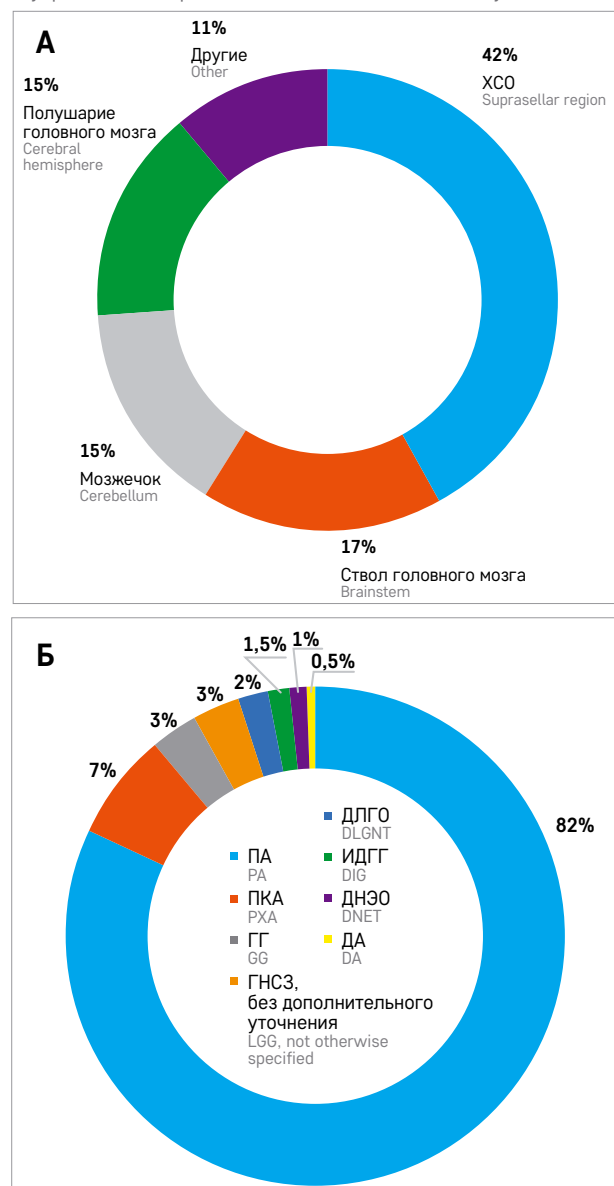
Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза составила 5 лет 4 месяца (2 месяца – 17 лет). Среди исследованных ГНСЗ основным гистологическим вариантом была ПА ($n = 191$; 82%), реже наблюдались ПКА ($n = 16$, 7%), ГГ ($n = 7$; 3%), ИДГГ ($n = 4$; 2%), ДЛГО ($n = 5$; 2%), ДНЭО ($n = 2$; 1%) и ДА ($n = 1$; 0,5%). В 7 (3%) случаях гистологический вариант ГНСЗ не уточнен. Наиболее часто опухоль локализовалась в хиазмально-селлярной области (ХСО) ($n = 98$; 42%), реже в стволе головного мозга ($n = 40$; 17%), мозжечке ($n = 35$; 15%), больших полушариях головного мозга ($n = 34$; 15%), подкорковой области ($n = 11$; 5%), мостомозжечковом углу (ММУ) ($n = 4$; 1,5%), спинном мозге ($n = 3$; 1,5%), на долю других локализаций пришлось менее 1%. Распределение ГНСЗ в зависимости от локализации и гистологического варианта представлено на рисунке 1.

У большинства пациентов были выявлены генетические события, приводящие к активации сигнального пути MAPK: химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* или активирующая мутация *BRAF* V600E. Среди всех пациентов с ГНСЗ химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* выявлен в подавляющем большинстве случаев ($n = 107$; 46%). Второй по частоте встречаемости была мутация *BRAF* V600E ($n = 44$; 19%), значительно реже была выявлена патогенная мутация *BRAF* с.1795_1797dup, p.T599dup ($n = 2$; 1%). Таким образом, используя рутинные методы диагностики, драйверное событие было установлено у 153 (66%) пациентов.

Для 16 пациентов выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли в целях поиска более редких генетических aberrаций: 13 пациентам выполнено секвенирование РНК, 3 – секвенирование ДНК. Среди 13 пациентов в 6 случаях выявлен химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* с нетипичной точкой разрыва (экзоны 10–9, 13–9, 15–11, 16–10, 18–10), в 5 случаях – нека-

Рисунок 1
Распределение ГНСЗ в зависимости от локализации (А) и гистологического варианта (Б)

Figure 1
Distribution of low grade gliomas (LGGs) based on location (A) and histological variant (B)
PA – pilocytic astrocytoma; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma; GG – ganglioglioma; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; DIG – desmoplastic infantile ganglioglioma; DNET – dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DA – diffuse astrocytoma



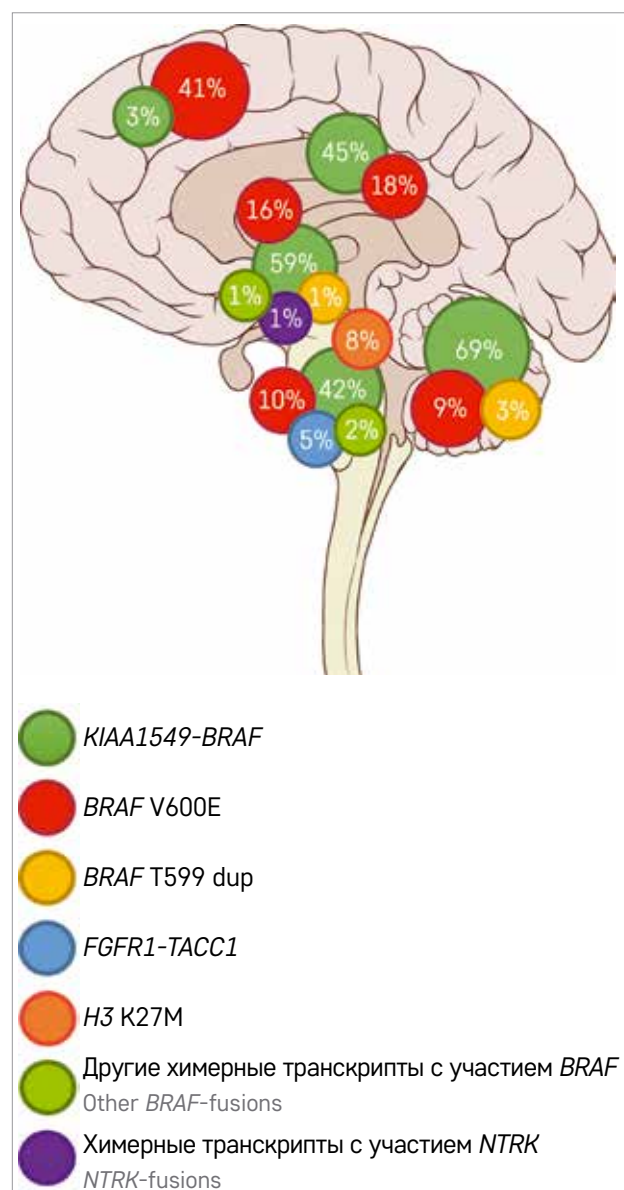
ноические химерные транскрипты: *FGFR1-TACC1* ($n = 2$), *GNAI1-BRAF*, *RIN2-BRAF*, *MEF2D-NTRK1*. В 2 случаях потенциальных драйверных событий выявлено не было. Таким образом, при выполнении секвенирования РНК в 85% случаев удалось установить интегральный (гистомолекулярный) диагноз. У 3 пациентов было выполнено таргетное секвенирование ДНК, во всех случаях выявлены мутации в генах, кодирующих гистон H3: *Hist1H3B* с.83A>T p.K28M ($n = 2$) и *H3F3A* с.83A>T p.K28M ($n = 1$). Таким образом, используя комплексный подход к молекулярно-генетической диагностике ГНСЗ, у 166 (71%) пациентов удалось выявить драйверную генетическую aberrацию.

Рисунок 2

Распределение выявленных генетических маркеров в зависимости от локализации ГНСЗ

Figure 2

The distribution of recurrent molecular aberrations based on LGG location



Глиомы низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области

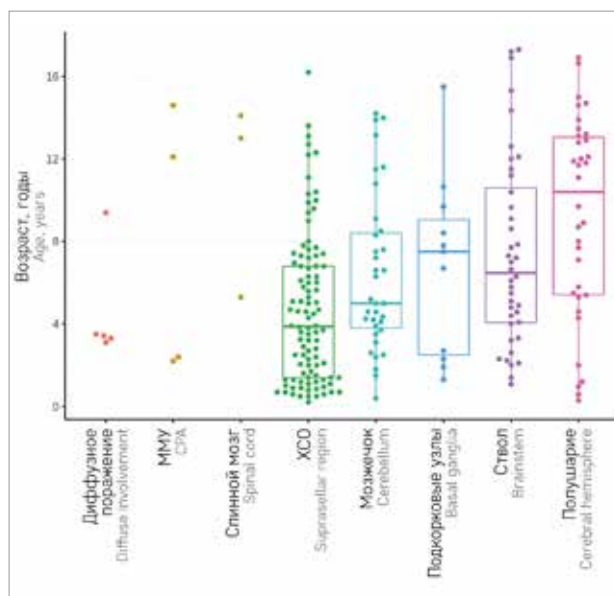
ГНСЗ ХСО являются самой многочисленной группой в исследуемой когорте пациентов ($n = 98$). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,9 (1,4–6,8) года. У подавляющего большинства пациентов с опухолями ХСО гистологическим вариантом ГНСЗ была ПА ($n = 96$; 98%), лишь у 2 (2%) – ГГ. Основным генетическим маркером – химерные транскрипты KIAA1549-BRAF, они были обнаружены у большинства пациентов данной группы ($n = 56$; 57%). В зависимости от точки разрыва можно выделить следующие варианты транскриптов KIAA1549-BRAF: экзоны 15–9 (30%), 16–9 (23%), 16–11 (4%), 16–10 (1%) и 18–10 (1%). У 1 пациента

Рисунок 3

Распределение пациентов по возрасту в зависимости от локализации опухоли

Figure 3

Age distribution by primary tumor site
CPA – cerebellopontine angle



был выявлен новый, ранее не описанный вариант химерного транскрипта *RIN2-BRAF*. Также у 1 пациента с инфантильной глиомой (возраст 5 месяцев на момент постановки диагноза) выявлен химерный транскрипт *MEF2D-NTRK1*. У 16 (20%) пациентов обнаружена классическая мутация *BRAF* V600E, только у 1 пациента (мальчик, 16 лет) выявлена мутация *BRAF* c.1795_1797dup, p.T599dup. У 21 (21%) больного не выявлено исследуемых генетических маркеров.

Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга

ГНСЗ ствола головного мозга – вторая по распространенности локализация в исследуемой когорте пациентов ($n = 40$). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,5 (4,1–10,6) года. Основным гистологическим вариантом ГНСЗ среди опухолей ствола головного мозга – ПА ($n = 33$), в 1 случае была верифицирована ГГ. В 6 случаях ввиду малого количества материала гистологический вариант ГНСЗ не был уточнен. Наиболее распространенная генетическая aberrация в данной группе пациентов – химерный транскрипт KIAA1549-BRAF, обнаруженный у 17 (42,5%) больных с ПА. Стоит отметить, что в отличие от других локализаций в стволе головного мозга чаще наблюдался транскрипт со слиянием экзона 16 гена KIAA1549 и экзона 11 гена BRAF. У 1 пациента был выявлен химерный транскрипт с участием генов BRAF и GNAI1, у 2 больных младшего возраста – FGFR1-TACC1. Гистологическим вариантом опухоли в указанных случаях была ПА.

Мутация *BRAF* V600E определена у 4 (10%) пациентов (ПА – 3, ГГ – 1). У 3 пациентов с морфологически верифицированной ГНСЗ – генетический вариант *H3* K27M (*Hist1H3B* K27M – 2, *H3F3A* K27M – 1). У 13 (32%) пациентов не выявлено генетических маркеров.

Глиомы низкой степени злокачественности полушарий головного мозга

ГНСЗ с локализацией в полушариях головного мозга были выявлены у 34 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10,4 (5,4–13,0) года. Наиболее распространенный гистологический вариант – ПКА ($n = 16$), реже наблюдались ПА ($n = 9$), ИДГГ ($n = 4$), ГГ ($n = 3$) и ДНЭО ($n = 2$).

У 14 (41%) пациентов с данной локализацией опухоли выявлена мутация *BRAF* V600E (9 – ПКА, 2 – ПА, 2 – ГГ, 1 – ИДГГ). Всего у 1 ребенка с ПА обнаружен химерный транскрипт *KIAA1549–BRAF*. У 19 (56%) больных не выявлено генетических маркеров.

Глиомы низкой степени злокачественности мозжечка

Опухоли мозжечка наблюдались в 35 случаях среди исследованных пациентов с ГНСЗ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,0 (3,8–8,4) года. Основным гистологический вариант – ПА ($n = 33$), значительно реже наблюдались ДА ($n = 1$) и ГГ ($n = 1$). У подавляющего большинства пациентов выявлен химерный ген *KIAA1549–BRAF* ($n = 24$; 69%), при этом превалировал вариант транскрипта 16–9 (63%). Мутации в гене *BRAF* наблюдались значительно реже: вариант V600E выявлен у 3 пациентов, а T599dup – у 1. У 7 (20%) больных не выявлено генетических маркеров.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

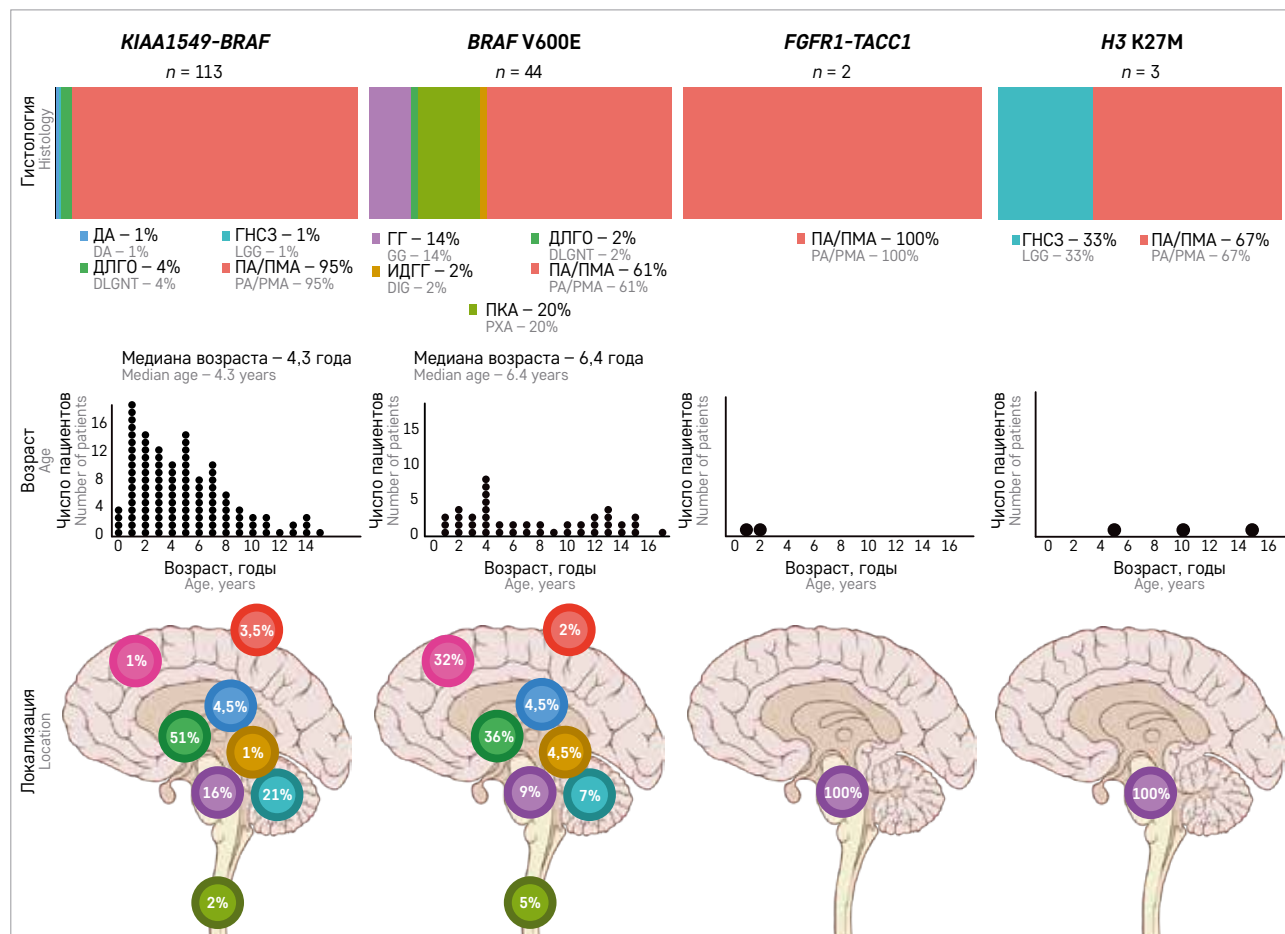
В патогенезе ГНСЗ центральная роль принадлежит активирующим событиям в сигнальном пути MAPK. Наиболее частым таким событием является tandemная дупликация региона 7q34, сопровождаю-

Рисунок 4

Распределение частоты встречаемости выявленных генетических aberrаций (*KIAA1549–BRAF*, *BRAF* V600E, *FGFR1–TACC1*, *H3* K27M) в зависимости от гистологического варианта ГНСЗ, возраста пациента на момент постановки диагноза и локализации опухоли

Figure 4

The distribution of frequencies of the detected genetic aberrations (*KIAA1549–BRAF*, *BRAF* V600E, *FGFR1–TACC1*, *H3* K27M) according to the histology of LGG, age at diagnosis and tumor site PMA – pilomyxoid astrocytoma



щаяся образованием химерного гена *KIAA1549-BRAF*. Реже наблюдаются нуклеотидные замены и инсерции без сдвига рамки считывания в кодирующей последовательности экзона 15 гена *BRAF* [4, 5]. Важно подчеркнуть, что активирующие мутации *BRAF* и химерный ген *KIAA1549-BRAF* являются взаимоисключающими событиями в молекулярном патогенезе опухоли. В зависимости от частоты встречаемости данных генетических aberrаций при разных гистологических вариантах ГНСЗ может быть рекомендована следующая последовательность диагностического поиска.

В случае ПА на первом этапе целесообразно определение химерных транскриптов с участием гена *BRAF* методом ПЦР с обратной транскрипцией. Важно понимать, что в зависимости от точки разрыва в ДНК формируются разные варианты химерных генов. При ПА наиболее распространен вариант транскрипта, образованный при слиянии экзона 16 *KIAA1549* и экзона 9 *BRAF* (до 60% случаев), химерный транскрипт *KIAA1549* (экзон 15) – *BRAF* (экзон 9) встречается с частотой до 30%. Слияние между экзоном 16 гена *KIAA1549* и экзоном 11 гена *BRAF* наблюдается с частотой до 10%. Другие типы химерных транскриптов с участием *BRAF* наблюдаются существенно реже (< 1%), их скрининг методом ПЦР нецелесообразен [4]. В нашем исследовании варианты химерных транскриптов *KIAA1549-BRAF* (16–9 и 15–9) были выявлены с одинаковой частотой.

Полученные нами данные указывают на высокую диагностическую специфичность химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* как молекулярно-генетического маркера ПА, поскольку в других морфологических вариантах ГНСЗ его частота встречаемости минимальна. При отрицательном результате исследования экспрессии *KIAA1549-BRAF* рекомендуется проведение исследования мутационного статуса *BRAF*.

Активирующие мутации в гене *BRAF* наблюдаются в кодирующей последовательности протеинкиназного домена белка – экзоны 11–18, чаще всего в экзоне 15. Наиболее распространенная активирующая мутация *BRAF* – миссенс-мутация, при которой нуклеотидная замена с.Т1799А в экзоне 15 приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (V600E). Любые аминокислотные замены в позиции 600 белка *BRAF* относятся к I классу мутаций в данном гене и определяют чувствительность опухоли к ингибиторам *BRAF*. Более редкие генетические варианты, такие как T599dup, G469A/R, L597R, относятся ко II классу мутаций и определяют меньшую чувствительность опухоли к монотерапии ингибиторами *BRAF* и требуют сочетанного применения ингибиторов *BRAF* и MEK для

эффективного блокирования сигнального пути MAPK [10].

Для определения наиболее типичных замен в гене *BRAF* может быть проведено прямое секвенирование по Сэнгеру экзона 15 либо аллель-специфическая ПЦР. При ПА и ГГ частота встречаемости мутации *BRAF* V600E достигает 80% и 60% соответственно, поэтому ее определение необходимо в первой линии диагностики [11]. В нашей когорте мутация *BRAF* V600E была выявлена у 9 (56%) из 16 пациентов с ПА и у 6 (86%) из 7 пациентов с ГГ.

Всем пациентам со срединной локализацией опухоли (ствол, таламусы), независимо от ее рентгенологических характеристик, дополнительно показан поиск мутации *H3* K27M. Наличие данной мутации в сочетании с диффузным характером роста указывает на то, что опухоль должна быть классифицирована как диффузная срединная глиома (grade 4) [2, 8]. Выявление замены *H3* K27M определяет неблагоприятное течение заболевания вне зависимости от гистологического типа опухоли и ее рентгенологических характеристик. В нашей когорте пациентов мутация *H3* K27M была выявлена только у 3 (1%) пациентов с локализацией опухоли в области ствола головного мозга.

При отсутствии наиболее распространенных молекулярных маркеров (*KIAA1549-BRAF*, *BRAF* V600E) рекомендовано расширенное исследование в целях определения редких генетических вариантов, в том числе химерных генов с участием *BRAF*, *RAF1*, *NTRK1/2/3*, *FGFR1* и др. [12]. В исследуемой когорте среди 16 пациентов с отсутствием генетических событий, выявленных на первом этапе диагностики, в 14 случаях были выявлены клинически значимые aberrации – нуклеотидные замены и экспрессия химерных транскриптов. За исключением 3 пациентов с выявленной заменой *H3* K27M, все молекулярно-генетические aberrации были расценены как активирующие события сигнального пути MAPK, а именно *FGFR1-TACC1*, *GNAI1-BRAF*, *RIN2-BRAF*, *MEF2D-NTRK1* и *KIAA1549-BRAF* (с нетипичными точками разрыва).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГНСЗ у детей являются гетерогенной группой опухолей, требующей дифференциального подхода к диагностике и лечению. Несмотря на общность молекулярного патогенеза опухолей различных локализаций и гистологических типов, объединенных активацией сигнального пути MAPK, драйверные молекулярно-генетические события в значительной степени отличаются, что определяет их неодинаковое клиническое течение и прогноз. Большинство активирующих событий сигнального пути

МАРК являются мишенями для препаратов молекулярно-направленной терапии, что подчеркивает важность их выявления.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фонда «Натура – 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>
Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>
Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
Valiakhmetova A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>
Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>
Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2021; 23 (12 Suppl 2): III1–III105. DOI:10.1093/neuonc/noab200
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 8 (23): 1231–51.
- Ryall S., Tabori U., Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 1 (8): 1–22. DOI: 10.1186/s40478-020-00902-z
- Ryall S., Zapotocky M., Fukuoka K., Nobre L., Stucklin A.G., Bennet J., et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Article Integrated Molecular and Clinical Analysis. *Cancer Cell* 2020; 4 (37): 569–83. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.011
- Зайцева М.А., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (4): 109–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117
- Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е., Ясько Л.А., Воронин К.А., Зайцева М.А. и др. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения и возможности терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4): 58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65
- Валиахметова Э.Ф., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е., Карачунский А.И. Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей. *Успехи молекулярной онкологии* 2019; 6 (2): 28–41. DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-28-41
- 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
- Tian Y., Rich B.E., Vena N., Craig J.M., Macconail L.E., Rajaram V., et al. Detection of *KIAA1549-BRAF* fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded pediatric low-grade gliomas. *J Mol Diagn* 2011; 13 (6): 669–77. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.07.002
- Schreck K.C., Grossman S.A., Pratilas C.A. *BRAF* Mutations and the Utility of RAF and MEK Inhibitors in Primary Brain Tumors. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (9): 1262. DOI: 10.3390/cancers11091262
- 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8726
- Jones D.T., Hutter B., Jäger N., Korshunov A., Kool M., Warnatz H.J., et al. Recurrent somatic alterations of *FGFR1* and *NTRK2* in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013; 45 (8): 927–32. DOI: 10.1038/ng.268