

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 15.08.2022  
Принята к печати 12.09.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-134-141

# Семейный случай *DICER1*-синдрома у пациента с плевропульмональной бластомой

М.В. Телешова<sup>1</sup>, Л.А. Ясько<sup>1</sup>, Е.В. Маслénкова<sup>2</sup>, Н.Н. Меркулов<sup>1</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1</sup>,  
М.А. Курникова<sup>1</sup>, И.В. Доронина<sup>3</sup>, Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ГБОУЗ «Мурманская областная детская клиническая больница», Мурманск

Плевропульмональная бластома (ППБ) – очень редкая опухоль детского возраста, развивающаяся из легочной мезенхимы и ассоциированная с мутациями в гене *DICER1*. В работе описан случай семейной формы *DICER1*-синдрома на примере пациента 3 лет 11 месяцев, проходившего обследование и лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по поводу ППБ II/III типа нижней доли левого легкого. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Диагноз был поставлен на основании патологоанатомического исследования материала после открытой биопсии опухоли, а также подтвержден референсом гистологических препаратов в Международном регистре ППБ (Миннеаполис, США). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением опухоль описывалась как образование, состоящее из разнокалиберных кистозных полостей, накапливающих по периферии контрастный препарат, и солидного компонента. Специфическая комбинированная терапия основывалась на рекомендациях Международного регистра ППБ и включала в себя полихимиотерапию по схеме IVADo/IVA и локальный контроль в объеме хирургического лечения. В настоящее время специфическая терапия завершена, пациент жив без признаков заболевания, длительность наблюдения составила 20 мес. В семейном анамнезе обращало на себя внимание наличие сиблинга (старший брат), у которого в возрасте 1 года 4 месяцев была диагностирована кистозная нефрома. По данным молекулярно-генетического исследования ткани опухоли у пациента (ППБ) и сиблинга (кистозная нефрома) выявлены патогенные соматические варианты в гене *DICER1*. У обоих детей наряду с соматическими генетическими вариантами обнаружен еще один патогенный вариант, герминальный статус которого был подтвержден. Герминальный вариант в гене *DICER1* был унаследован пациентами от матери. Таким образом, исследования подтвердили семейный случай *DICER1*-синдрома. Описанные в статье случаи указывают на то, что семьи, в которых выявлен *DICER1*-синдром, требуют особой тактики ведения, направленной на раннее обнаружение опухолей и неопухолевых состояний, ассоциированных с данным синдромом, у носителей патогенных аллелей.

**Ключевые слова:** плевропульмональная бластома, кистозная нефрома, *DICER1*-синдром, генетическое консультирование

Телешова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 134–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-134-141

## A familial case of *DICER1* syndrome in a patient with pleuropulmonary blastoma

M.V. Teleshova<sup>1</sup>, L.A. Yasko<sup>1</sup>, E.V. Maslenkova<sup>2</sup>, N.N. Merkulov<sup>1</sup>, D.M. Kononov<sup>1</sup>, M.A. Kurnikova<sup>1</sup>,  
I.V. Doronina<sup>3</sup>, T.V. Shamanskaya<sup>1</sup>, D.Yu. Kachanov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Murmansk Regional Children's Clinical Hospital, Murmansk

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a very rare tumor of childhood that arises from the mesenchyme of the lung and is associated with mutations in the *DICER1* gene. The present article describes a familial case of *DICER1* syndrome in a patient aged 3 years and 11 months who underwent investigations and treatment for type II/III PPB of the lower lobe of the left lung at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The diagnosis was made based on the results of the pathology investigation of the tissue obtained by open biopsy. Furthermore, the diagnosis was confirmed by the review of histological specimens in the International PPB Registry [Minneapolis, USA]. According to the data from the chest CT with intravenous contrast enhancement, the tumor was described as a mass consisting of cystic cavities of various calibers accumulating a contrast agent along the periphery, and a solid component. Specific combination treatment was based on the recommendations of the International PPB Registry and included chemotherapy according to the IVADo/IVA regimen and surgical treatment as a local control. Currently, specific treatment has been completed, the patient is alive with no signs of the disease, the follow-up period was 20 months. As regards the patient's family history, he has a sibling (older brother) who was diagnosed with a cystic nephroma at the age of 1 year and 4 months. Molecular genetic testing of the tumor tissues obtained from the patient (PPB) and his sibling (cystic nephroma) revealed pathogenic somatic variants in the *DICER1* gene. Along with the somatic genetic variants, another pathogenic variant was found in both children, the germline status of which was confirmed. The germline variant in the *DICER1* gene was inherited from the mother. Thus, the investigations confirmed a familial case of *DICER1* syndrome. The case described in this article indicates that families in which *DICER1* syndrome was found require special management aimed at early detection of tumors and non-tumor conditions associated with this syndrome in the carriers of pathogenic alleles.

**Key words:** pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma, *DICER1* syndrome, genetic counseling

Teleshova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 134–41.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-134-141

### Контактная информация:

Телешова Маргарита Викторовна,  
врач-детский онколог отделения  
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: teleshova\_m@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.08.2022

Accepted 12.09.2022

### Correspondence:

Margarita V. Teleshova,  
a pediatric oncologist of the Department  
of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
117997, Moscow, Russia  
E-mail: teleshova\_m@mail.ru

**П**левропульмональная бластома (ППБ) является наиболее частым первичным злокачественным новообразованием легких у детей и впервые была описана в 1988 г. [1, 2].

В том же 1988 г. был создан Международный регистр ППБ (Миннеаполис, США), который аккумулирует данные о пациентах с данным заболеванием из разных стран, в том числе и из России. На сегодняшний день в Международный регистр ППБ включено уже более 500 случаев данного заболевания [3].

ППБ включает в себя 3 основных подтипа, отличающихся гистологической картиной, клиническим течением и прогнозом. Подтипы могут трансформироваться по ходу течения заболевания от морфологически кистозной формы (тип I) до смешанной кистозно-солидной (тип II) и солидной (тип III) форм [3].

Наличие соматических мутаций в гене *DICER1* патогномонично для развития ППБ, в 70% случаев при проведении молекулярно-генетического исследования обнаруживаются герминальные мутации по типу “loss-of-function”, что подтверждает формирование ППБ в рамках *DICER1*-синдрома [4, 5].

На сегодняшний день спектр заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *DICER1*, включает в себя ППБ, кистозную нефрому (КН), опухоли из клеток Сертоли–Лейдига (ОКСЛ), эмбриональную рабдомиосаркому (ЭРМС) шейки матки, пинеобластому, многоузловой зоб и другие состояния. В рамках данного наследственного синдрома ППБ является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием [3, 6].

**Целью настоящей публикации** является описание семейного случая *DICER1*-синдрома с развитием у сиблингов КН и ППБ.

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

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 3 года 11 месяцев, госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с объемным образованием левого гемиторакса. Из анамнеза известно, что ребенок от 7-й беременности, 6-х самостоятельных родов. Акушерский анамнез без особенностей, рос и развивался по возрасту.

В семейном анамнезе обращает на себя внимание наличие сиблинга – мальчика, у которого в возрасте 1 года 4 месяцев диагностирована опухоль левой почки, верифицированная как КН, в связи с чем он получал специфическую комбинированную терапию. На текущий момент сиблинг находится под динамическим наблюдением в течение 6 лет 5 мес, без признаков заболевания.

Пациент Г. был госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на пневмонию. Симптомы включали в себя слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, а также респираторную симптоматику в виде влажного кашля в течение недели.

В анализах крови обращало на себя внимание повышение воспалительных маркеров – С-реактивного белка до 103 мг/л, скорости оседания эритроцитов до 27 мм/ч, а также снижение альбумина до 25,4 г/л и повышение нейрон-специфической эналазы до 402 нг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) не исключала течения воспалительного процесса, однако присутствовали ателектаз левого легкого, смещение средостения и трахеи вправо, что вместе с признаками левостороннего гидроторакса указывало на наличие объемного образования в грудной полости. В целях определения топике и характера поражения выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК с контрастным усилением, которая подтвердила наличие опухолевого образования левого гемиторакса размерами 13,7 × 12,6 × 13,5 см (объем 1212 см<sup>3</sup>), ателектаз левого легкого, левосторонний гидроторакс (рисунок 1А).

Ребенок был доставлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения тактики терапии.

Учитывая тяжесть состояния на момент поступления, обусловленную дыхательной недостаточностью I–II степени, интоксикационным синдромом, пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии и переведен на искусственную вентиляцию легких. Помимо респираторной симптоматики обращало на себя внимание наличие гепатолиенального синдрома (печень увеличена до +14 см из-под края реберной дуги, селезенка – до +6 см, плотно-эластичной консистенции), артериальной гипертензии с максимальными цифрами артериального давления 125/80 мм рт. ст. и тахикардии до 160 уд/мин.

В целях гистологической верификации диагноза пациенту проведены торакотомия слева, открытая биопсия опухоли. В процессе оперативного вмешательства в левой плевральной полости было выявлено около 200 мл гемолизированной крови, определялось гигантское объемное образование левого легкого бугристой формы, плотно-эластичной консистенции. Принимая во внимание семейный анамнез (КН у сиблинга) и локализацию поражения (левое легкое), дифференциально-диагностический ряд в первую очередь включал ППБ, что подтвердилось по результатам планового гистологического исследования.

Операционный материал составляли фрагменты ткани, где среди долек незрелого хряща визуализировались солидные поля, представленные областями с мелкими клетками округлой или веретеновидной формы. Определялись зоны инфильтрации клетками среднего размера, округлой формы, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (blastema-like), также отмечались скопления клеток с анаплазией. Фокально определялись 2 полости, выстланные уплощенными эпителиальными клетками, что могло соответствовать кистозному компоненту. При проведении иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия белка S100, Myogenin, Desmin, SMA, WT1, PanCK, vimentin, CD99.

На основании результатов обследования, гистологической и иммуногистохимической картины опухоли установлен диагноз «ППБ нижней доли левого легкого, тип II/III». Материал пересмотрен в Международном регистре ППБ (Миннеаполис, США), где гистологический тип финализирован как III (солидный).

Принимая во внимание гистологический тип опухоли, пациенту было проведено дообследование в целях выявления отдаленного метастазирования, которое включало в себя остеосцинтиграфию с бисфосфонатами, мечеными технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ), костномозговые пункции из 4 точек (проведены в момент биопсии опухоли), магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием. Метастатическое поражение исключено. Таким образом, диагноз был финализирован как «ППБ нижней доли левого легкого, тип III. T2bN0M0. Стадия III по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)».

Учитывая верифицированный гистологический диагноз и тяжесть состояния пациента, необходимо подчеркнуть, что обследование проводилось параллельно с началом специфической терапии. Использовались рекомендации Международного регистра ППБ, согласно которым неoadъювантная химиотерапия включала в себя 4 курса по схеме IVADo: винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1-й день (8-й и 15-й дни в 1-м и 2-м курсах), актиномицин D  $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1-й день, ифосфамид  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1–2-й дни, доксорубин  $30 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1–2-й дни.

Первые 2 курса проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких составила 23 дня. Пациент получал массивную сопроводительную терапию, включающую в том числе антимикробные препараты, кардиотонические средства. Это позволило купировать присоединившиеся инфекционные осложнения в виде пневмонии, энтероколита, а также развившийся сепсис с высевом из крови *Pseudomonas oryzae*.

После 4 курсов по схеме IVADo удалось добиться значительного (на 64%) сокращения размеров образования левого гемиторакса (с  $1212$  до  $433 \text{ см}^3$ ). При этом структура опухоли претерпела изменения: появились участки кровоизлияний и кистозных полостей, воздушность обоих легких повысилась, степень компрессии на средостение и трахею снизилась (рисунки 1Б).

На данном этапе было проведено оперативное вмешательство в объеме реторакотомии слева с удалением опухоли нижней доли левого легкого. В процессе хирургического вмешательства выявлена инфильтрация опухолью грудной стенки в проекции биопсийного тракта, перикарда, диафрагмы, что потребовало выполнения атипичной резекции 9-го сегмента левого легкого и резекции левой половины купола диафрагмы.

Визуально опухоль была удалена радикально, что в дальнейшем подтвердилось результатами гистологического исследования: определялся фрагмент легкого с инкапсулированными некротическими массами, наличием безъядерного гиалинового хряща и скоплением клеток в состоянии кариорексиса. Витальных опухолевых клеток обнаружено не было, края резекции проходили вне зоны патоморфоза (R0-резекция). Таким образом, наблюдалась картина индуцированного посттерапевтического патоморфоза IV степени.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Локальная лучевая терапия не проводилась, учитывая радикальный характер оперативного вмешательства, а также наличие тотального патоморфоза в гистологическом препарате (рисунки 1В).

В дальнейшем пациенту была проведена адъювантная химиотерапия по схеме IVA: винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1-й день, актиномицин D  $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1-й день, ифосфамид  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  – 1-й день, 8 курсов. Последние курсы выполнялись в условиях онкологического стационара регионального центра.

В настоящее время пациент жив, длительность наблюдения от момента постановки диагноза составила 19 мес. Регулярные контрольные обследования выявляли постоперационные изменения, данных за рецидив получено не было. Таким образом, у пациента сохраняется полный ответ на проведенную терапию.

С учетом высокой частоты встречаемости ППБ в рамках DICER1-синдрома пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing). В качестве биоматериала были использованы ткань опухоли, а также образцы периферической крови пациента. Выявлены патогенные генетические варианты в гене *DICER1*: соматическая миссенс-мутация в «горячей точке» – домене РНКазы IIIb с  $51113\text{G} \rightarrow \text{A}$ , p.(?) и

герминальный вариант в каноническом сайте сплайсинга с.2650+1G>A.

В связи с установленным патогенным герминальным вариантом в гене *DICER1*, а также наличием сиблинга, перенесшего КН, было проведено обследование родителей пациента и сиблинга. Герминальный вариант с.2650+1G>A был унаследован от матери как самим пациентом, так и его братом (рисунок 2). При анализе ткани КН, которая была диагностирована у сиблинга, в гене *DICER1* был обнаружен соматиче-

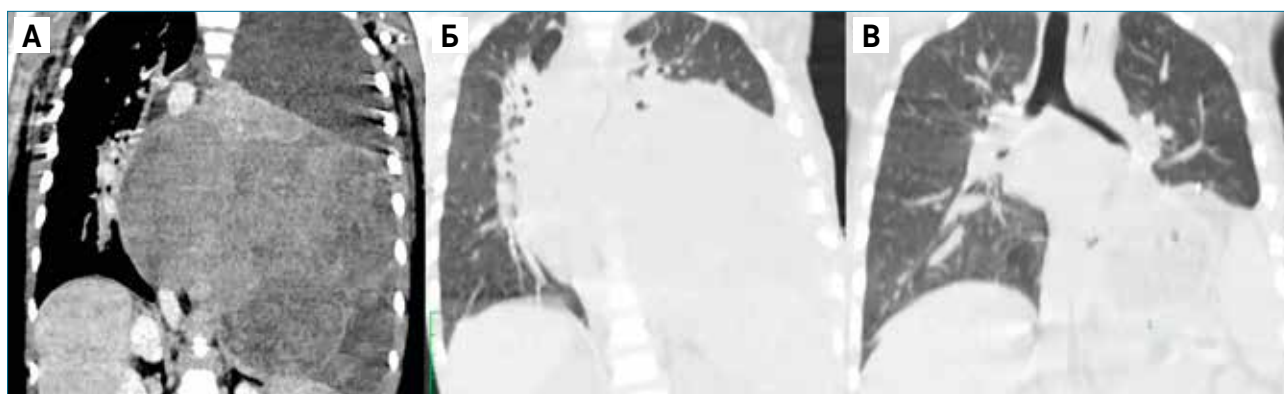
ский генетический вариант с.5428G>T, р.(?), который явился драйверным событием в развитии новообразования. Биоматериал других сиблингов пациента исследовать не удалось, тем не менее известно, что старшая сестра пациента имеет в анамнезе гистологически неverified кисту яичника, что вызывает настороженность по *DICER1*-синдрому и требует дальнейших исследований. На основании полученных данных построено семейное древо (рисунок 2).

**Рисунок 1**

КТ ОГК с контрастным усилением пациента Г.: А – инициальное исследование; Б – динамические изменения после 1 курса полихимиотерапии; В – динамические изменения после проведения хирургического лечения

**Figure 1**

A chest CT scan with contrast enhancement of patient G.: A – initial investigation; Б – changes over time after the 1 cycle of chemotherapy; В – changes over time after surgical treatment

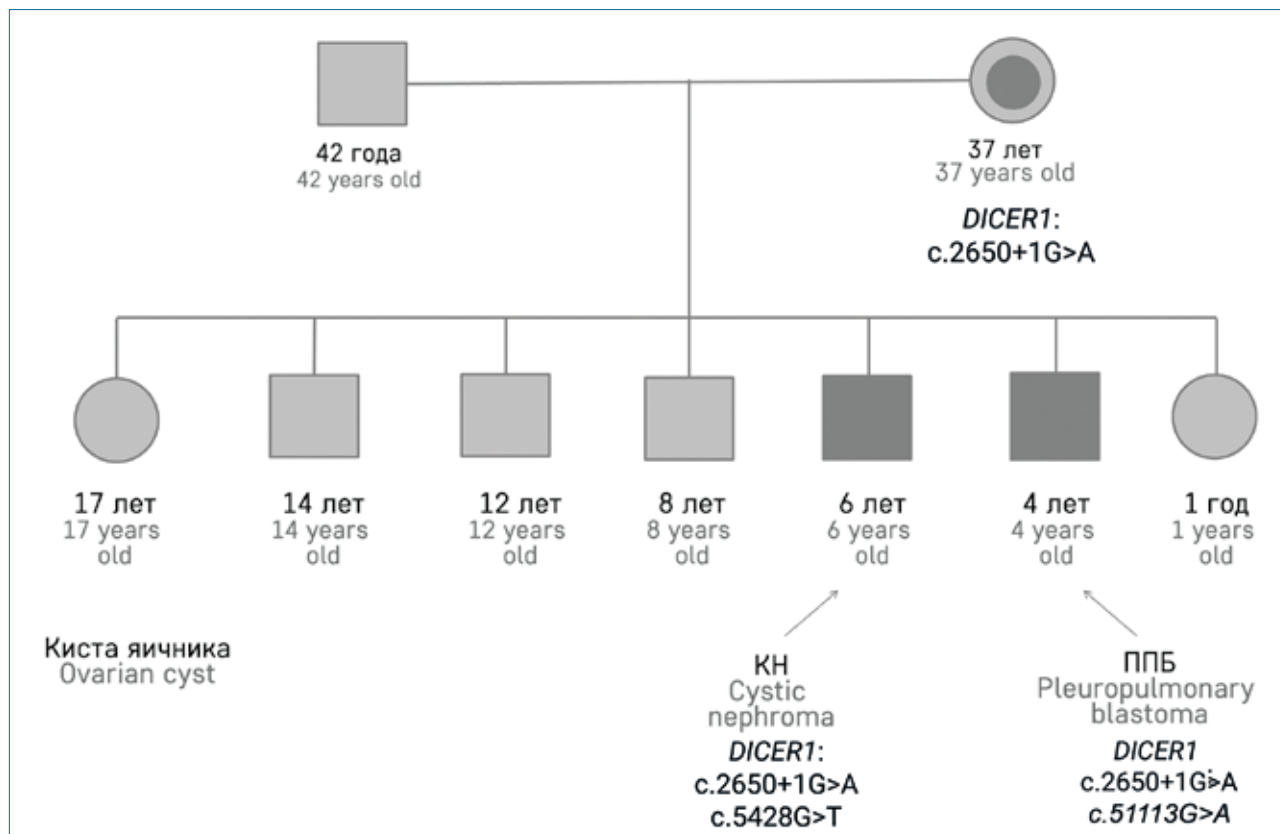


**Рисунок 2**

Семейное древо

**Figure 2**

A pedigree chart



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ППБ – очень редкая опухоль детского возраста, развивающаяся из плевропульмональной мезенхимы и ассоциированная с мутациями в гене *DICER1* [5].

ППБ включает в себя 3 подтипа с различной морфологией, способных трансформироваться с повышением злокачественного потенциала и ухудшением прогноза для жизни от I к III типу [5]. Для I (кистозного) типа характерно развитие в первые 3 года жизни с пиком формирования на первом году, описаны случаи внутриутробного развития. Типы II и III характеризуются кистозно-солидным и солидным строением соответственно. Данные типы преобладают у пациентов в возрасте 2–3 лет, являются агрессивными саркомами с плохим прогнозом, что требует комплексного подхода к терапии. Отдельно описывается тип Ig – регрессивный кистозный вариант ППБ, при котором клетки не подвержены пролиферации, а находятся в состоянии покоя или постепенной регрессии. Данный тип редко диагностируется и описывается в более старшей возрастной группе, что, вероятно, отражает способность I типа ППБ к самостоятельной инволюции [5, 7]. В описанном нами клиническом случае у пациента при проведении референса гистологических препаратов в Международном регистре ППБ был установлен III тип ППБ. При этом следует отметить, что точное разделение на II и III типы ППБ может быть затруднено, поскольку требует проведения морфологического исследования всего объема гетерогенной по структуре опухоли.

Клинически ППБ может проявляться локальной симптоматикой, ассоциированной с уменьшением объема функционирующей легочной паренхимы, дыхательной недостаточностью, сдавлением крупных бронхов, болевым синдромом, а также неспецифическими проявлениями, в том числе повышением температуры тела, слабостью [5, 8].

При проведении КТ ОГК с контрастным усилением ППБ представляет собой объемное образование, в зависимости от типа с солидными и/или кистозными компонентами с поражением легких и возможным вовлечением плевры. В целях исключения метастатической формы заболевания комплексное обследование должно включать в себя оценку костной системы, а также обязательное исследование головного мозга, так как для ППБ описаны случаи метастатического поражения центральной нервной системы. Поражение центральной нервной системы наиболее характерно в случае развития рецидива заболевания и, по данным различных исследований, превышает 10% [5, 9].

Окончательный диагноз устанавливается на основании гистологического исследования. Дифферен-

циально-диагностический ряд включает в себя как доброкачественные процессы кистозной природы – врожденную адематоэную легочную мальформацию и различные кисты для ППБ I типа, так и злокачественные процессы – саркомы мягких тканей, включая рабдомиосаркому, воспалительную миофибробластическую опухоль для ППБ типов II и III [2]. Это еще раз подчеркивает важность высокого уровня компетенций специалистов патологоанатомической службы для корректной постановки диагноза. По опубликованным данным Международного регистра ППБ, до 20% случаев, направленных на референс с диагнозом ППБ, после проведения центрального гистологического референса имели отличный от ППБ диагноз и, соответственно, требовали другой тактики терапии [5].

Комплексное лечение пациентов с ППБ obligato включает системную химиотерапию и оперативное вмешательство, опции лучевой терапии в первой линии остаются дискуссионными [5, 8]. Однако в рекомендациях по терапии ППБ у детей и подростков, опубликованных в 2021 г. Европейской кооперативной группой по изучению редких опухолей (European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) совместно с проектом PARTNER (Paediatric Rare Tumours Network – European Registry), опции лучевой терапии рассматриваются при II/III типе в случае нерадикального хирургического вмешательства и наличия витальных опухолевых клеток в удаленном материале [10].

В описанном нами клиническом случае пациенту была проведена терапия по протоколу Международного регистра ППБ, включающая неоадьювантную химиотерапию по схеме IVADo (4 курса), позволившую добиться значительного регресса опухоли, отсроченное радикальное хирургическое вмешательство и адьювантную химиотерапию по схеме IVA (8 курсов). Показания к проведению локальной лучевой терапии отсутствовали.

Прогноз заболевания зависит в первую очередь от типа ППБ. Среди пациентов с типами I и Ig общая выживаемость составляет 91%, а при II и III типах – 71% и 53% соответственно [5]. По данным M. Sparber-Sauer и соавт., прогрессирующая/рецидивирующая ППБ встречается в 33% случаев и представлена II и III типами [11].

В 1996 г. в работе J.R. Priest и соавт. был описан ряд случаев ППБ у пациентов, в семьях которых встречались другие злокачественные и незлокачественные состояния, которые, по мнению группы авторов, могли быть связаны друг с другом [12]. Так, в 20% случаев в семейном анамнезе были описаны КН и рабдомиосаркома. Это подтвердилось в исследованиях D.A. Hill, согласно которым у пациентов с



ППБ были обнаружены герминальные мутации в гене *DICER1*, что также повышало риск развития других злокачественных новообразований [13].

Ген *DICER1* – это ген-супрессор опухолевого роста, расположенный на длинном плече 14-й хромосомы, который кодирует эндонуклеазу, расщепляющую предшественников микроРНК в зрелые микроРНК, что является частью процесса их созревания и играет одну из ключевых ролей в путях РНК-интерференции. Таким образом, ген вовлечен в посттранскрипционное регулирование более 30% белок-кодирующих генов (трансляция). Помимо описанной функции ген *DICER1* участвует в процессинге и апоптозе ДНК, инициируя распад хромосомной ДНК – ключевого шага в процессе контролируемой клеточной гибели [14].

Патогенные герминальные варианты в гене *DICER1* приводят к развитию редкого генетического заболевания – *DICER1*-синдрома. У большинства пациентов с *DICER1*-синдромом при проведении молекулярно-генетического исследования определяется герминальная мутация по типу “loss-of-function” и вторая соматическая миссенс-мутация в одном из 5 кодонов каталитического домена РНКазы IIIb (E1705, D1709, G1809, D1810, E1813) [4]. Согласно одной из доступных баз данных результатов полногеномного секвенирования (Exome Aggregation Consortium), частота встречаемости предполагаемых патогенных герминальных вариантов *DICER1* в популяции варьирует от 1:2529 до 1:10 600. *DICER1*-синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, определяет плеiotропную предрасположенность к развитию опухолей и имеет пониженную пенетрантность, что, возможно, снижает частоту выявления семейных случаев данного синдрома, так как только у трети носителей патогенного варианта в гене *DICER1* наблюдается клиническая симптоматика заболевания [4]. ППБ развивается в рамках *DICER1*-синдрома примерно в 75% случаев, большинство из них наследственные, но 10–20% пациентов имеют герминальные мутации в гене *DICER1*, возникшие *de novo* [4, 5]. Так, в исследовании M. Brennehan и соавт. было выявлено, что в 87% случаев герминальная мутация в гене *DICER1* унаследована пациентом от одного из родителей [15].

На сегодняшний день спектр заболеваний, ассоциированных с синдромом, включает в себя как злокачественные процессы, так и незлокачественные состояния, в частности ППБ, КН, ОКСЛ, ЭРМС шейки матки, пинеобластома, многоузловой зоб и другие состояния [3, 6]. Интересна тканеспецифичность экспрессии гена *DICER1* (легкие, почки, щитовидная железа, яичники, головной мозг), что отражает вышеописанную топiku поражения [16].

Стоит отметить, что между больными, у которых ППБ развилась на фоне только соматических событий, и пациентами, в основе заболевания которых лежит синдром предрасположенности к *DICER1*-ассоциированным опухолям, клинических различий нет [5]. В то же время наличие синдрома влияет на дальнейшее наблюдение за пациентом и его семьей в связи с возможным развитием других ассоциированных с *DICER1* заболеваний в течение жизни.

Авторами на основании анализа данных международного регистра ППБ выделены большие и малые признаки *DICER1*-синдрома, согласно которым определяются показания для генетического консультирования и тестирования *DICER1*. К большим признакам, по мнению авторов, относятся ППБ, кисты легких, особенно с множественными септами, ЭРМС торакальной локализации, КН, саркомы мочеполового тракта, включая недифференцированный тип, ОКСЛ яичников, гинандробластома, ЭРМС шейки матки или яичников, нейроэндокринные опухоли мочеполовой системы, многоузловой зоб и дифференцированный рак щитовидной железы в детском возрасте, назальная хондромезенхимальная гамартома, медуллоэпителиома цилиарного тела, пинеобластома, гипопизарная бластома [3, 17].

Важно отметить, что при выявлении у пациента герминального патогенного варианта в гене *DICER1* рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования всем родственникам первой линии, начиная с родителей пациента [3].

Носителям патогенных герминальных вариантов в гене *DICER1* показано проведение скрининга в целях раннего выявления *DICER1*-ассоциированных новообразований [3]. При скрининге особое внимание следует обратить на детей до 7 лет, так как в этом возрасте отмечается высокий риск возникновения ППБ. В случае выявления патогенного герминального варианта гена *DICER1* пациенту рекомендуется проведение КТ ОГК в возрасте 9 месяцев. Если признаки кист или других аномалий не определяются, следующее исследование проводится ориентировочно в 2,5 года. При отсутствии патологических изменений в дальнейшем рекомендована рентгенография ОГК каждые 6 мес до 7 лет, а затем ежегодно до 12 лет. Отдельно отмечено, что в случае подтвержденной семейной формы *DICER1*-синдрома у беременной женщины рекомендовано проведение ультразвукового исследования плода в III триместре в целях раннего скрининга на наличие новообразований у плода, а также генетическое исследование герминального материала новорожденного в возрасте до 3 месяцев [3].

В работе L.A. Doros и соавт. описаны случаи наследственного *DICER1*-синдрома, изучена семейная

ассоциация КН и ППБ [18]. Отмечено, что наличие КН у ребенка с подтвержденной мутацией в гене *DICER1* должно насторожить врача о возможном риске возникновения ППБ и других ассоциированных с *DICER1*-синдромом состояний у пробанда и/или членов семьи.

D.R. Stewart и соавт. опубликовали результаты крупного исследования, направленного на изучение риска возникновения новообразований у лиц с герминальным патогенным вариантом в гене *DICER1* и членов их семей. Исследование включало 207 пациентов. Были определены наиболее часто встречающиеся опухоли: ППБ, ОКСЛ, КН. В то же время было выявлено, что у большинства пациентов с герминальной мутацией в гене *DICER1* не было клинических проявлений наследственного синдрома: к 50 годам опухоль возникала лишь у 19,3% пациентов [19], что еще раз подчеркивает отсутствие абсолютной корреляции между генотипом и фенотипом и довольно низкую пенетрантность синдрома.

Рассматривая тактику ведения пациентов с семейной формой *DICER1*-синдрома, важно отметить сложность проведения дифференциальной диагностики кистозных образований легких и ППБ I типа. Окончательный диагноз влияет на тактику ведения: у больных с врожденными кистами легких более чем в 70% случаев используется выжидательная стратегия [20], в то же время у пациентов с ППБ может наблюдаться агрессивный рост опухоли, что требует срочного начала терапии. Одним из коллективов авторов предложен алгоритм дифференциальной диагностики на основании клинических и рентгенологических проявлений заболевания, однако выявление у пациента с кистозным образованием легкого герминальной мутации гена *DICER1* является показанием к резекции органа [21].

Скрининг носителей мутации позволяет диагностировать опухоли, ассоциированные с *DICER1*-синдромом, на ранних стадиях заболевания и улучшать прогноз. Помимо описанного ранее диагностического поиска ППБ у детей с семейной формой *DICER1*-синдрома необходимо проводить комплекс обследований, направленных на выявление других опухолей и состояний, включающих ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, офтальмологическое обследование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай отражает многокомпонентный подход к диагностике и терапии одной из самых распространенных злокачественных опухолей детского возраста, ассоциированной с *DICER1*-синдромом, – ППБ.

Выводы указывают на необходимость проведения обязательного медико-генетического консультирования членов семьи носителя патогенного герминального варианта в гене *DICER1*. Обнаружение семейной формы синдрома является показанием к диспансерному наблюдению родственников носителей патогенного генетического варианта, особенно детей и молодых взрослых, учитывая снижение риска развития ассоциированных состояний с возрастом.

Данный подход позволяет оптимизировать процесс ведения пациентов, включая своевременную оценку герминального статуса, обеспечение прицельного наблюдения в целях выявления возможных заболеваний, ассоциированных с *DICER1*-синдромом, на более ранних стадиях, что может обеспечить лучший прогноз в дальнейшем.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность ведущему исследователю Международного регистра плевропульмональной бластомы/регистра *DICER1* Kris Ann P. Schultz (Детская больница Миннесоты, США) и профессору Louis P. Dehner (Медицинский центр Вашингтонского университета, Сент-Луис, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

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

Maslenkova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4027>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

## Литература

- Manivel J.C., Priest J.R., Watterson J., Steiner M., Woods W.G., Wick M.R., et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer*. 1988; 62 (8): 1516–26. DOI: 10.1002/1097-0142(19881015) 62:8<1516::aid-cn-cr2820620812>3.0.co;2-3
- Dishop M.K., Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132 (7): 1079–103. DOI: 10.5858/2008-132-1079-PAMLT
- Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., Stewart D.R., Harris A.K., Bauer A.J., et al. *DICER1* and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (10): 2251–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089
- Schultz K.A.P., Stewart D.R., Kamihara J., Bauer A.J., Merideth M.A., Stratton P., et al. *DICER1* Tumor Predisposition. 2014 Apr 24 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R., Williams G.M., Harris A.K., Schultz K.A.P., et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015; 121 (2): 276–85. DOI: 10.1002/cncr.29032
- Caroleo A.M., De Ioris M.A., Boccuto L., Alessi I., Del Baldo G., Cacchione A., et al. *DICER1* Syndrome and Cancer Predisposition: From a Rare Pediatric Tumor to Lifetime Risk. *Front Oncol* 2021; 10: 614541. DOI: 10.3389/fonc.2020.614541
- Hill D.A., Jarzembowski J.A., Priest J.R., Williams G.M., Schoettler P., Dehner L.P. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 282–95. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181484165
- Bisogno G., Brennan B., Orbach D., Stachowicz-Stencel T., Cecchetto G., Indolfi P., et al. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer* 2014; 50 (1): 178–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.015
- Priest J.R., Magnuson J., Williams G.M., Abromowitch M., Byrd R., Sprinz P., et al. Cerebral metastasis and other central nervous system complications of pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (3): 266–73. DOI: 10.1002/pbc.20937
- Bisogno G., Sarnacki S., Stachowicz-Stencel T., Minard Colin V., Ferrari A., Godzinski J., et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 Suppl 4: e29045. DOI: 10.1002/pbc.29045
- Sparber-Sauer M., Tagarelli A., Seitz G., Sorg B., Bien E., Bel-Ami T., et al. Children with progressive and relapsed pleuropulmonary blastoma: A European collaborative analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (12): e29268. DOI: 10.1002/pbc.29268
- Priest J.R., Watterson J., Strong L., Huff V., Woods W.G., Byrd R.L., et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996; 128 (2): 220–4. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70393-1
- Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R., Gurnett C.A., Dehner L.P., Desruisseau D., et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325 (5943): 965. DOI: 10.1126/science.1174334
- Robertson J.C., Jorcyk C.L., Oxford J.T. *DICER1* Syndrome: *DICER1* Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (5): 143. DOI: 10.3390/cancers10050143
- Brenneman M., Field A., Yang J., Williams G., Doros L., Rossi C., et al. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in *DICER1* syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model. *F1000Res* 2015; 4: 214. DOI: 10.12688/f1000research.6746.2
- Kim J., Amanda F., Schultz K.A.P., Hill D.A., Stewart D.R. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2030–6. DOI: 10.1002/ijc.30907
- Шульц К.Э.П., Вилльямс Г.М., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.П., Хилл Э.Д., Денер Л.П. и соавт. *DICER1*-синдром и плевропульмональная бластома: отчет Международного регистра плевропульмональной бластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (4): 9–19. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19
- Doros L.A., Rossi C.T., Yang J., Field A., Williams G.M., Messinger Y., et al. *DICER1* mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to *DICER1*-renal sarcoma. *Mod Pathol* 2014; 27 (9): 1267–80. DOI: 10.1038/modpathol.2013.242
- Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M., Harney L.A., Carr A.G., Harris A.K., et al. Neoplasm Risk Among Individuals with a Pathogenic Germline Variant in *DICER1*. *J Clin Oncol* 2019; 37 (8): 668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
- Kantor N., Wayne C., Nasr A. Symptom development in originally asymptomatic CPAM diagnosed prenatally: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2018; 34 (6): 613–20. DOI: 10.1007/s00383-018-4264-y
- Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M., Schultz K.A.P., Miniati D., Hill D.A., et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg* 2016; 51 (1): 33–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.019