

лептической энцефалопатии с электрическим статусом сна. А. Kirton (Канада) продемонстрировал данные об эффекте применения транскраниальной магнитной стимуляции у детей, перенесших инсульт.

В постерной сессии была представлена совместная работа врачей-неврологов и детских онкологов ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Россия) по теме «Неврологический дебют при нейробластоме». На Конгрессе был сделан акцент на большой группе пациентов с нейробластомой, а также на остающемся открытым вопросе о лечении эпидуральной компрессии (ЭК) при данной патологии. К примеру, врачами-неврологами из Амстердама отмечена эффективность лучевой терапии при лечении ЭК, но при этом указан и высокий риск развития вторичных злокачественных новообразований. Особо был выделен постер, осветивший проблему винкристиновой полинейропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Также была отмечена работа ученых из США по неврологическим осложнениям, а именно PRES-синдрому при терапии острого лимфобластного лейкоза.

В заключительный (4-й) день Конгресса были прочитаны лекции по нейроонкологии. В докладе доктора D. van Vuurden (Нидерланды) были представлены новые стратегии лечения понтинной глиомы. Рассмотрен метод нейронавигации с целевым введением химиопрепаратов непосредственно в опухоль, отмечены успехи данного способа лечения в виде уменьшения объема глиомы. Описан метод лечения инкапсулированными липосомальными препаратами, благодаря которому возможно прохождение некоторых химиотерапевтических средств

через гематоэнцефалический барьер. D. Walker (Великобритания) прочитал лекцию, посвященную вопросам снижения степени повреждения мозга у детей с опухолями; особенно были подчеркнуты необходимость проведения более тщательного обследования перед началом терапии (химиотерапии и хирургического вмешательства) и значимость мультидисциплинарного подхода.

В последний день Конгресса был представлен постер, подготовленный группой врачей-неврологов и детских онкологов ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и врачей-неврологов Российской детской клинической больницы по теме «Синдром опсоклонус-миоклонус у детей с нейробластомой». Доктор R. Dale (Австралия), занимающийся изучением иммуноопосредованных неврологических заболеваний, подчеркнул согласованность представленных в постере характеристик нейробластомы у детей при синдроме опсоклонус-миоклонус с данными собственного исследования. Отмечено также наличие сравнительно большой исследуемой группы детей с данным заболеванием.

На протяжении прошедшего Конгресса специалисты всех стран активно обменивались накопленными знаниями, включая опыт ведения пациентов с редкими патологиями. Со стороны организаторов и слушателей ICNC — 2016 большое внимание привлекли темы детской онкологии и нейроиммунологии. Помимо детских неврологов Конгресс посетили врачи-онкологи, инфекционисты, реабилитологи.

Следующий конгресс ICNC состоится в 2018 г. в Анталии (Турция).

Первый международный симпозиум, посвященный DICER1-ассоциированным новообразованиям

14–15 мая в г. Миннеаполисе (Миннесота, США) впервые состоялся международный симпозиум, посвященный опухолям, развивающимся в результате мутаций в гене *DICER1* (14q32.13). Место проведения симпозиума было выбрано не случайно. Организаторами мероприятия выступили специалисты 2 международных регистров редких опухолей у детей — Международного регистра плевропульмональной бластомы (International Pleuropulmonary Blastoma Registry — IPPBR) и Международного регистра стромальных опухолей яичников и яичек (International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry — IOTSTR), штаб-квартира которых располагается в Миннеаполисе. Плевропульмональная бластома (ППБ) является чрезвычайно редкой первичной эмбриональной опухолью легких и плевры у детей раннего возраста. При этом

впервые роль гена *DICER1* в механизме канцерогенеза при новообразованиях детского возраста была показана именно на примере ППБ.

Говоря об истории вопроса, нельзя не отметить имена нескольких исследователей, внесших огромный вклад в описание ППБ и в последующем механизмов, лежащих в основе ее возникновения. Впервые ППБ была описана в 1988 г. группой исследователей под руководством американского патолога Louis Dehner (Manivel J.C., Priest J.R., Watterson J. et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. Cancer 1988;62(8):1516–26), которые проанализировали и обобщили 11 случаев крайне агрессивной опухоли легкого и плевры у детей раннего возраста, высказав предположение, что все они являются новым ранее неописанным видом злокаче-

ственного новообразования (ЗНО) детского возраста — ППБ. Описание ППБ послужило основой создания в Миннеаполисе регистра данного заболевания, главной целью которого являются сбор и обобщение информации о случаях данного заболевания у детей по всему миру, изучение молекулярных механизмов канцерогенеза при ППБ и разработка стандартизованных подходов ее диагностики и лечения. В 1997 г. John Priest опубликовал первую обобщающую статью, которая охарактеризовала клиническую картину и течение заболевания и продемонстрировала гетерогенность ППБ, обусловленную существованием 3 ее типов (тип I, тип II, тип III), отличающихся по своему клиническому течению и прогнозу (Priest J.R., McDermott M.B., Bhatia S. et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 1997;80(1):147–61). Было показано, что у 25 % пациентов отмечались семейные случаи заболевания ППБ или описывались другие опухоли у близких родственников. Данная информация четко указывала на наличие генетической предрасположенности к развитию ППБ, что в свою очередь требовало расшифровки молекулярных механизмов, лежащих в ее основе. Решающим моментом в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза при ППБ послужила работа D. Ashley Hill, опубликованная в 2009 г. в журнале *Science*, в которой было показано, что развитие ППБ было обусловлено мутациями в гене *DICER1* (Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009;325(5943):965). Эта публикация привела к активному изучению роли данного гена в канцерогенезе различных новообразований как у детей, так и у взрослых. Было показано, что ген *DICER1* является опухолевым супрессором, его инактивация приводит к нарушению процессинга определенных видов микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК), что в свою очередь запускает каскад нарушений целого ряда регулируемых микроРНК генов.

Внедрение новых технологий изучения генома человека позволило лучше охарактеризовать спектр новообразований, в патогенезе которых участвует инактивация гена *DICER1*. Мутации гена *DICER1* выявлены при стромальных опухолях гонад (опухоли из клеток Сертоли—Лейдига), кистозной нефроме, хондромезенхимальной назальной гамартоме, рабдомиосаркоме шейки матки и медуллоэпителиоме цилиарного тела. Кроме того, показано, что наличие герминальных мутаций данного гена приводит к повышенному риску развития многоузлового зоба щитовидной железы и кист легких.

В настоящее время герминальные мутации в гене *DICER1* рассматриваются как наследственный синдром, ассоциированный с повышенным риском развития целого ряда ЗНО и доброкачественных новообразований, и носят название *DICER1*-синдрома (OMIM 601200).

Целью проведения симпозиума послужила необходимость обобщения накопленной к настоящему времени информации о *DICER1*-ассоциированных новообразованиях, разработка протокола скрининга с целью раннего выявления опухолей у носителей герминальных мутаций гена *DICER1*, обсуждение нового протокола лечения ППБ у детей, а также обмен информацией о возможностях таргетной терапии ППБ.

В рамках симпозиума были представлены современные данные о роли нарушений гена *DICER1* в регуляции микроРНК и механизмах канцерогенеза при ППБ (D.A. Hill, Вашингтон, США), показана возможность создания животных моделей для последующего тестирования новых лекарственных препаратов, рассмотрены новые возможности противоопухолевой терапии на основе U1-адаптеров (U1 adaptors) — олигонуклеотидных последовательностей, приводящих к «выключению» функции определенных генов.

Патолог-эксперт M. Dishop (Миннеаполис, США) представила данные о классификации кистозных образований легких и взгляд патолога на дифференциальную диагностику данных образований у детей раннего возраста. Следует отметить, что всеми участниками симпозиума была поддержана позиция о необходимости тщательного гистологического исследования операционного материала у детей с кистами легких с целью исключения I типа ППБ в лабораториях, специализирующихся на диагностике новообразований детского возраста.

L. De Kock из университета McGill (Монреаль, Канада) обобщила собственные данные проведения углубленного генетического анализа целого ряда ЗНО, что позволило значительно расширить понимание спектра *DICER1*-ассоциированных новообразований с включением таких опухолей, как пинеобластома, дифференцированный рак щитовидной железы, рабдомиосаркома с поражением яичников и рабдомиосаркома матки у взрослых пациентов, а также анапластическая саркома почки.

Врач-эндокринолог из Университета Пенсильвании A. Bauer (Филадельфия, США) охарактеризовал накопленные данные о роли гена *DICER1* в патогенезе образований щитовидной железы, включая многоузловую зоб и дифференцированный рак щитовидной железы. Было подчеркнуто, что в настоящее время отсутствуют доказательства необходимости проведения профилактической тиреоидэктомии у пациентов с герминальными мутациями в гене *DICER1*.

D. Malkin, профессор Университета Торонто (Канада), человек, впервые описавший мутации в гене *p53* и, таким образом, открывший молекулярные механизмы синдрома Ли—Фраумени, представил первые результаты скрининга носителей герминальных мутаций гена *DICER1* в госпитале SickKids (Hospital for Sick Children, Торонто, США) по специально разработан-

ному алгоритму. Его выступление вызвало широкое обсуждение о необходимом объеме диагностических мероприятий у носителей мутации гена *DICER1* и его выполнимости в странах с разным уровнем доходов.

Руководитель IPPBR и IOTSTR K.A. Schultz в своем выступлении обобщила опыт работы регистра стромальных опухолей у детей. Было показано, что мутации в гене *DICER1* являются важным звеном патогенеза данного вида новообразований. Кроме того, было убедительно продемонстрировано, что в целом, несмотря на благоприятный прогноз, стромальные опухоли яичников требуют правильного диагностического и лечебного подхода с момента постановки диагноза, поскольку рецидивы заболевания в большинстве случаев оказываются фатальными.

Указанный постулат был подтвержден данными регистра редких опухолей детского возраста Германии, которые представил его руководитель D. Schneider (Дортмунд, Германия). Было показано, что чрезвычайно важным у пациентов со стромальными опухолями яичников является четкое разделение спонтанных и интраоперационных разрывов опухоли. Внедрение в программу лечения стромальных опухолей обязательного проведения полихимиотерапии (ПХТ) на основе цисплатины у пациентов со спонтанным разрывом опухоли позволило практически полностью исключить рецидивы заболевания в данной когорте больных.

D. Schneider также описал структуру, цели и задачи Группы по изучению редких опухолей в Европе — EXPeRT, созданную на базе Европейского подразделения Международного общества детских онкологов (SIOP Europe). Одной из задач, которые будут реализованы в рамках данной группы, будет создание интернет-платформы для проведения консультации сложных случаев редких опухолей у детей.

D. Orbach из Institute Curie (Париж, Франция) от лица Группы по изучению редких опухолей в Европе представил Европейские рекомендации по лечению ППБ, которые должны рассматриваться в качестве стандарта оказания помощи детям с данным видом ЗНО в странах Европейского союза.

Соруководитель IPPBR Y. Messinger (Миннеаполис, США) обобщил более чем 20-летний опыт работы регистра и представил результаты лечения 490 зарегистрированных пациентов

с ППБ. Были подчеркнуты драматические различия в бессобытийной и общей выживаемости в зависимости от типа заболевания. Y. Messinger отметил, что существующие в настоящее время данные позволяют по-прежнему рекомендовать проведение адъювантной ПХТ пациентам с I типом ППБ, а также рассматривать схему IVADo (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, доксорубин) как наиболее активную у пациентов со II–III типом ППБ. В своем выступлении Y. Messinger подчеркнул необходимость разработки и внедрения новых схем лечения пациентов с агрессивными формами ППБ, возможно, в будущем основанных на дополнительных данных о молекулярных механизмах канцерогенеза этого заболевания.

Украшением симпозиума стала лекция L. Dehner (Сент-Луис, США), в которой он представил хронологию событий, предшествующих описанию ППБ, а также данные о гистологических типах и особенностях диагностики данного вида опухоли. После завершения лекции профессору L. Dehner была вручена специальная награда за вклад в понимание биологии ППБ и ассоциированных с ней новообразований.

В работе симпозиума приняли участие специалисты из США, Канады, Германии, Франции и России. Россия была представлена сотрудником ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и членом Национального общества детских гематологов и онкологов Д.Ю. Качановым. В рамках проводившейся постерной сессии был представлен опыт взаимодействия с IPPBR и опыт лечения пациентов с ППБ в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по терапевтическому протоколу, разработанному сотрудниками регистра.

О дате проведения следующего симпозиума, посвященного проблемам *DICER1*-ассоциированных опухолей, будет сообщено дополнительно.