

DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry*

K.A.P. Schultz^{1,2}, G.M. Williams^{1,2}, D.Yu. Kachanov³, S.R. Varfolomeeva³,
A.D. Hill⁴, L.P. Dehner⁵, Y.H. Messinger^{1,2}

¹International Pleuropulmonary Blastoma Registry, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ²Department of Cancer and Blood Disorders, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Division of Pathology Children's National Medical Center, Washington, DC; ⁵Lauren V. Ackerman Laboratory of Surgical Pathology, Barnes-Jewish and St. Louis Children's Hospitals, Washington University Medical Center, St. Louis, MO

Contact details: Yoav H. Messinger yoav.messinger@childrensmn.org

Funding support: charitable foundation grant support for this research was received from Pine Tree Apple Tennis Classic, and the Children's Minnesota Foundation

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is the most common primary lung tumor of infants and young children and is known to be associated with pathogenic variants in the *DICER1* gene. In addition to PPB, *DICER1*-associated conditions include a variety of other benign and malignant tumors including cystic nephroma and Wilms tumor, ovarian Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma, multinodular goiter and thyroid carcinoma and certain childhood brain tumors among others. Early identification of individuals most at risk for *DICER1*-associated conditions may allow family education, targeted surveillance and identification of *DICER1*-related tumors and conditions in their earliest and most curable form. Given the rarity of these conditions, international collaboration is underway and encouraged.

Key words: childhood cancer, *DICER1*, pleuropulmonary blastoma, PPB, rare cancer

Introduction

Pleuropulmonary blastoma (PPB, OMIM #601200) ¹ is the most common primary lung tumor of infancy and early childhood ² and heralds a unique spectrum of familial disease. ^{3,4} The International PPB Registry has enrolled individuals with PPB and related conditions from all over the world including Russia. Early reports linked PPB to additional tumor types. ⁴ Linkage analysis of affected families by the PPB Registry first localized the associated gene to chromosome 14 and sequencing confirmed *DICER1* gene mutations underlie familial PPB and related conditions. ⁵

DICER1

DICER1 (OMIM #606241) ¹ is a highly conserved gene encoding Dicer, an endonuclease which cleaves precursor microRNAs into mature miRNAs. *DICER1* seems to function as a two hit tumor suppressor in PPB and most other *DICER1* related conditions. In most patients, a germline loss-of-function mutation is seen. Most tumors in individuals with germline *DICER1* mutations also display a second, tumor specific "hotspot" mutation in one of 5 codons in the RNase IIIb domain. This results in altered Dicer function and improperly cleaving 5p miRNAs leaving a hairpin structure that is then targeted for destruction. An abnormal 5p to 3p miRNA ratio in the

cell leads to altered expression of mRNAs and increased risk of tumor formation. ⁶

An analysis of loss-of-function germline *DICER1* variation in the Cancer Genome Atlas component of the Exome Aggregation Consortium showed a prevalence of presumed pathogenic *DICER1* variants of 1:10,600.

DICER1-associated conditions

Comprised of benign and malignant conditions, the list of associated conditions *DICER1* gene includes PPB, Sertoli-Leydig cell tumor (SLCT) of the ovary, cystic nephroma (CN), renal sarcoma or Wilms tumor (WT), nodular hyperplasia and carcinoma of the thyroid gland, nasal chondromesenchymal hamartoma (NCMH), embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS), neuroblastoma, ciliary body medulloepithelioma (CBME), pituitary blastoma and pineoblastoma. ³

In 2016, the International PPB Registry convened the first ever International *DICER1* Symposium. Attendees included medical physicians, nurse practitioners, registered nurses, genetics counselors, and clinical research staff, and represented institutions from the United States and Canada, Russia, France and Germany. Based on consensus from the symposium participants, testing for *DICER1* pathogenic variants is recommended in individuals with PPB (all types), ovarian Sertoli-Leydig cell tumor or gynandroblastoma,

*Оригинальный материал, который был подготовлен по данным лекции, представленной на VIII Межрегиональном совещании НОДГО. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

childhood onset multinodular goiter or differentiated thyroid carcinoma, thoracic or uterine cervical embryonal rhabdomyosarcoma, lung cysts in childhood, especially if multi-septated, multiple or bilateral, cystic nephroma, nasal chondromesenchymal hamartoma, ciliary body medulloepithelioma, pineoblastoma, pituitary blastoma, gynecologic or genitourinary neuroendocrine tumors or sarcomas including undifferentiated sarcoma.

DICER1 testing should also be considered for individuals with multinodular goiter or differentiated thyroid carcinoma in two or more relatives or in an index patient with a family history consistent with DICER1-associated conditions.

Two or more of the following conditions in an individual's personal or family history may also prompt consideration of testing: lung cysts, renal cysts, multinodular goiter or differentiated thyroid carcinoma, Wilms tumor, embryonal rhabdomyosarcoma, poorly differentiated neuroendocrine tumors or undifferentiated sarcomas. Macrocephaly may also be seen though its utility as an indication for testing is unknown. It should be noted that many of the aforementioned conditions may also be seen in alternate cancer predisposition syndromes including Cowden syndrome, Peutz Jegher syndrome and others, thus pre and post testing genetic counseling and consideration of other genetic predisposition syndromes is strongly recommended.

Pleuropulmonary Blastoma (PPB)

PPB is pathognomonic for DICER1 gene mutations and also one of the most aggressive and potentially fatal manifestations of this syndrome. PPB is believed to arise from primitive pleuropulmonary mesenchyme. It is the pulmonary analog of more familiar dysembryonic childhood tumors such as Wilms tumor (nephroblastoma), embryonal rhabdomyosarcoma, retinoblastoma and others.^{2,7} The biology of PPB is unique among these embryonal tumors in that clinically and pathologically PPB follows an age-related progression over the first 7.5 years of life.^{7,8} The relatively innocuous-appearing early cystic manifestation of PPB (Type I) in very young children may progress to cystic/solid Type II PPB and then solid Type III PPB, both of which are overt aggressive mixed-pattern sarcomas (Fig. 1).^{7,8} In rare circumstances individuals older than 7 have been diagnosed with PPB; one even at 36 years of age.⁹

Lung cysts later pathologically diagnosed as PPB have been observed by prenatal ultrasound as early as 31 weeks gestation.⁸ Cystic PPB can be unifocal, unilateral, and limited to the affected lobe, but in many cases it is multifocal and/or bilateral (Fig. 2).⁸ Type I PPB is often indistinguishable on imaging from congenital cystic adenomatoid airway malformation (also called congenital pulmonary airway malformation). A detailed family history may help determine if past conditions in either the patient or among family members are known to be associated with

DICER1 and would therefore increase suspicion that the cyst is PPB.¹⁰⁻¹²

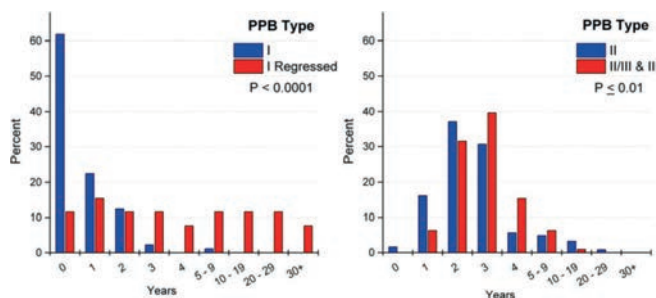


Figure 1. Age at presentation histograms: type I and type Ir PPB (left); type II and III PPB (right).⁸

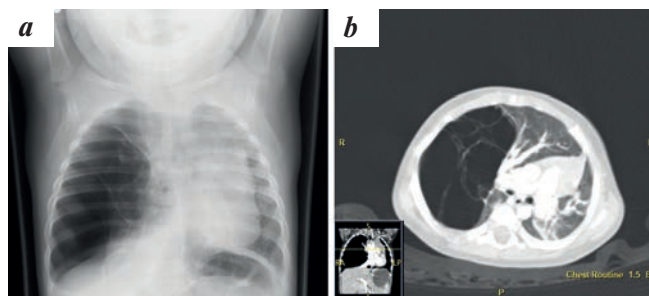


Figure 2. Chest film and CT images of type I PPB demonstrating typical presentation with pneumothorax and showing the multilocular cyst

Type II PPB and Type III PPB often present as a large malignant neoplasm, often causing a shift of the lung, heart, diaphragm or liver (Fig. 3 & 4). Due to the size of the mass, resection is often not possible at diagnosis. In these instances a biopsy should be done to confirm the diagnosis of PPB. The diagnosis may be challenging based on needle biopsy alone.

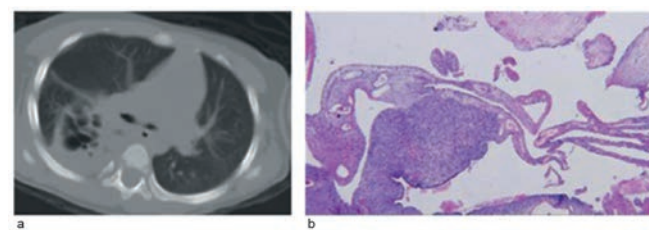


Figure 3. Type II PPB. (a) Axial CT image of solid tumor encroaching upon residual air-filled cystic spaces. Thirty months earlier, a large right lower lobe cyst was apparent on an abdominal flat plate radiograph obtained for abdominal pain (not shown). This cyst was not appreciated. (b) Sarcomatous overgrowth of cyst septa (different patient from (a))

Type II PPB is a mixed cystic and solid lesion. The residual cystic portions of Type II PPB feature the delicate cystic structures of type I PPB with its population of primitive small cells with or without rhabdomyoblastic differentiation and nodules of fetal cartilage (Fig. 3) whereas the solid foci of type II PPB have histological features that overlap with the exclusively solid type III PPB. Type III PPB is a complex sarcoma with embryonal

rhabdomyosarcoma, high-grade spindle cell features, scattered large, bizarre-appearing anaplastic cells, and nodules of sarcomatous cartilage. The various patterns are not necessarily represented in any single Type III PPB.

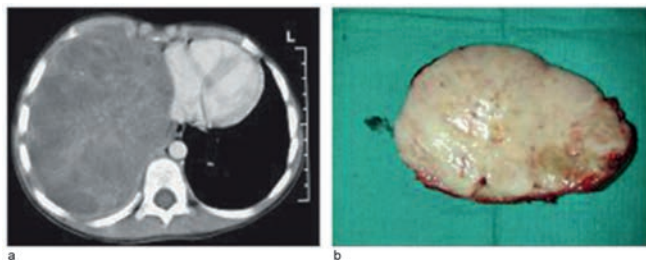


Figure 4. Type III PPB. (a) Axial chest CT image of large right hemithoracic mass. (b) Cut section of encapsulated solid PPB resected prior to chemotherapy. This child developed bifrontal cerebral metastases 12 months following chest PPB diagnosis. Chest disease did not recur. The child is alive 10 years from chest diagnosis

The median age of presentation (Type I, 8 months; Type II, 36 months; Type III, 41 months), the histologic features that overlap type I with type II and type II with type III and individual patients who demonstrate progression suggest that these 3 types represent a continuum (Fig. 5).

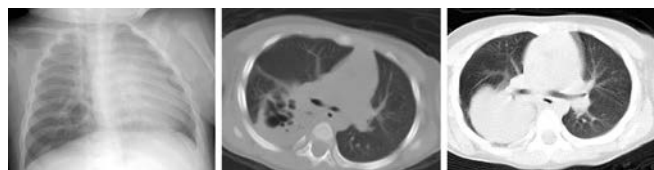


Figure 5. Classical progression of PPB type I to PPB type II and III

Not all type I PPB will progress, some may actually regress or involute to type Ir PPB as noted by Hill et al.¹³ Type Ir are cysts with the architecture of the type I PPB that lack the subepithelial primitive small cell population and have a hyalinized interstitium. Type Ir PPB has been observed at all ages. Unresected presumed type Ir PPBs in adult relatives of PPB patients have minimal potential to progress to a type II or III lesions.⁸ An asymptomatic lung cyst in a PPB family member after the age of 7 years (age at which >95% type II and III lesions are diagnosed⁸) is likely a type Ir lesion (Fig. 6).

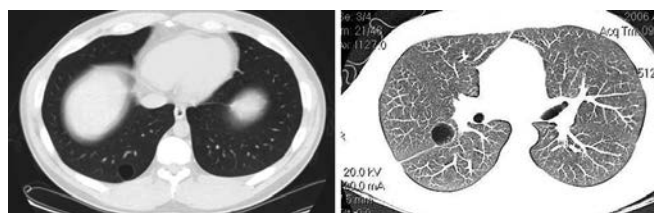


Figure 6. Type Ir PPB are lung cysts which radiographically resemble PPB with delicate septa without any remnants of the primitive cells in the cyst walls. An older PPB family member with cysts most likely has Type Ir PPB. However even very young children can have Type Ir PPB

The prognosis of PPB is correlated with the pathological type as a reflection of the increasingly aggressive nature of this neoplasm from a purely cystic to a solid neoplasm. Based on the PPB Registry retrospective series of 350 cases with nonstandardized treatment from many institutions, the long-term overall survival for type Ir is 100%, for type I PPB is 94%, for type II is 71%, and for type III is 53% (Fig. 7).⁸ Among type II and III PPBs, the presence of metastatic disease at diagnosis is associated with a lower likelihood of survival.

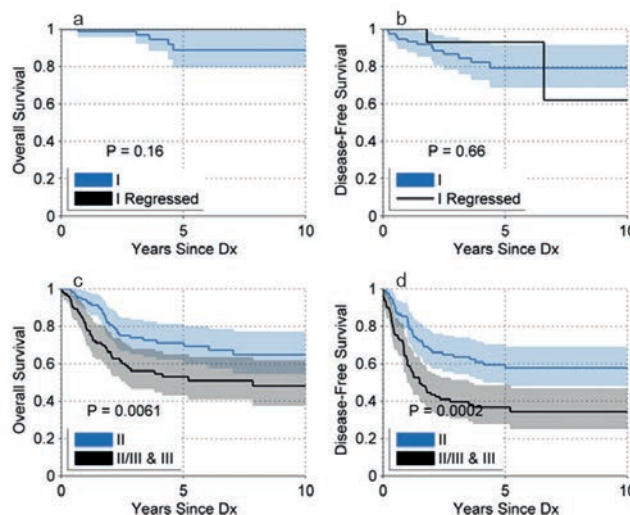


Figure 7. Outcome of PPB subtypes based on data from 350 PPB cases.⁸ The survival of Type I/Ir is significantly better than type II which is better than type III

Management of Type I PPB

If a type I PPB or type Ir lesion in a young child (<7 years of age) is suspected, complete cyst resection is recommended by performing cystectomy or lobectomy. The remaining lung and other unaffected lobes readily expand even when completely atelectatic before resection. Postoperative CT scan is recommended to look for residual cysts.

The major risk after type I PPB is its progression to the more advanced type II and III. A recent analysis by the PPB Registry of 115 type I and 40 type Ir PPBs has shown disease progression in 19/155 (12%) – all by 53 months of age. At last follow-up 95% of the 115 in this group with type I PPB are alive, and all deaths were preceded by progression to type II or III.¹⁴ Whether chemotherapy will prevent such progression is the most important unsolved question regarding the management of type I PPBs. Earlier retrospective study of type I PPB suggested that chemotherapy may improve outcome.¹⁵ In contrast a larger study by the PPB Registry of 89 type I and 26 type Ir patients did not show statistical advantage to chemotherapy.⁸ The PPB Registry currently suggests adjuvant chemotherapy for type I PPB with vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide (VAC). The European EXPeRT group suggests vincristine and actinomycin-D.¹⁶

Management of Type II and Type III PPB

Combined multimodal therapy including surgery and aggressive chemotherapy is necessary in cases of type II and III PPB.^{8,16,17}

Complete surgical resection is recommended either primarily or following neoadjuvant chemotherapy for suspected type II and III PPB. Because these neoplasms are often large, a preoperative biopsy may be the initial step. Local control with re-resection should be attempted after no more than three rounds of chemotherapy because tumors have been demonstrated to recrudescence thereafter. Chemotherapy alone cannot be expected to produce complete disease eradication. At surgery, the type II or III tumor may appear encapsulated (Fig. 4b) or may be necrotic and friable with a tendency to rupture, requiring piecemeal removal. Intrathoracic spillage has been associated with poorer event-free survival for type II PPB, but not type III.⁸ Intrathoracic spread may involve direct invasion of pleural surfaces, and the diaphragmatic muscle, whereas, ribs and intercostal muscles are only rarely invaded. Occasionally, an extrapleural pneumonectomy maybe required to remove extensive tumor that involves the lung and both pleural surfaces.

Historically, chemotherapy regimens for type II and III PPB have been based on other childhood sarcoma regimens.^{8,17-19} The regimen of IVADo: ifosfamide, vincristine, actinomycin-D, and doxorubicin has been recommended by the PPB Registry since 2009.²⁰ IVADo has been given in a semiprospective manner to 54 patients. An ad-hoc analysis shows relative advantage of this regimen compared with historical controls (Fig. 8).

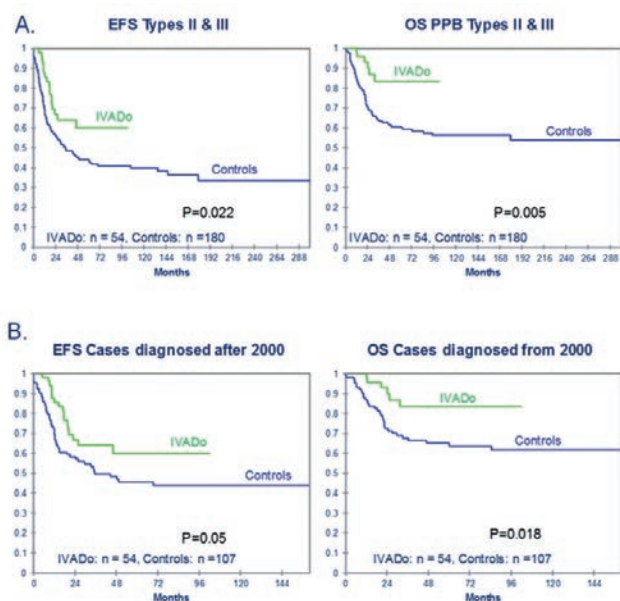


Figure 8. Analysis in 2015 by the IPPBR of event-free-survival (EFS) and overall survival (OS) analysis of 54 cases of IVDo treated Type II&III compared to historical controls. A. The whole group. B. Only patients treated after 2000. In both cases survival benefit is noted

In contrast to type I PPB, type II and III PPB may present with metastatic disease. Brain metastasis is the most common site.⁸ Central nervous system (CNS) metastasis has been observed within 6 weeks of normal surveillance brain imaging, which indicates the potentially rapid growth of brain metastases. Therapy must be prompt and may include gross total resection followed by radiation therapy. Stereotactic radiosurgery followed by focal conformal radiotherapy would be a minimum for therapy although some children have had additional chemotherapy, including high-dose chemotherapy with stem cell rescue.²¹ Other metastatic sites include intrathoracic metastasis along pleural surfaces, bone and rarely liver metastasis.

Whether upfront radiation therapy in type II and III PPB is necessary is not clear. Radiation is commonly used for residual disease following surgery and in the context of intensive chemotherapy. It is clearly indicated for brain metastasis. Dosage appropriate for high-grade sarcoma (44 Gy or above) may be required.¹⁸

Relapsed PPB

In a recent PPB Registry analysis of individuals with recurrent PPB, the majority of relapses (59%) were brain metastasis; some had local chest relapse as well.²² In most of these cases metastasis to the brain occurred within 36 months of detection of the primary tumor and was independent of disease status in the chest.^{8,23} Spinal metastases may also occur. Therapy for relapsed type II and III PPBs is not standardized and the outcome is poor, with only 26% long-term survival (Fig. 9).²² Some have survived after relapse with multimodal therapy with surgery, radiotherapy. Some survivors have also undergone high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue.

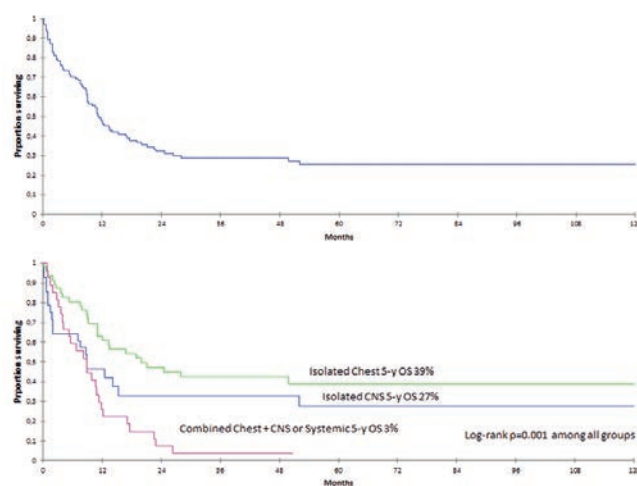


Figure 9. Above: overall survival (OS) of 107 cases relapsed PPB type II and type III. 22 Most events within 24 months of original diagnosis; 5-year OS 26% (95% CI 17-35%), median survival 11 months (95% CI 9-17 months). Below — some patients with isolated CNS or chest recurrence can rarely survive, whereas the outcome for combined relapse especially with bone metastasis is especially poor

Conclusions

The International PPB Registry and the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry represent a multi-institutional consortium of clinicians and research scientists based at Children's Minnesota, devoted to understanding the pathogenesis of PPB, Sertoli-Leydig cell tumor, and other DICER1-associated conditions and to improving their diagnosis and treatment. Founded in 1988 and 2011 respectively, the two linked registries have enrolled over 500 patients with PPB and more than 150 patients with ovarian stromal tumors and additional patients with other DICER1-related conditions. The registries serve as coordinating centers for procurement and shared access to biological samples and clinical information. More information is available at PPBinfo@childrensmn.org or www.PPBregistry.org and OTST@childrensmn.org and OTSTregistry.org.

Through collaborative studies using these clinical and biological repositories, much progress has already been achieved. The clinical arms of the consortium have defined the spectrum of childhood cancers associated with germline DICER1 mutations and conducted the first clinical trials to refine PPB treatment protocols.

These discoveries are transforming the diagnosis and clinical management of children with PPB and other DICER1-associated solid tumors. We have shown that appropriately targeted genetic and clinical screening can lead to early detection and may increase likelihood of cure for children with early PPB.²⁴ Current aims also include the development of novel diagnostics and therapeutics. Further collaboration is underway and encouraged.

DICER1-синдром и плевропульмональная бластома: отчет Международного регистра плевропульмональной бластомы*

К.Э.П. Шульц^{1,2}, Г.М. Вильямс^{1,2}, Д.Ю. Качанов³, С.Р. Варфоломеева³,
Э.Д. Хилл⁴, Л.П. Денер⁵, Й.Г. Мессингер^{1,2}

¹Международный регистр по изучению плевропульмонарной бластомы, Детская больница Миннесоты, США;

²Отделение рака и заболеваний крови, детская больница Миннесоты, США; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Отдел патологии Национального детского медицинского центра, Вашингтон, США; ⁵Лаборатория хирургической патологии Л.В. Акерман, Детская больница Барнс-Джонс и Сент-Луис, Медицинский центр Вашингтонского университета, Сент-Луис, США

Контактные данные: Йоав Мессингер yoav.messinger@childrensmn.org

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Д.Ю. Качанов

Финансовая поддержка: грантовая поддержка для данного исследования получена от Благотворительного фонда "Pine Tree Apple Tennis Classic" и Детского фонда Миннесоты (Children's Minnesota Foundation)

Плевропульмональная бластома (ППБ) наиболее частая опухоль легких у новорожденных и детей раннего возраста, которая ассоциирована с мутациями в гене DICER1. В дополнение к ППБ DICER1-ассоциированные состояния включают большое число других доброкачественных и злокачественных опухолей, в том числе кистозную нефрому и нефробластому, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига и гинандробластому яичников, многоузловой зоб и рак щитовидной железы, и среди прочего ряд опухолей мозга у детей. Ранняя идентификация лиц с наибольшим риском DICER1-ассоциированных состояний может способствовать образованию семей, оптимизации наблюдения за конкретными пациентами и определению DICER1-связанных опухолей и состояний в их самой ранней и наиболее куративной форме. Учитывая редкость этих состояний, ведется и поощряется международное сотрудничество.

Ключевые слова: детский рак, DICER1, плевропульмональная бластома, редкие опухоли

*Оригинальный материал, который был подготовлен по данным лекции, представленной на VIII Межрегиональном совещании НОДГО. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19

DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry**K.A.P. Schultz^{1,2}, G.M. Williams^{1,2}, D.Yu. Kachanov³, S.R. Varfolomeeva³, A.D. Hill⁴, L.P. Dehner⁵, Y.H. Messinger^{1,2}**¹International Pleuropulmonary Blastoma Registry, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ²Department of Cancer and Blood Disorders, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Division of Pathology Children's National Medical Center, Washington, DC;⁵Lauren V. Ackerman Laboratory of Surgical Pathology, Barnes-Jewish and St. Louis Children's Hospitals, Washington University Medical Center, St. Louis, MOs

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is the most common primary lung tumor of infants and young children and is known to be associated with pathogenic variants in the DICER1 gene. In addition to PPB, DICER1-associated conditions include a variety of other benign and malignant tumors including cystic nephroma and Wilms tumor, ovarian Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma, multinodular goiter and thyroid carcinoma and certain childhood brain tumors among others. Early identification of individuals most at risk for DICER1-associated conditions may allow family education, targeted surveillance and identification of DICER1-related tumors and conditions in their earliest and most curable form. Given the rarity of these conditions, international collaboration is underway and encouraged.

Key words: childhood cancer, DICER1, pleuropulmonary blastoma, rare cancer

Введение

Плевропульмональная бластома (ППБ, online Mendelian inheritance in man (OMIM) #601200) [1] наиболее частая опухоль легких у новорожденных и детей раннего возраста [2], которая является предвестником целого спектра наследственных заболеваний [3, 4]. Международный регистр по изучению ППБ включает лиц с ППБ и связанными состояниями со всего мира, включая Россию. Ранние сообщения связывали ППБ с дополнительными видами опухолей [4]. Анализ связей в семьях с заболеванием позволил регистру ППБ впервые локализовать ассоциированный ген на 14-й хромосоме и путем секвенирования подтвердить, что мутации гена *DICER1* вызывают семейные случаи ППБ и связанных состояний [5].

DICER1

DICER1 (OMIM #606241) [1] — это высоко сохраненный ген, кодирующий эндонуклеазу, которая расщепляет предшественников микро-РНК в зрелые микро-РНК. Можно предположить, что *DICER1* является геном-супрессором опухоли, требующим 2 событий (two hit) для развития ППБ и других связанных с *DICER1* состояний. У большинства больных фиксируется герминальная мутация, связанная с потерей функции. Большинство опухолей у пациентов с герминальной мутацией *DICER1* также формируют вторую, специфичную для опухоли «точечную» мутацию одного из 5 кодонов домена РНКазы ППБ. Это ведет к изменению функции Dicer и ненадлежащему расщеплению 5p микро-РНК, после чего она остается в виде шпилек, что является неустойчивой структурой и разрушается. Ненормальное соотношение 5p и 3p микро-РНК в клетках ведет к изменению экспрессии матричной РНК и повышенному риску формирования опухоли [6].

Анализ герминальных вариантов *DICER1*, связанных с потерей функции, в Атласе ракового генома, являющегося частью Exome Aggregation Consortium, показал преобладание предполагаемых патогенных вариантов *DICER1* в соотношении 1:10 600.

DICER1-ассоциированные состояния

Список состояний, ассоциированных с геном *DICER1*, состоит из доброкачественных и злокачественных новообразований и включает ППБ, опухоль яичников из клеток Сертоли–Лейдига (ОКСЛ), кистозную нефрому (КН), саркому почки или нефробластому, узловую гиперплазию и рак щитовидной железы, назальную хондромезенхимальную гамартрому (НХМГ), эмбриональную рабдомиосаркому (ЭРМС), нейробластому, медуллоэпителиому цилиарного тела (МЭЦТ), гипофизарную бластому и пинеобластому [3].

В 2016 г. Международный регистр ППБ впервые провел первый международный симпозиум, посвященный *DICER1*. Участниками были врачи, фельдшеры, медицинские сестры, консультанты-генетики и ученые-исследователи, которые представляли учреждения из США, Канады, России, Франции и Германии.

Основываясь на консенсусе участников симпозиума, тестирование на патогенные варианты *DICER1* рекомендуется у всех пациентов со всеми типами ППБ, ОКСЛ яичников или гинандробластомой, многоузловым зобом и дифференцированным раком щитовидной железы, верифицированных в детском возрасте, ЭРМС торакальной локализации и с поражением шейки матки, кистозными изменениями легких в детском возрасте, в особенности содержащими множественные септы, а также множественными и билатеральными кистами, КН, НХМГ, МЭЦТ, пинеобластомой, гипофизарной бластомой, нейроэн-

докринными опухолями или саркомами, включая недифференцированную саркому, женской половой системы и мочеполовой системы.

Тестирование для оценки статуса гена *DICER1* должно проводиться пациентам с многоузловым зобом и дифференцированной карциномой щитовидной железы у 2 или более родственников или у пациента с семейной историей, включающей *DICER1*-ассоциированные состояния.

Два или более следующих состояния у конкретного пациента или указания на данные состояния в семейном анамнезе могут также служить предпосылкой к проведению тестирования: кисты в легких, кистозные изменения почек, многоузловой зоб и дифференцированная карцинома щитовидной железы, нефробластома, ЭРМС, плохо дифференцированная нейроэндокринная опухоль или недифференцированная саркома. Макроцефалия может теоретически служить предпосылкой для тестирования, однако достоверность данного признака до конца не изучена. Необходимо понимать, что многие из вышеупомянутых состояний могут также встречаться при других синдромах, предрасполагающих к раку, включая синдром Коудена, синдром Пейтца—Егерса и др. Таким образом, крайне рекомендуется генетическая консультация до и после тестирования в целях исключения других генетических предрасполагающих синдромов.

Плевропульмональная бластома

ППБ — патогномичный вид злокачественного новообразования для мутаций гена *DICER1* и также наиболее агрессивное и потенциально фатальное проявление этого синдрома. Считается, что ППБ возникает из примитивной плевропульмональной мезенхимальной ткани. Эта опухоль является легочным аналогом более знакомых дисэмбриональных опухолей у детей, таких как нефробластома, ЭРМС, ретинобластома и др. [2, 7]. Биология ППБ является уникальной среди данных эмбриональных опухолей и характеризуется тем, что клинически и гистологически ППБ прогрессирует в зависимости от возраста в течение первых 7,5 лет жизни [7, 8]. Относительно безобидно выглядящая ранняя кистозная форма ППБ (тип I) у очень маленьких детей может прогрессировать в кистозно/солидный тип II ППБ и затем в солидный тип III, которые являются крайне агрессивными саркомами (рис. 1) [7, 8]. В редких случаях встречаются пациенты, у которых ППБ диагностирована в возрасте старше 7 лет, в 1 случае — в 36 лет [9].

Кисты в легких, которые потом диагностируются как ППБ, наблюдались в пренатальном периоде с помощью ультразвукового исследования не ранее 31-й недели гестации [8]. Кистозная форма ППБ может быть унифокальной, унилатеральной и ограничиваться

пораженной долей легкого, но в большинстве случаев характеризуется мультифокальным/билатеральным поражением (рис. 2) [8].

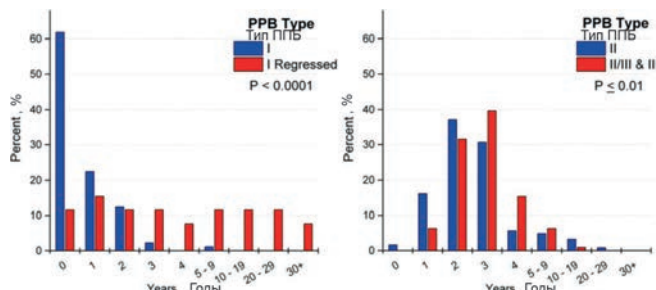


Рис. 1. Возраст на момент постановки диагноза ППБ: тип I и тип Ir (слева); тип II и III (справа) [8]

Fig. 1. Age at presentation histograms: type I and type Ir PPB (left); type II and III PPB (right) [8]

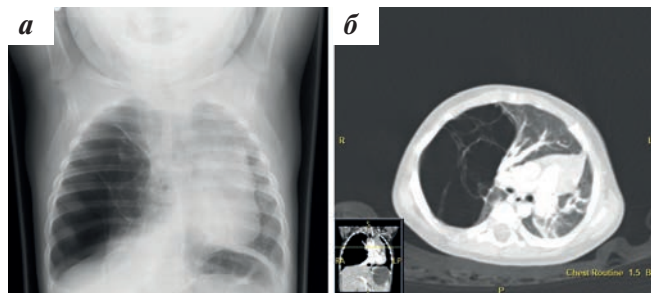


Рис. 2. Рентгенограмма (а) и компьютерная томография (КТ) (б) ППБ I типа, демонстрирующие типичный дебют заболевания с развитием пневмоторакса и наличием многокамерной кисты

Fig. 2. Chest film (a) and CT images (b) of type I PPB demonstrating typical presentation with pneumothorax and showing the multilocular cyst

ППБ I типа часто неотличима при визуализации от врожденной кистозно-аденоматозной мальформации дыхательных путей (также называемой врожденной аномалией дыхательных путей). Детальное изучение семейного анамнеза может помочь определить наличие предшествующих состояний как у самого пациента, так у и членов семьи, которые могут быть ассоциированы с *DICER1*, что позволит заподозрить, что кисты являются ППБ [10–12].

Типы II и III ППБ часто презентуют как большие по размерам злокачественные новообразования, всегда приводящие к смещению легких, сердца, диафрагмы и печени (рис. 3, 4). В связи с размером масс резекция на момент постановки диагноза не всегда возможна. В этой ситуации для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии опухоли. По данным только игольной биопсии поставить диагноз затруднительно.

Тип II ППБ характеризуется сочетанием кистозных и солидных участков. Остаточные кистозные образования ППБ II типа представляют собой деликатные кистозные структуры ППБ I типа с их популяцией примитивных мелких клеток с/без рабдо-

миобластной дифференциации и узлов фетального хряща (см. рис. 3), тогда как солидный компонент II типа ППБ имеет гистологические особенности, пересекающиеся только с солидным типом III.

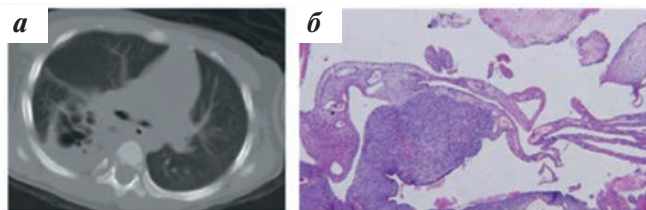


Рис. 3. ППБ II типа (разные пациенты): а — КТ в аксиальной проекции, солидная опухоль, распространяющаяся на остаточные заполненные воздухом кисты. На рентгенограмме, выполненной 30 мес назад в связи с болями в животе (не показана), была выявлена большая киста нижней доли правого легкого. Дополнительная оценка данной кисты не проводилась; б — саркоматозный рост септы кисты

Fig. 3. Type II PPB: а — axial CT image of solid tumor encroaching upon residual air-filled cystic spaces. Thirty months earlier, a large right lower lobe cyst was apparent on an abdominal flat plate radiograph obtained for abdominal pain (not shown). This cyst was not appreciated; б — sarcomatous overgrowth of cyst septa (different patient from (a))

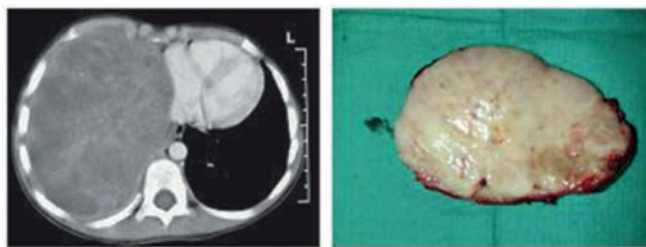
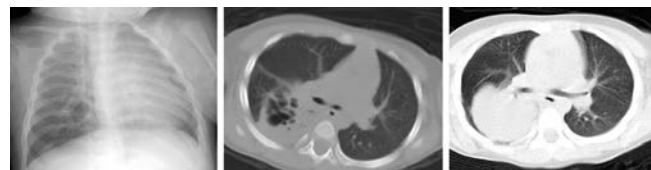


Рис. 4. ППБ III типа: а — КТ грудной клетки в аксиальной проекции, опухоль больших размеров, занимающая правую половину грудной клетки; б — вид на разрезе удаленной до начала полихимиотерапии инкапсулированной ППБ. У этого ребенка через 12 мес были обнаружены метастазы в обоих полушариях головного мозга. Локального рецидива отмечено не было. Пациент жив через 10 лет от первичного диагноза

Fig. 4. Type III PPB: а — axial chest CT image of large right hemithoracic mass; б — cut section of encapsulated solid PPB resected prior to chemotherapy. This child developed bifrontal cerebral metastases 12 months following chest PPB diagnosis. Chest disease did not recur. The child is alive 10 years from chest diagnosis

ППБ типа III является комплексной саркомой, сочетающей в себе черты ЭРМС и веретенновидной саркомы высокой степени злокачественности, содержащей разбросанные большие, странно выглядящие атипичные клетки и узлы саркоматозного хряща. Различные варианты клеточного строения не обязательно представлены в каждом конкретном случае при ППБ III типа.

Медиана возраста презентации различных типов ППБ (тип I — 8 месяцев, тип II — 36 месяцев, тип III — 41 месяц), гистологические особенности, которые объединяют типы I и II и типы II и III, а также индивидуальные наблюдения, демонстрирующие прогрессию, позволяют предположить, что эти 3 типа представляют собой звенья одной цепи (рис. 5).



Возраст 4 месяца, тип I
Age 4 months, type I

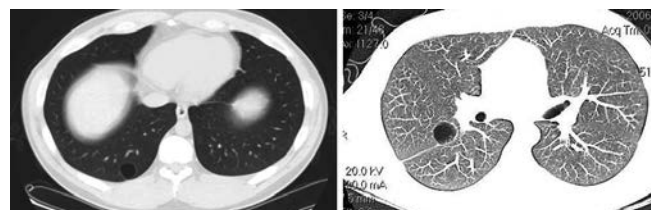
Возраст 34 месяца, тип II
Age 34 months, type II

Возраст 36 месяцев, тип III
Age 36 months, type III

Рис. 5. Классическая прогрессия ППБ из типа I в типы II и III

Fig. 5. Classical progression of PPB type I to PPB type II and III

Однако не все ППБ I типа будут прогрессировать, некоторые могут наоборот регрессировать и переходить в тип Ir, как отмечено в работе D.A. Hill et al. [13]. Кисты ППБ типа Ir имеют строение, характерное для типа I, но у них отсутствуют субэпителиальные примитивные мелкие клетки, но имеется гиалинизированный интерстиций. ППБ типа Ir наблюдается во всех возрастных группах. Нерезецированная предпологаемая ППБ типа Ir у взрослых родственников пациентов с ППБ имеет минимальный потенциал к прогрессии в типы II и III [8]. Бессимптомные легочные кисты у членов семьи с анамнезом ППБ в возрасте старше 7 лет (когда диагностируется > 95 % случаев типов II и III [8]) наиболее вероятно являются ППБ типа Ir (рис. 6).



Брат 1, 24 года
Brother 1. Age 24 years

Брат 2, 15 лет
Brother 2. Age 15 years

Рис. 6. ППБ типа Ir в виде легочных кист, которые радиологически напоминают ППБ с тонкими септами без остатков примитивных клеток в стенках кист. Более старший брат, скорее всего, болен ППБ типа Ir. Однако ППБ типа Ir может встречаться даже у детей раннего возраста

Fig. 6. Type Ir PPB are lung cysts which radiographically resemble PPB with delicate septa without any remnants of the primitive cells in the cyst walls. An older PPB family member with cysts most likely has Type Ir PPB. However even very young children can have Type Ir PPB

Прогноз ППБ коррелирует с гистологическим типом как отражение чрезвычайно агрессивной природы данных новообразований в ряду от чисто кистозной до солидной опухоли. На основании ретроспективного анализа 350 пациентов, включенных в регистр ППБ и получавших нестандартизированное лечение в различных учреждениях, длительная общая выживаемость была следующей: тип Ir — 100 %, I тип — 94 %, II тип — 71 %, III тип — 53 % (рис. 7) [8]. При типах II и III наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза было ассоциировано с более низкими показателями выживаемости.

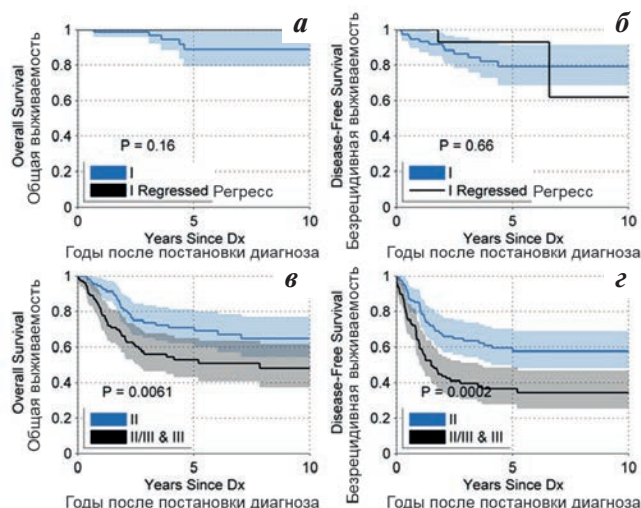


Рис. 7. Исходы ППБ в зависимости от типа на основании 350 случаев заболевания [8]. Выживаемость пациентов с типами I и Ig значительно лучше таковой у пациентов с типом II, которая в свою очередь лучше в сравнении с типом III

Fig. 7. Outcome of PPB subtypes based on data from 350 PPB cases [8]. The survival of Type I/Ig is significantly better than type II which is better than type III

Ведение плевропульмонарной бластомы I типа

В случае подозрения у ребенка в возрасте до 7 лет ППБ типа I или Ig необходима полная резекция кист путем выполнения цистэктомии или лобэктомии. Оставшаяся паренхима легкого и другие незатронутые доли охотно расправляются, даже если до резекции уже сформировался ателектаз. После операции рекомендуется выполнение КТ для оценки наличия остаточных кист.

Самым большим риском ППБ I типа является прогрессия в тип II или III. Последний анализ регистра ППБ показал, что из 115 случаев ППБ I типа и 40 случаев типа Ig прогрессия заболевания была выявлена у 12 % (19/155) пациентов — все случаи прогрессии были диагностированы у детей до 53 месяцев жизни. На момент последнего осмотра 95 % из 115 больных ППБ I типа были живы, а все случаи смерти связаны с прогрессией в типы II и III [14]. Смогут ли химиотерапия (ХТ) предотвратить такую прогрессию является самым главным нерешенным вопросом в ведении ППБ I типа. Ранее проведенное ретроспективное исследование пациентов с ППБ I типа предполагало, что ХТ может улучшить исходы [15]. В противоположность этому большее по числу включенных больных исследование регистра ППБ (89 пациентов с ППБ I типа и 26 с ППБ типа Ig) не показало статистически значимого преимущества при проведении ХТ [8]. Регистр ППБ в настоящее время рекомендует проведение адъювантной ХТ для ППБ I типа с включением винкристина, актиномицина D и циклофосфида (блок VAC). Европейская группа EXPeRT предлагает использование комбинации винкристина и актиномицина D [16].

Ведение плевропульмонарной бластомы II и III типов

Комбинированная мультимодальная терапия, включающая хирургическое лечение и агрессивную ХТ, необходима при ППБ II и III типов [8, 16, 17].

Полная хирургическая резекция рекомендуется как в качестве первичной меры, так и после неoadъювантной ХТ при подозрении на ППБ II и III типов. Так как эти новообразования, как правило, большие, предоперационная биопсия может стать первым шагом в терапии. Локальный контроль с повторной резекцией должен быть проведен не позднее 3 блоков ХТ, так как после этого опухоль может демонстрировать изменение своей природы. Изолированная ХТ не может способствовать полной эрадикации заболевания. При хирургическом лечении опухоль при ППБ II и III типов может оказаться инкапсулированной (см. рис. 4б) или быть некротизированной и иметь тенденцию к разрыву, что может потребовать ее удаления частями. Внутригрудной разрыв опухоли ассоциирован с худшими показателями бессобытийной выживаемости при ППБ II типа, но не типа III [8]. Внутригрудное распространение может напрямую затрагивать плевральные поверхности, диафрагму, при этом ребра и межреберные мышцы вовлекаются в процесс редко. Иногда экстраплевральная пневмонэктомия требуется для удаления распространенной опухоли, которая вовлекает легкие и обе плевральные поверхности.

Исторически режимы ХТ для ППБ II и III типов базировались на режимах, разработанных для сарком у детей [8, 17–19]. Режим IVADo, включающий ифосфамид, винкристин, актиномицин D и доксорубицин, был рекомендован регистром ППБ с 2009 г. [20]. IVADo применялся в полупроспективном формате у 54 пациентов. Специальный анализ показал относительные преимущества данного режима в сравнении с историческим контролем (рис. 8).

В противоположность I типу ППБ типы II и III могут быть представлены метастатическим заболеванием. Головной мозг — наиболее частая локализация для метастазов [8]. Метастазы в центральной нервной системе были описаны в течение 6 нед от нормальной картины при радиологическом исследовании головного мозга, что говорит об их ускоренном росте. Терапия должна быть быстрой и может включать макроскопически полное удаление опухоли с последующей лучевой терапией (ЛТ). Стереотаксическая радиохирургия с последующей фокальной конформной ЛТ является минимально возможным вариантом лечения, однако некоторые дети могут получить дополнительную ХТ, включая высокодозную терапию с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками [21]. Другие области, где могут выявляться метастазы, включают кости и внутригрудное распространение по плевре, реже встречаются метастазы в печени. Необходимо ли рутинное использование ЛТ при ППБ II

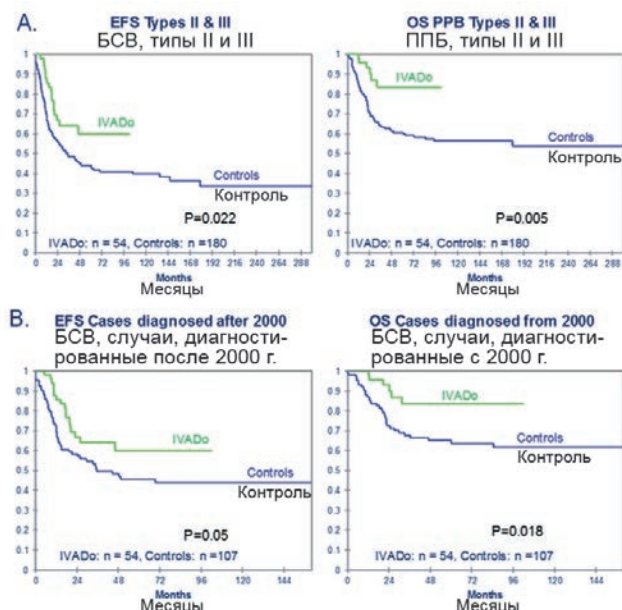


Рис. 8. Анализ бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, выполненный в 2015 г. Международным регистром ППБ, в котором 54 пациента с типами II и III получали лечение по схеме IVAdo в сравнении с историческим контролем: а — вся группа; б — только пациенты, получавшие лечение после 2000 г. В обоих случаях отмечаются статистически значимые различия в показателях выживаемости

Fig. 8. Analysis in 2015 by the IPPBR of event-free survival (EFS) and overall survival (OS) analysis of 54 cases of IVDo treated Type II/III compared to historical controls. A. The whole group. B. Only patients treated after 2000. In both cases survival benefit is noted

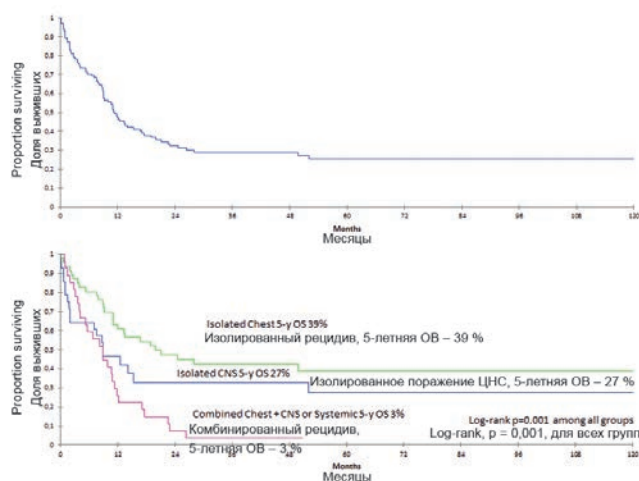


Рис. 9. Верхний рисунок: ОВ, 107 случаев рецидива ППБ II и III типов [22]. Большинство событий произошло в течение 24 мес от инициального диагноза; 5-летняя ОВ — 26 % (95 % ДИ 17–35 %), медиана выживаемости — 11 мес (95 % ДИ 9–17 мес). Нижний рисунок — некоторые пациенты с изолированным поражением ЦНС или грудной клетки могут выживать в редких случаях, однако при комбинированных рецидивах (особенно при метастазах в кости) прогноз особенно неблагоприятный

Fig. 9. Above: overall survival (OS) of 107 cases relapsed PPB type II and type III. 22 Most events within 24 months of original diagnosis; 5-year OS 26 % (95 % CI 17–35 %), median survival 11 months (95 % CI 9–17 months). Below — some patients with isolated CNS or chest recurrence can rarely survive, whereas the outcome for combined relapse especially with bone metastasis is especially poor

и III типов до сих пор неясно. Облучение обычно используется для случаев с остаточной опухолью после выполнения хирургического лечения на фоне проведения интенсивной ХТ. Абсолютно ясно, что ЛТ показана в случае метастазов в головной мозг. Могут требоваться дозы, эффективные для сарком высокой степени злокачественности (44 Гр или выше) [18].

Рецидивы плевральнопумональной бластомы

Последний анализ регистра ППБ показал, что большинство рецидивов (59 %) связаны с наличием метастазов в головной мозг, в некоторых случаях отмечались локальные рецидивы [22]. В большинстве случаев метастазы в головной мозг возникали в течение 36 мес после выявления первичной опухоли и не коррелировали со статусом опухоли в грудной клетке [8, 23]. Могут также выявляться метастазы в спинной мозг. Терапия для рецидивов ППБ II и III типов не стандартизована, а исходы неудовлетворительны — длительная выживаемость достигается только в 26 % случаев (рис. 9) [22]. Имеются выжившие после рецидива на фоне мультимодальной терапии с использованием хирургии и ЛТ. Некоторые из них также получали высокодозную ХТ с аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками.

Заключение

Международный регистр ППБ и Международный регистр по изучению овариальных и тестикулярных стромальных опухолей представляют собой мульти-центровый консорциум клиницистов и ученых-исследователей на базе Детской больницы Миннесоты, целью которого является понимание патогенеза ППБ, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига и других *DICER1*-ассоциированных состояний в целях улучшения их диагностики и лечения. Основанные соответственно в 1988 и 2011 г. эти 2 связанных регистра включают более 500 больных ППБ и более 150 пациентов со стромальными овариальными опухолями и дополнительно с другими *DICER1*-ассоциированными состояниями. Регистры работают как координационные центры для получения и предоставления доступа к биологическим образцам и клинической информации. Больше информации можно получить, написав по электронным адресам PPBinfo@childrensmn.org или OTST@childrensmn.org, а также на сайтах www.PPBregistry.org и www.OTSTregistry.org.

Благодаря совместным исследованиям, использующим эти клинические и биологические хранилища, уже достигнут значительный прогресс. Клиницисты — участники консорциума — определили спектр видов новообразований у детей, ассоциированных с мутацией в гене *DICER1*, и организовали первое клиническое исследование для оптимизации протоколов терапии ППБ.

Эти открытия трансформируют диагностику и клиническое ведение детей с ППБ и другими *DICER1*-ас-

соцированными солидными опухолями. Мы показали, что надлежащим образом назначенные генетический и клинический скрининги могут приводить к раннему выявлению заболевания и значимо улучшать результаты лечения рано диагностированной ППБ [24]. Текущие цели также включают разработку новых диагностиче-

ских и терапевтических подходов. Дальнейшее сотрудничество в этой области активно ведется и поощряется.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man OJHU, Baltimore, MD. MIM Number: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. 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: 10.1043/1543-2165(2008)132[1079:PAM-LTI]2.0.CO;2.
3. Hill D.A., Doros L., Schultz K.A. et al. DICER1-related disorders, in Pagon RA (ed): *GeneReviews™* [Internet]. Seattle, University of Washington, Seattle, 2014.
4. Priest J.R., Watterson J., Strong L. et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996;128(2):220–4. PMID: 8636815.
5. Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009;325(5943):965. doi: 10.1126/science.1174334.
6. Pugh T.J., Yu W., Yang J. et al. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences. *Oncogene* 2014;33(45):5295–302. doi: 10.1038/onc.2014.150.
7. Dehner L.P., Messinger Y.H., Schultz K.A. et al. Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(6):504–11. doi: 10.2350/15-10-1732-OA.1.
8. Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R. 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.
9. Hill D.A., Sadeghi S., Schultz M.Z., Burr J.S., Dehner L.P. Pleuropulmonary blastoma in an adult: an initial case report. *Cancer* 1999;85(11):2368–74. PMID: 10357407.
10. Dehner L.P., Messinger Y.H., Williams G.M. et al. Type I Pleuropulmonary Blastoma versus Congenital Pulmonary Airway Malformation Type IV. *Neonatology* 2017;111(1):76. doi: 10.1159/000447992.
11. Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M. 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.
12. Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(1):14–30. doi: 10.1002/ppul.20917.
13. Hill D.A., Jarzembowski J.A., Priest J.R. et al. 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.
14. Williams G.M., Messinger Y.H., Stewart D.R. et al. Type I and type IR PPB: an update from the International PPB Registry. *J Clin Oncol* 2016;34:abstr. 10517.
15. Priest J.R., Hill D.A., Williams G.M. et al.; International Pleuropulmonary Blastoma Registry. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4492–8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3595.
16. Bisogno G., Brennan B., Orbach D. 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.
17. Priest J.R., McDermott M.B., Bhatia S. et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 1997;80(1):147–61. PMID: 9210721.
18. Indolfi P., Bisogno G., Casale F. et al. Prognostic factors in pleuro-pulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(3):318–23. doi: 10.1002/pbc.20842.
19. Bisogno G., Brennan B., Orbach D. 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.
20. Bisogno G., Ferrari A., Bergeron C. et al. The IVADo regimen—a pilot study with ifosfamide, vincristine, actinomycin D, and doxorubicin in children with metastatic soft tissue sarcoma: a pilot study of behalf of the European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group. *Cancer* 2005;103(8):1719–24. doi: 10.1002/cncr.20928.
21. Priest J.R., Magnuson J., Williams G.M. 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.
22. Schultz K.A.P., Williams G.M., Stewart D.R. et al. Recurrent or progressive Type II and Type III pleuropulmonary blastoma (PPB) are associated with poor outcome: a report from the International PPB Registry. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr. 10014.
23. Schultz K.A., Williams G.M., Stewart R.S. et al. Association of recurrent or progressive of form types II and III pleuropulmonary blastoma (PPB) with poor outcome: a report from the international PPB Registry. In *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2015;33(15):10014.
24. Schultz K.A., Yang J., Doros L. et al. DICER1-pleuropulmonary blastoma familial tumor predisposition syndrome: a unique constellation of neoplastic conditions. *Pathol Case Rev* 2014;19(2):90–100. doi: 10.1097/PCR.000000000000027.