

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-117-123>



Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*)

Российское общество детских онкологов и гематологов
Российская ассоциация детских хирургов
Ассоциация медицинских генетиков России

Состав рабочей группы:

Г.Б. Сагоян¹, Н.В. Жуков², В.В. Стрельников³, Р.А. Хагуров⁴, А.М. Сулейманова¹, Ю.М. Мареева², Р.В. Гарбузов⁵, Е.Н. Имянитов⁶, Ю.В. Диникина⁷, С.И. Куцев³, Е.К. Донюш⁵, К.И. Киргизов¹, Н.А. Семенова³, Ю.А. Поляев⁵, И.С. Клецкая⁵, А.А. Масчан², С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123242, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15;

⁵РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁷ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum, спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией гена PIK3CA) включает сосудистые мальформации, липоматозы и другие многочисленные аномалии развития, вызванные соматическими мутациями в гене PIK3CA. PROS объединяет в себе такие синдромы, как макродактилия, гемигиперплазия, мышечная гемигипертрофия, инфильтрирующий липоматоз лица, синдром CLOVES, мегалэнцефалия, сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации и их комбинации), поражения кожи, эпидермальные невусы и др.

Эксперты Российского общества детских онкологов и гематологов, Российской ассоциации детских хирургов и Ассоциации медицинских генетиков России разработали консенсус по диагностике и лечению PROS.

Ключевые слова: PROS, мутация *PIK3CA*, спектр синдромов избыточного роста, CLOVES, CLAPO, синдром Клиппеля–Треноне, макродактилия, липоматоз, сосудистые мальформации, эпидермальный невус, алпелисиб, сиролимус

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Жуков Н.В., Стрельников В.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М., Мареева Ю.М., Гарбузов Р.В., Имянитов Е.Н., Диникина Ю.В., Куцев С.И., Донюш Е.К., Киргизов К.И., Семенова Н.А., Поляев Ю.А., Клецкая И.С., Масчан А.А., Варфоломеева С.Р. Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):117–23.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 1cancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-код: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018

В.В. Стрельников: д.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпигенетики МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

Р.А. Хагуров: к.м.н., врач-детский хирург отделения микрохирургии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, e-mail: dr.khagurov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

Р.В. Гарбузов: д.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-код: 7590-2400

Е.Н. Имянитов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

С.И. Куцев: академик РАН, д.м.н., директор МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, e-mail: kutsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Е.К. Донюш: к.м.н., доцент, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4252-8829>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Н.А. Семенова: к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>
 Ю.А. Поляев: д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9554-6414>
 И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ikletskaia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
 А.А. Масчан: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: amaschan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

PROS (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum, спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией гена *PIK3CA*) включает сосудистые мальформации, липоматозы и другие многочисленные аномалии развития, вызванные соматическими мутациями в гене *PIK3CA*. PROS объединяет в себе такие синдромы, как макродактилия, полидактилия, синдактилия, варусная деформация 1-го пальца и др., гемигиперплазия, мышечная гемигипертрофия, инфильтрирующий липоматоз лица, синдром CLOVES, мегалэнцефалия, сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации и их комбинации), поражения кожи, эпидермальные невусы и др. (рис. 1) [1, 2].

При постановке диагноза следует использовать код Международной классификации болезней 10-го пересмотра Q87.3 «Синдромы врожденных аномалий, проявляющихся избыточным ростом [гигантизмом] на ранних этапах развития». Диагноз может быть дополнен диагнозами из группы Q00–Q99, а также D18 и D18.1 D18 «Лимфангиома любой локализации».

Патогенез

Мутации в гене *PIK3CA* вызывают гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая регулирует рост и деление клеток. Спонтанные соматиче-

ские мутации гена *PIK3CA* возникают, как правило, на ранних этапах эмбриогенеза, с 20-го по 56-й дни развития эмбриона, и в зависимости от времени возникновения приводят к развитию очагов гипертрофированного роста ткани различной локализации (рис. 2).

Молекулярно-генетическая диагностика PROS

PROS объединяет спектр синдромов избыточного роста тканей, вызванного гетерозиготной соматической мутацией в гене *PIK3CA*, которая возникает во время эмбрионального развития (чаще всего в дни 20–56).

Для установления диагноза PROS пациентам, имеющим характерные клинические проявления (табл. 1), рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование гена *PIK3CA*.

Мутации при PROS являются постзиготическими и мозаичными. Это определяет требования к проведению и интерпретации анализа; для выявления мутации может потребоваться тестирование нескольких тканей. При интерпретации данных следует учитывать мозаицизм активирующей мутации *PIK3CA*, т. е. ее присутствие лишь в небольшом проценте клеток.

Важно отметить, что клинический диагноз PROS может быть установлен, даже если патогенные вари-

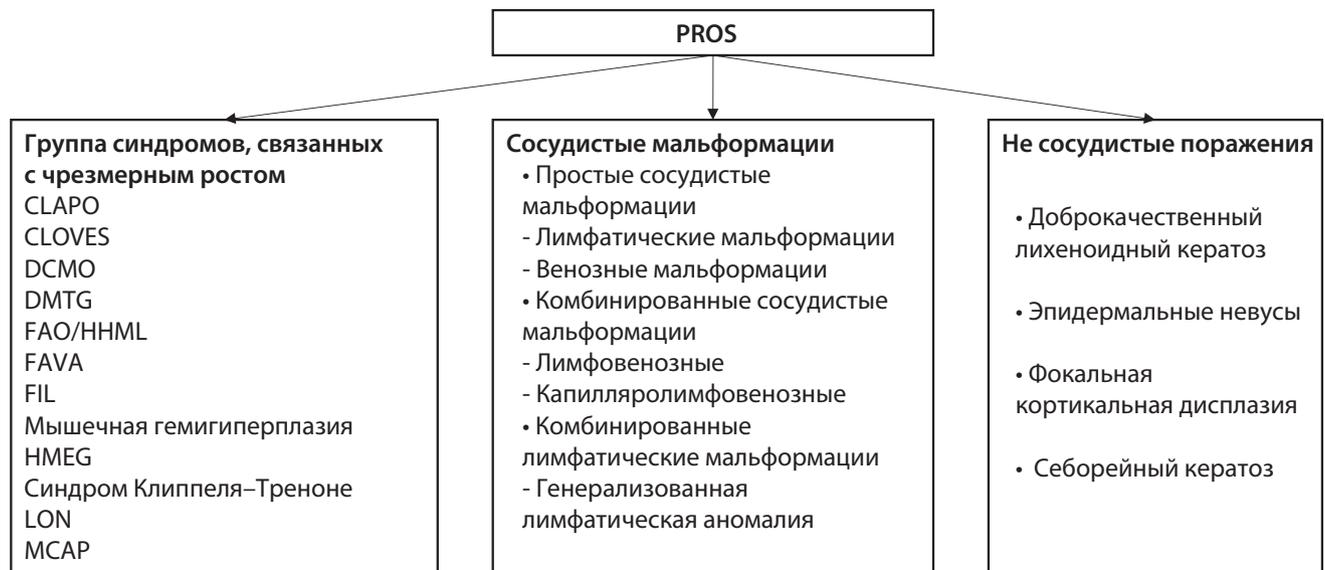


Рис. 1. Классификация PROS. CLAPO – капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия и частичное/генерализованное разрастание; CLOVES – врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиозы/скелетные и спинальные; DCMO – диффузная капиллярная мальформация с разрастанием; DMTG – диспластическая мегалэнцефалия; FAO/HHML – фибро-жировая гиперплазия или разрастание/гемигиперплазия-множественный липоматоз; FAVA – фиброадипозная васкулярная аномалия; FIL – фиброадипозный или инфильтрирующий липоматоз лица; HMEG – гемимегалэнцефалия; LON – липоматоз нерва; MСAP – мегалэнцефалия-капиллярная мальформация. Адаптировано из [2]



Рис. 2. Патогенез PROS. Адаптировано из [3, 4]

Таблица 1. Молекулярно-генетическая диагностика PROS

Материал	Предпочтительно использовать материал тканевой биопсии или послеоперационный материал из очага поражения. Оптимально использовать биоптат кожи, расположенной над очагом разрастания ткани. Материал после взятия биопсии должен быть немедленно помещен в 10 % раствор нейтрального забуференного формалина с последующим изготовлением парафинового блока по стандартной методике Комментарий. Использование жидкостной биопсии (бесклеточной фракции крови – плазмы) не рекомендуется, так как этот подход при PROS отличается крайне низкими показателями чувствительности (информативности). Для фиксации можно использовать реагент IntactRNA. В этом случае образцы для проведения молекулярно-генетического анализа должны быть доставлены в лабораторию в течение суток
Метод	Рекомендуется проводить анализ всей кодирующей области гена PIK3CA с применением NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения) с глубоким покрытием (минимальное покрытие каждого из участков гена – не менее 350×, среднее – не менее 500×) Комментарий. В качестве первоначального этапа допускается использование цифровой капельной полимеразной цепной реакции (ddPCR) для «горячих» кодонов, однако результаты этого метода можно учитывать только при получении положительного результата. Отрицательный результат данного теста не может интерпретироваться и указывает на необходимость выполнения NGS. Экзомное/геномное секвенирование не может считаться методом выбора для ДНК-диагностики PROS из-за низкой глубины секвенирования отдельных генов
Валидация результата	Некоторые участки гена PIK3CA имеют псевдогены, поэтому для редких мутаций, присутствующих в экзонах 10–14, следует предусмотреть возможность валидации результатов альтернативным методом [5]
Интерпретация отрицательного результата	Клинический диагноз PROS может быть установлен и при отрицательном результате исследования мутации PIK3CA – это связано с техническими трудностями выявления мозаичных мутаций, особенно при недоступности пораженного очага для безопасной биопсии

анты (мутации) в гене PIK3CA не обнаружены – это связано с техническими трудностями выявления мозаичных мутаций, особенно при недоступности пораженного очага для безопасной биопсии.

Если патогенные варианты (мутации) в гене PIK3CA не обнаружены, рекомендуется провести дифференциальную диагностику с синдромом Протья, туберозным склерозом, MPPH (megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome, синдром мегалэнцефалии-полимикродирии-полидактилии-гидроцефалии), LNSS (linear nevus sebaceous syndrome, синдром линейного невуса сальных желез), SKS (syndrome Smith–Kingmore, синдром Смита–Кингсмора), синдромом базально-клеточного невуса (синдром Горлина), синдромом опухоли гамартомы (PTHS, PTEN hamartoma tumor syndrome) [6].

Решение об установлении диагноза PROS в случае наличия специфической клинической картины и отсутствия мутаций в гене PIK3CA принимает междисциплинарная комиссия, включающая генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

Клиническая диагностика

Клинические признаки PROS включают врожденное или раннее начало сегментарного/очагового избыточного роста с клеточной дисплазией или без нее.

Очаги разрастания ткани могут располагаться в головном мозге, конечностях, туловище, на лице, обычно с асимметричным распределением.

Сосудистые мальформации могут включать капиллярные, венозные, лимфатические, реже артериальные или смешанные (капиллярно-лимфатическо-венозные или артериовенозные) мальформации. Лимфатические мальформации могут располагаться в различных местах и вызывать различные клинические проявления, включая отек, боль и иногда локальное кровотечение, вторичное по отношению к травме.

Липоматозное разрастание может располагаться ипсилатерально или контралатерально по отношению к сосудистой мальформации, если она имеется.

Степень нарушений интеллектуального развития, по-видимому, связана с наличием и тяжестью судорог,

кортикальной дисплазией (например, полимикрогирией) и гидроцефалией.

Эндокринные проблемы наблюдаются у небольшого числа пациентов и чаще всего включают гипогликемию (в основном гипoinsулинемическую гипокетотическую гипогликемию), гипотиреоз и дефицит гормона роста.

Диагноз PROS ставится на основании анализа клинических симптомов и наличия мутации гена *PIK3CA* (рис. 3, табл. 2, 3) [7].

При отрицательном результате исследования мутации *PIK3CA* диагноз PROS может быть установлен по решению междисциплинарной комиссии, включающей генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

Хирургическое лечение PROS

Алгоритм принятия решения и варианты хирургического лечения PROS представлены на рис. 4 и 5.

Диагностические критерии PROS

Необходимо наличие следующих признаков:

- ✓ Наличие мутации гена *PIK3CA**
- ✓ Проявления с рождения или в первые годы жизни
- ✓ Разрастания спорадические и мозаичные
- ✓ Наличие критериев из категории А и/или В

А

Необходимо наличие ≥ 2 критериев:

1. Разрастание жировой, мышечной, нервной или костной ткани
2. Сосудистые мальформации: капиллярные, лимфатические, венозные, артериовенозные
3. Эпидермальный невус

В

Необходимо наличие хотя бы 1 критерия:

1. Крупные изолированные лимфатические мальформации
2. Изолированная макродактилия или разрастание стоп, кистей, конечностей
3. Разрастание жировой ткани на туловище
4. Гемимегалэнцефалия (двусторонняя)/диспластическая мегалэнцефалия/фокальная кортикальная дисплазия
5. Эпидермальный невус
6. Себорейный кератоз
7. Доброкачественный лихеноидный кератоз (солитарный красный плоский лишай)

* – при отрицательном результате исследования мутации *PIK3CA* диагноз PROS может быть установлен по решению междисциплинарной комиссии, включающей генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

Рис. 3. Диагностические критерии PROS

Таблица 2. Проявления изолированной формы PROS

Орган	Фенотип	Комментарий
Головной мозг/ голова	Гемимегалэнцефалия, дисплазия головного мозга	Когнитивные нарушения и нарушения развития Асимметрия лица Часто случаются судороги Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения
	Гемимегалэнцефалия, дисплазия головного мозга	Типы I, II, III Избыточный рост менее выражен, чем при гемимегалэнцефалии Может быть эпилепсия, неконтролируемая лекарственными препаратами Когнитивные нарушения
	Очаговый избыточный рост головного мозга с кортикальной дисплазией; кортикальная дисплазия может быть двусторонней	Отставание в развитии Часто тяжелая эпилепсия в первые несколько месяцев жизни Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения
	Инфильтрирующий липоматоз лица	Односторонняя гипертрофия мягких тканей лица (чаще всего щеки) с жировой инфильтрацией Может включать костную гипертрофию
Лимфатическая ткань	Изолированные лимфатические мальформации: расширенные сосудистые каналы, выстланные лимфатическими эндотелиальными клетками	Жидкостные кисты обычно растут пропорционально росту большого человека; может быть боль и/или болезненность, если они инфильтративные
Сосудистая ткань	Сосудистые мальформации	Включая капиллярные, венозные или смешанные мальформации
Кожа	Доброкачественный лихеноидный кератоз Эпидермальные невусы Себорейный кератоз	Поражения кожи, как правило, доброкачественные

Таблица 3. Синдромальные фенотипы PROS

Фенотип	Тип чрезмерного роста	Пороки развития/аномалии			
		кожные и сосудистые	опорно-двигательные	висцеральные	неврологические
CLOVES	Асимметричный Врожденное липоматозное разрастание конечностей или туловища, руки и/или ноги Подошвенно-ладонные разрастания	Типично низкий лимфатический поток в зонах избыточного роста Линейный эпидермальный невус Болезненные параспинальные поражения с высоким потоком и расширение вен	Сколиоз Расщелина позвоночника Деформация грудной клетки Варусная деформация большого пальца стопы Растопыренные пальцы ног Макро-, поли- и синдактилия Вывихнутые колени	Агенезия/гипоплазия почек Поражение селезенки Нефробластома	Гемимегалэнцефалия, дисплазия головного мозга Судороги
CLAPO	Частичное/генерализованное поражение мягких тканей и костей	Капиллярная мальформация нижней губы без прогрессирования Лимфатическая мальформация лица/шеи и верхней части туловища			
FH или FAO	Сегментарное и прогрессирующее разрастание подкожной и висцеральной фибро-жировой ткани Иногда разрастание скелета Непропорциональное линейное разрастание	Сосудистая мальформация Эпидермальные невусы	Прогрессирующее разрастание скелета (сохраненная архитектура) Полидактилия Липоматозная инфильтрация мышц	Кисты яичка или придатка яичка и гидроцефалия Разрастание внутренних органов без селезенки/тимуса	
HNML	Асимметричное разрастание части тела или сегмента тела Разрастание может быть статичным или умеренно прогрессирующим	Множественные липомы			
KTS	Односторонний избыточный рост костей и/или мягких тканей конечности	Венозные или лимфатические мальформации с низким кровотоком Винный невус (капиллярные мальформации)			
MCAP или M-CM	Мегалэнцефалия и HMEG Генерализованный чрезмерный рост (макросомия)	Кожные сосудистые мальформации, часто «мраморная кожа» и капиллярные мальформации лица	Кожная синдактилия и постаксиальная полидактилия или полисиндактилия Подкожные липомы	Нефробластома (редко)	Судороги Гипотония Аутичные черты Нарушение интеллектуального развития легкой и тяжелой степени Поведенческие проблемы Симптомы менингиомы (редко)

Примечание. KTS (Klippel–Trenaunay syndrome, синдром Клиппеля–Треноне); M-CM (megalencephaly-capillary malformation, мегалэнцефалия-капиллярная мальформация).

Системная терапия PROS

1. Системная лекарственная терапия рекомендуется пациентам с тяжелой формой PROS:

- наличие выраженного болевого синдрома или
- симптомов заболевания, нарушающих

повседневную жизнь или несущих выраженный косметический дефект или угрозу развития подобных симптомов/дефектов на фоне продолжающегося увеличения размеров очагов при условии, что эти очаги не могут быть удалены при помощи малотравматич-

ной хирургии с удовлетворительными функциональными последствиями.

2. Системную лекарственную терапию рекомендуется продолжать до тех пор, пока она не перестанет быть эффективной или до развития непереносимой токсичности.

Комментарий. Системная терапия может быть прекращена, если исходные проявления были неоперабельны, но на фоне терапии сократились и могут быть удалены малотравматично и с хорошими функциональными результатами.

3. В качестве препарата выбора системной лекарственной терапии PROS рекомендуется применять ингибитор PI3K алпелисиб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) перорально, непосредственно после еды, в одно и то же время суток в следующем режиме [8–11]:

- дети до 2 лет: 50 мг 1 раз в 2 дня;
- дети 2–6 лет: 50 мг/сут;
- дети 6–18 лет: 50 мг/сут с возможностью повышения дозы до 125 мг/сут при недостаточном эффекте;
- взрослые: 250 мг/сут.

Комментарий. Если патогенные варианты (мутации) в гене *PIK3CA* не обнаружены, решение о назначении алпелисиба пациентам с клинической картиной PROS рекомендуется принимать на основании решения междисциплинарной комиссии, включающей генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

При невозможности назначить алпелисиб для лечения PROS рекомендуется применять ингибитор mTOR (сиролимус) в следующем режиме: 0,8 мг/м²/сут перорально в 2 приема с интервалом 12 ч [12].

Мониторинг эффективности терапии

Эффективность системной терапии алпелисибом или сиролимусом рекомендуется оценивать 1 раз в 3–6 мес, применяя методы рентгенологического исследования, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию для оценки размеров очагов.

Эффективность хирургического и малоинвазивного лечения рекомендуется оценивать 1 раз в 3–6 мес. При выявлении рецидива заболевания или возврата клинической симптоматики рекомендуется вернуться



Рис. 4. Алгоритм принятия решения о проведении хирургического лечения PROS. Чрескожные малоинвазивные вмешательства (микрпенное склерозирование, микрпенное склерозирование под субтракционным рентгеноскопическим контролем, эндовазальная лазерная коагуляция, эндовазальная радиочастотная коагуляция, селективный фототермолит, фотокоагуляция, электросклеротерапия, другие виды деструкций)

к экспертной оценке для принятия решения о повторном хирургическом или малоинвазивном лечении или о системной терапии.

Субъективные симптомы (боль, слабость) рекомендуется оценивать по визуально-аналоговой шкале. Удовлетворительным результатом системной терапии и основанием для ее продолжения являются стабилизация или улучшение состояния (уменьшение размера очагов, снижение боли и т. п.).

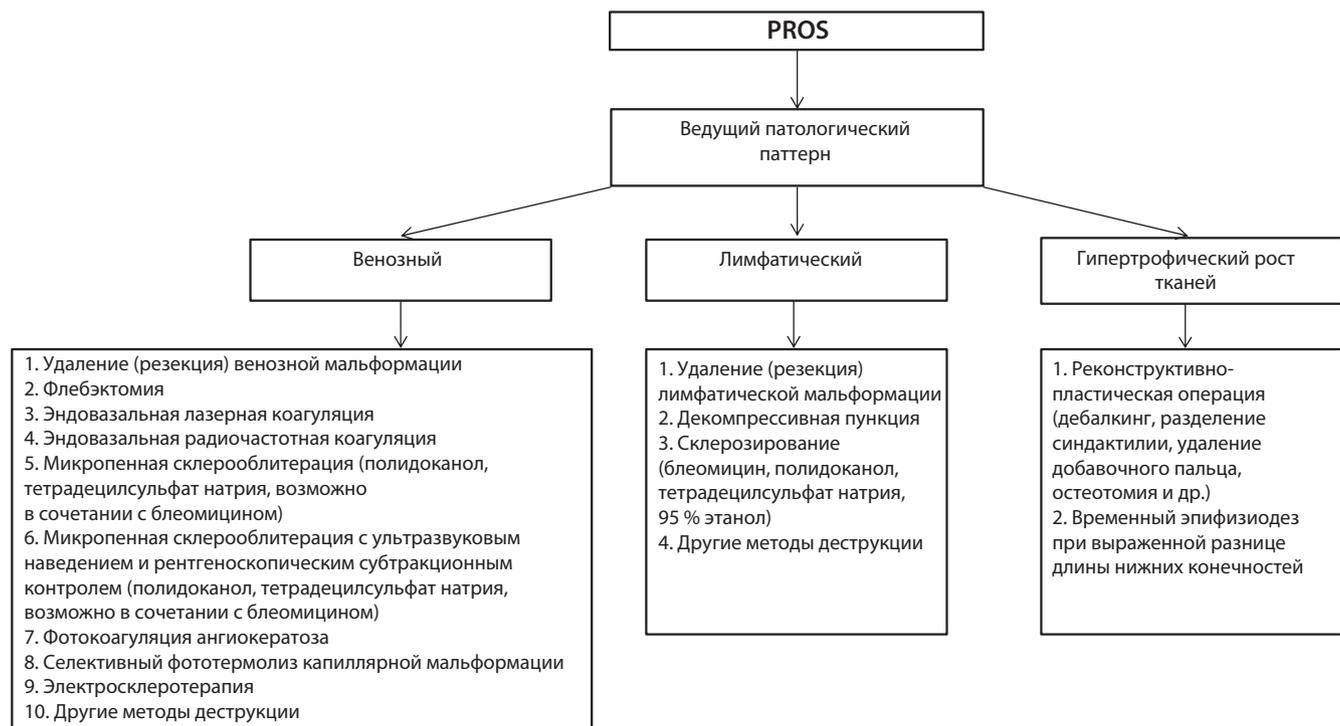


Рис. 5. Возможности хирургического лечения в зависимости от ведущего патологического паттерна

Контакты Центров для консультации пациентов с PROS

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома PROS у детей в Москве проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», в Санкт-Петербурге – на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» можно записаться на медико-генетическую консультацию и/или передачу образцов ткани из очага поражения по e-mail: semenova@med-gen.ru к врачу-генетику Наталии Александровне Семеновой. Консультация и молекулярно-генетическое тестирование для граждан Российской Федерации проводятся бесплатно.

Для определения мутации гена *PIK3CA* в Санкт-Петербурге необходимо связаться с референс-центром патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по телефону: +7 (812) 439-95-28 или по e-mail: mol.oncology@gmail.com и согласовать время приезда курьера для забора парафинового блока с тканью из очага поражения. Исследование проводится бесплатно в рамках научной программы Центра. Доставка и возврат образца ткани курьером проводятся бесплатно по всей территории России.

Для консультации, проведения диагностики и лечения пациенты с подозрением на PROS могут быть направлены в любой из следующих центров:

1. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По предварительной записи через регистратуру консультативного отделения по телефону: +7 (495) 287-65-70 можно записаться к врачам-детским онкологам Юлии Михайловне Мареевой или Анастасии Сергеевне Саломатиной.

Консультация возможна в рамках ОМС (направление по форме 057/у). Также документы пациента (включая визуализацию в формате DICOM) можно направить по e-mail: info.archive@fnkc.ru с комментарием в теме письма «Для Ю.М. Мареевой» или по защищенному каналу связи в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения телемедицинской консультации.

2. НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Поликлиническое отделение, прием врача-детского онколога Селимы Алхазуровны Сардаловой осуществляется в день обращения, без предварительной записи. Можно также направить документы по e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru, с комментарием в теме письма: «Для Амины Магомедовны Сулеймановой» или «Для Гарика Барисовича Сагояна».

3. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Запись на консультацию в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения к Юрию Александровичу Поляеву или Роману Вячеславовичу Гарбузову по телефону: +7 (495) 936-90-25.

4. ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ». Запись на консультацию в отделение микрохирургии к доктору Руслану Аслановичу Хагурову через регистратуру по телефону: +7 (499) 254-10-10 либо через сайт больницы: <https://filatovmos.ru>.

5. Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Обращение возможно по телефону отделения: +7 (963) 249-68-52 к Ю.В. Диникиной.

ЛИТЕРАТУРА

- Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):29–44. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44.
- Canaud G., Hammill A.M., Adams D., Vikkula M., Keppler-Noreuil K.M. A review of mechanisms of disease across *PIK3CA*-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):306. doi: 10.1186/s13023-021-01929-8.
- Nunnery S.E., Mayer I.A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer Drugs. 2020;80:1685–97. doi: 10.1007/s40265-020-01394-w.
- Madsen R.R., Vanhaesebroeck B., Semple R.K. Cancer-Associated *PIK3CA* Mutations in Overgrowth Disorders. *Trends Mol Med.* 2018;24(10):856–70. doi: 10.1016/j.molmed.2018.08.003.
- Douzgou S., Rawson M., Baselga E., Danielpour M., Faivre L., Kashanian A., Keppler-Noreuil K.M., Kuentz P., Mancini G.M.S., Maniere M.C., Martinez-Glez V., Parker V.E., Semple R.K., Srivastava S., Vabres P., De Wit M.Y., Graham J.M. Jr, Clayton-Smith J., Mirzaa G.M., Biesecker L.G. A standard of care for individuals with *PIK3CA*-related disorders: An international expert consensus statement. *Clin Genet.* 2022;101(1):32–47. doi: 10.1111/cge.14027.
- Mirzaa G., Graham J.M. Jr, Keppler-Noreuil K.M. *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C., Alomari A., Ezaki M., Dobyns W., Biesecker L.G. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(2):287–95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836.
- Canaud G., López Gutiérrez J.C., Irvine A., Ankrah N., Ridolfi A., Adams D.M. LBA23 EPIK-P1: Retrospective chart review study of patients (pts) with *PIK3CA*-related Overgrowth Spectrum (PROS) who have received alpelisib (ALP) as part of a compassionate use programme. *Dev Ther.* 2021;32(Suppl 5):S1297. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2097.
- Garreta Fontelles G., Pardo Pastor J., Grande Moreillo C. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the *PIK3CA*-related overgrowth syndrome spectrum. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(8):3891–5. doi: 10.1111/bcp.15270.
- Morin G., Degrugillier-Chopin C., Vincent M., Fraissenon A., Aubert H., Chapelle C., Huguin C., Dubos F., Catteau B., Petit F., Mezel A., Domanski O., Herbreteau G., Alesandrini M., Boddaert N., Boutry N., Broissand C., Herb Han T., Branle F., Sarnacki S., Blanc T., Guibaud L., Canaud G. Treatment of two infants with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum by alpelisib. *J Exp Med.* 2022;219(3):e20212148. doi: 10.1084/jem.20212148.
- Madsen R.R., Semple R.K. *PIK3CA*-related overgrowth: silver bullets from the cancer arsenal? *Trends Mol Med.* 2022;28(4):255–7. doi: 10.1016/j.molmed.2022.02.009.
- Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., Sapp J.C., Andrews K., Bardou M., Chen K.Y., Darling T.N., Gautier E., Goldspiel B.R., Hadj-Rabia S., Harris J., Kounidas G., Kumar P., Lindhurst M.J., Loffroy R., Martin L., Phan A., Rother K.I., Widemann B.C., Wolters P.L., Coubes C., Pinson L., Willems M., Vincent-Delorme C.; PROMISE Working Group; Vabres P., Semple R.K., Biesecker L.G. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med.* 2019;21(5):1189–98. doi: 10.1038/s41436-018-0297-9.