

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-89-100>

СММРD-ассоциированная эмбриональная рабдомиосаркома у ребенка. Клинический случай с обзором литературы

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, А.С. Крылов¹, В.В. Семенова^{1,4}, В.М. Козлова¹, Т.В. Наседкина⁴, А.Л. Кашанина¹, Н.А. Козлов¹, В.В. Мигунова¹, Т.В. Горбунова^{1,3}

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Контактные данные: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Введение. Наследственные нарушения в системе репарации ДНК могут привести к развитию злокачественных новообразований (ЗНО) в детском возрасте. Синдром дефицита в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD) — очень редкое генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное гомозиготными мутациями в одном из 4 генов репарации неспаренных нуклеотидов (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2). Частота встречаемости — 0,0000001 у взрослого и детского населения. В мировой литературе на данный момент опубликовано около 150 наблюдений. Прогноз при синдроме CMMRD крайне неблагоприятен. Спектр опухолей, входящих в состав синдрома CMMRD, очень широк, включает в основном злокачественные опухоли головного мозга, опухоли пищеварительного тракта, гематологические ЗНО, эмбриональные опухоли, причем все они развиваются в детском возрасте.

Цель исследования — сообщить о случае развития CMMRD-ассоциированной эмбриональной рабдомиосаркомы (РМС) у ребенка 3 лет.

Выводы. Обзор литературы и описанный нами клинический случай показывают, что РМС принадлежит к опухолевому спектру синдрома CMMRD. При иммуногистохимическом исследовании была выявлена изолированная потеря экспрессии гена PMS2. Учитывая клиническое течение синдрома CMMRD, рекомендовано тщательное изучение семейного анамнеза у пациентов с РМС, а также молекулярно-генетическое исследование, включающее в себя поиск герминальных мутаций в генах в системе репарации ДНК и оценку микросателлитной нестабильности в материале опухолевой ткани. Клинические симптомы синдрома CMMRD неспецифичны и зависят от морфологического варианта первичной опухоли. Отличительными молекулярно-генетическими признаками данного синдрома являются гомозиготные мутации с потерей функции зародышевой линии генов системы MMR (mismatch repair) (MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2).

Ключевые слова: дефицит репарации ДНК, мутации, дети, рабдомиосаркома, химиотерапия

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Крылов А.С., Семенова В.В., Козлова В.М., Наседкина Т.В., Кашанина А.Л., Козлов Н.А., Мигунова В.В., Горбунова Т.В. CMMRD-ассоциированная эмбриональная рабдомиосаркома у ребенка. Клинический случай с обзором литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):89–100.

Информация об авторах

А.Д. Родина: врач-детский онколог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

В.М. Козлова: консультант поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru

Н.А. Козлов: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

В.В. Мигунова: врач-ординатор хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: migunovavaleria5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3982-3066>

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

Вклад авторов

А.Д. Родина: сбор данных, написание текста статьи

В.Г. Поляков: научное руководство, редактирование

А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова: разработка концепции статьи

А.С. Крылов: проведение исследований, интерпретация описания сцинтиграфии

В.В. Семенова, В.М. Козлова, Т.В. Наседкина: проведение молекулярно-генетического исследования, критические замечания, редактирование

А.Л. Кашанина: интерпретация описания МРТ, коллекция иллюстративного материала с комментариями

Н.А. Козлов: предоставление данных морфологического исследования и их описание

В.В. Мигунова: сбор данных

Т.В. Горбунова: критические замечания, редактирование

CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a child. Clinical case with literature review

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov¹⁻³, A.S. Krylov¹, V.V. Semenova^{1, 4}, V.M. Kozlova¹, T.V. Nasedkina⁴, A.L. Kashanina¹, N.A. Kozlov¹, V.V. Migunova¹, T.V. Gorbunova^{1, 3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow,

125993, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St.,

Moscow, 117997, Russia; ⁴Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991,

GSP-1, Russia

Introduction. Hereditary disorders in the DNA repair system can lead to the development of malignant neoplasms in childhood. DNA constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) is a very rare genetic autosomal recessive disorder caused by homozygous mutations in one of the four mismatch repair genes (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2). The frequency of occurrence is 0.0000001 of the adult and child population. For now about 150 observations have been published in the world literature. The prognosis for CMMRD syndrome is extremely unfavorable. The spectrum of tumors that make up the CMMRD syndrome is very wide, and includes mainly malignant brain tumors, tumors of the digestive tract, hematological malignancies, embryonic tumors, all of which develop in childhood.

The purpose of the study is to report a case of CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a 3-year-old child.

Conclusions. A review of the literature and the clinical case we have described show that rhabdomyosarcoma belongs to the tumor spectrum of the CMMRD syndrome. An immunohistochemical study revealed an isolated loss of PMS2 gene expression. Taking into account the clinical course of the CMMRD syndrome, a thorough study of the family history in patients with rhabdomyosarcoma is recommended, as well as a molecular genetic study, including the search for germinal mutations in genes in the DNA repair system and the assessment of microsatellite instability in the material of the tumor tissue. The clinical symptoms of CMMRD syndrome are nonspecific and depend on the morphological variant of the primary tumor. Distinctive molecular genetic features of this syndrome are: homozygous mutations with loss of function of the germline genes of the MMR system (mismatch repair) (MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2).

Key words: DNA repair deficiency, mutations, children, rhabdomyosarcoma, chemotherapy

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Krylov A.S., Semenova V.V., Kozlova V.M., Nasedkina T.V., Kashanina A.L., Kozlov N.A., Migunova V.V., Gorbunova T.V. CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a child. Clinical case with literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):89–100.

Information about the authors

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930

V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

V.M. Kozlova: Consultant of the Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

A.L. Kashanina: Radiologist of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.kashanina@yandex.ru

N.A. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

V.V. Migunova: Resident Physician Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: migunovavaleria5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3982-3066>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of

Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5805-726X, SPIN-code: 9740-3687

Authors' contributions

A.D. Rodina: data collection, article writing

V.G. Polyakov: scientific guidance, editing

A.D. Rodina, V.G. Polyakov, T.V. Gorbunova: development of the concept of the article

A.S. Krylov: conducting research, interpreting scintigraphy descriptions

V.V. Semenova, V.M. Kozlova, T.V. Nasedkina: conducting molecular genetic research, critical comments, editing

A.L. Kashanina: interpretation of MRI description, collection of illustrative material with comments

N.A. Kozlov: provision of morphological research data and their description

V.V. Migunova: data collection

T.V. Gorbunova: criticism, editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Информированное согласие. От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания 06.10.2022). / **Informed consent.** Written voluntary informed consent was obtained from the patient's parent for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an anonymized form for scientific purposes (signed date 10/06/2022).

Введение

Геном человека — динамическая структура, в основе которой лежит совокупность генетического материала. Поддержание стабильности генетического аппарата — важное условие для нормальной жизнедеятельности организма [1]. Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК (mismatch repair, MMR) — это система обнаружения и восстановления повреждений ДНК, связанных с вставкой, выпадением и ошибочным спариванием нуклеотидов. Такие повреждения могут возникать естественным образом из-за ошибок ДНК-полимераз — ферментов, отвечающих за синтез дочерней цепи ДНК в процессе репликации. Частота возникновения повреждений, связанных с ошибочным спариванием, существенно повышается при воздействии внешних факторов (ультрафиолет, алкилирующие агенты и т. д.). Они приводят к образованию структурно измененных нуклеотидов, которые нарушают нормальный процесс репликации [2].

В нормальной клетке система MMR производит постоянный мониторинг целостности генома и при необходимости активирует комплексы факторов репарации, которые свойственны клеткам всех тканей. При ее повреждении частота возникновения спонтанных мутаций в клетках существенно возрастает [3]. Появление мутаций в генах опухолевых супрессоров и последующая пролиферация клеток, несущих такие мутации, может стать причиной развития злокачественных новообразований (ЗНО) [4].

В системе MMR идентифицировано 6 генов: *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH3*. Наиболее изученными являются 4 из них: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2* [5]. Механизм действия системы репарации MMR заключается в обнаружении ошибочно спаренных нуклеотидов комплексами *MSH2*-*MSH6* и *MSH2*-*MSH3*, имеющими частично перекрывающиеся функции. При обнаружении дефектов в спаривании нуклеотидов происходит привлечение белков, которые вырезают участок цепи ДНК, содержащий ошибку. Белковый комплекс *MLH1*-*PMS2* является эндонуклеазой, которая может вносить одиночные разрывы в ДНК, эта активность резко возрастает

в присутствии комплексов *MSH2*-*MSH6* и *MSH2*-*MSH3*. Меньшее значение имеет комплекс *MLH1*-*MSH3*, который также обладает эндонуклеазной активностью. Дальнейшее вырезание поврежденных участков может происходить различными путями. В *EXO1*-зависимом пути этот этап происходит при участии *EXO1*, фермента из группы экзонуклеаз, который обладает способностью отщеплять нуклеотиды от конца молекулы нуклеиновой кислоты. Так как утрата функции *EXO1* не приводит к заметным нарушениям системы MMR, предполагается участие других экзонуклеаз *FEN1*/*RAD27*, а также ДНК-полимераз с 3'-5'-экзонуклеазной активностью, однако этот механизм менее изучен. Далее происходит ресинтез поврежденной цепи ДНК с использованием второй неповрежденной цепи в качестве матрицы [6].

Характерным маркером повреждения генов MMR и нарушения процессов репарации ДНК является повышение уровня микросателлитной нестабильности (MSI). Микросателлиты — это распределенные по всему геному участки ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Они в большей мере подвержены накоплению мутаций ввиду особенности функционирования ДНК-полимераз, которые хуже считают множественные повторы [7].

Мутации в генах MMR могут быть как герминальными (унаследованными от родителей либо возникшими *de novo*), так и соматическими. Соматические мутации обнаруживаются только в опухолевых клетках, тогда как герминальные поражают клетки всего организма [8]. С герминальными мутациями в генах MMR ассоциировано развитие ряда опухолевых синдромов, при которых значительно повышается риск развития ЗНО в течение жизни (таблица).

Гетерозиготные мутации генов *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6* и *EPCAM* приводят к развитию синдрома Линча (Lynch syndrome, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man — Менделевское наследование у человека) #120435, #609310, #614337, #614350, #613244) — наследственного неполипозного колоректального рака. Заболевание носит аутосомно-доминантно

Аутосомно-рецессивные опухолевые синдромы, связанные с инактивацией генов MMR (по данным OMIM)

Autosomal recessive tumor syndromes associated with inactivation of MMR genes (according to OMIM)

Ген <i>Gene</i>	Синдром <i>Syndrome</i>	#OMIM	Опухолевый спектр <i>Tumor spectrum</i>	Другие признаки <i>Other signs</i>
<i>MLH1</i>	MMR cancer syndrome 1 (синдром Тюрко) <i>Turcot syndrome</i>	276300	Астроцитомы Глиобластома Медуллобластома Опухоль Вильмса Лейкозы, лимфомы Рак толстой и тонкой кишки <i>Astrocytoma</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Medulloblastoma</i> <i>Wilms tumor</i> <i>Leukemia, lymphoma</i> <i>Colon and small intestine cancer</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Кисты почек Псевдоартроз Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Нейрофибромы Плексиформные нейрофибромы Неврологические аномалии: агенезия мозолистого тела, гетеротопия серого вещества, кисты головного мозга <i>Adenomatous polyps of the colon</i> <i>Kidney cysts</i> <i>Pseudoarthrosis</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>Neurofibromas</i> <i>Plexiform neurofibromas</i> <i>Neurological abnormalities: agenesis of the corpus callosum, gray matter heterotopia, cerebral cysts</i>
<i>MSH2</i>	MMR cancer syndrome 2	619096	Глиобластома Рак толстой кишки Лейкозы, лимфомы <i>Glioblastoma</i> <i>Colon cancer</i> <i>Leukemia, lymphoma</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Дефицит IgA <i>Adenomatous polyps of the colon</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>IgA deficiency</i>
<i>MSH6</i>	MMR cancer syndrome 3	619097	Астроцитомы Глиобластома Олигодендроглиома Медуллобластома Колоректальный рак Лейкозы, лимфомы <i>Astrocytoma</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Oligodendroglioma</i> <i>Medulloblastoma</i> <i>Colorectal cancer</i> <i>Leukemia, lymphoma</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Узелки Лиша Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Недостаточность рекомбинации переключения классов иммуноглобулинов <i>Adenomatous polyps of the colon</i> <i>Lisch nodules</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>Immunoglobulin class switch recombination deficiency</i>
<i>PMS2</i>	MMR cancer syndrome 4	619101	Астроцитомы Глиобластома Олигодендроглиома Нейробластома Примитивные нейроэктодермальные опухоли Мукоэпидермальный рак слюнных желез Опухоли яичников и эндометрия Лейкозы, лимфомы <i>Astrocytoma</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Oligodendroglioma</i> <i>Neuroblastoma</i> <i>Primitive neuroectodermal tumors</i> <i>Mucoepidermal carcinoma of the salivary glands</i> <i>Tumors of the ovaries and endometrium</i> <i>Leukemia, lymphoma</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Неврологические аномалии: агенезия мозолистого тела, гетеротопия серого вещества, кисты головного мозга Недостаточность рекомбинации переключения классов иммуноглобулинов Рецидивирующие инфекции <i>Adenomatous polyps of the colon</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>Neurological abnormalities: agenesis of the corpus callosum, gray matter heterotopia, cerebral cysts</i> <i>Immunoglobulin class switch recombination deficiency</i> <i>Recurrent infections</i>

нантный тип наследования и характеризуется крайне высоким риском развития первично-множественных злокачественных опухолей толстой кишки в течение жизни, в том числе в молодом возрасте [9, 10]. Компан-д-гетерозиготные мутации в гене *MSH3* ассоцииро-ваны с семейным аденоматозным полипозом (Familial adenomatous polyposis 4, OMIM #617100). Этот ауто-сомно-рецессивный синдром характеризуется разви-тием множественных аденом толстой кишки в зрелом возрасте, часто с прогрессированием до колоректаль-ного рака [11].

Также с повреждением генов *MSH2* и *MLH1* свя-зано развитие аутосомно-доминантного синдрома Мюир–Торре (Muir–Torre syndrome, OMIM #158320), который связан с развитием аденом сальных желез,

карцином кожи, колоректального рака, рака орга-нов мочевыделительной системы и органов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Синдром часто манифестирует с дивертикулита толстой кишки в дет-ском возрасте [12]. Спектр мутаций при синдроме Мюир–Торре практически совпадает с таковым при наследственном непалипозном колоректальном раке, поэтому этот синдром рассматривают как фенотипи-ческий вариант синдрома Линча [13].

Гомозиготные и компан-д-гетерозиготные мута-ции в генах *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6* ассоции-рованы с развитием синдромов дефицита системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair deficiency syndromes, CMMRD). Для этих наслед-ственных синдромов характерен высокий риск раз-

вития опухолей различных локализаций, в том числе в детском возрасте [14, 15].

Спектр опухолей, описанных у пациентов с CMMRD, постоянно расширяется. По некоторым данным, у 10–15 % больных встречаются «неканонические» опухоли, включая саркомы костей и мягких тканей, ЗНО мочеполовой системы [16]. К настоящему моменту также выявлена связь между повреждением генов MMR и риском развития эмбриональной рабдомиосаркомы (РМС) у детей [17].

В 2013 г. для повышения знаний и осведомленности о CMMRD-синдроме был создан Европейский консорциум под названием “Care for CMMRD” и разработана балльная система клинических критериев, используемых для подтверждения диагноза CMMRD [14].

По данным канцер-регистра, на 2019 г. зарегистрировано 87 пациентов из 66 семей с молекулярно-генетически подтвержденным CMMRD. Возрастной диапазон – 3–48 лет. Наиболее часто мутация была отмечена в гене *PMS2* ($n = 34$), за которым следовали *MSH6* ($n = 19$), *MSH2* ($n = 8$) и *MLH1* ($n = 4$). У 86 (98 %) пациентов развились ЗНО, из них у 31 (25 %) больного с CMMRD наблюдалась более чем одна злокачественная опухоль. Среди 154 морфологически подтвержденных ЗНО преобладают опухоли центральной нервной системы ($n = 64$, 42 %), затем следуют гематологические ЗНО ($n = 45$, 29 %), Линч-ассоциированные опухоли ($n = 43$, 28 %), тогда как РМС является одной из наиболее редких ($n = 2$, 1 %) [18].

Наиболее распространенные неопухолевые клинические симптомы у пациентов с CMMRD – наличие пигментных изменений кожи. В исследовании, опубликованном К. Wimmer et al., среди 146 пациентов у 91 (62 %) выявлены доброкачественные участки депигментации кожи [19].

Еще одним из неопухолевых проявлений CMMRD-синдрома является дефицит переключения классов иммуноглобулинов – повышение уровня IgM с одномоментным значительным снижением вплоть до полного отсутствия IgG, IgA и IgE. В патогенезе этих изменений лежит переключение В-лимфоцита с синтеза антител одного класса на синтез антител другого класса. В данную гетерогенную группу заболеваний включены генетические дефекты переключения класса иммуноглобулинов в процессе развития иммунного ответа с IgM-антител на IgG, IgA и IgE.

В соответствии с клиническими рекомендациями международных сообществ врачей-генетиков и детских онкологов пациентам и их родителям должна быть осуществлена генетическая консультация в целях проведения анализа мутаций у всех членов семьи.

Все пациенты с CMMRD нуждаются в комплексном противоопухолевом лечении, включающем в себя удаление опухоли, проведение лучевой терапии (ЛТ) и системной химиотерапии (ХТ), соответствующей морфологическому варианту первичного очага.

Препаратами выбора для данной когорты пациентов являются те, механизмом действия которых служит индукция повреждений ДНК с последующей

гибелью опухолевых клеток вследствие невозможности их репарации.

Данным механизмом действия обладают ингибиторы топоизомераз I и II типов, так как данные ферменты изменяют топологию ДНК из-за разрыва одной (топоизомеразы I типа) или обеих (топоизомеразы II типа) нитей ДНК с последующей репарацией данного разрыва [20].

Ингибиторы топоизомеразы I типа (камптотecin, иринотекан и топотекан) блокируют репликацию и повреждение молекулы ДНК, что приводит к образованию разрывов молекулы ДНК. Данный процесс замедляет или останавливает деление опухолевых клеток при наличии соответствующих дефектов репарации повреждений ДНК.

Ингибиторы топоизомеразы II типа (этопозид, тенипозид) индуцируют образование свободных радикалов, вызывающих повреждение ДНК и блокаду клеточного цикла в фазах S–G2, подавляют проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК [20].

Также способность ингибировать активность топоизомеразы II типа выявлена у антрациклиновых противоопухолевых препаратов (доксорубин, ида-рубин и эпирубин, даунорубин и карминомин), основным механизмом действия которых является способность к образованию разрывов в молекуле ДНК. Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) алкилируют нити ДНК, подавляя синтез нуклеиновых кислот, что приводит к гибели клеток.

Необходимо отметить, что постановка диагноза CMMRD часто либо затягивается, либо данное состояние не верифицируется вовсе. Основная причина недостаточной осведомленности детских онкологов о CMMRD может быть объяснена диагностическими трудностями, возникающими из-за отсутствия четких клинических особенностей всего опухолевого спектра CMMRD.

CMMRD характеризуется ранней манифестацией ЗНО, у большинства пациентов заболевание возникает в возрасте до 3 лет. Он проявляется как синхронными, так и метакронными злокачественными опухолями разных типов [21].

Одним из эффективных, быстрых и сравнительно недорогих методов лабораторной диагностики MSS/MSI-статуса злокачественной опухоли является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к белкам MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. В связи с тем, что применение ИГХ при исследовании функции системы репарации неспаренных нуклеотидов имеет ряд ограничений, во всех спорных и диагностически сложных случаях рекомендуется проведение генетического исследования.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики синдрома CMMRD является проведение молекулярно-генетического исследования генов системы MMR путем секвенирования панелей онкоассоциированных генов методом NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения).

Использование мультигенных панелей позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими опухолевыми синдромами, которые могут иметь клинические сходства с CMMRD: синдром Ли–Фраумени (*TP53*), нейрофиброматоз 1-го типа (*NF1*), *MUTYH*-ассоциированным полипозом (*MUTYH*) и т. д. [22]. Кроме того, метод NGS имеет высокую производительность, что повышает скорость исследования и увеличивает объем получаемой информации по сравнению с другими методиками [23].

Цель исследования — сообщить о случае CMMRD-ассоциированной диссеминированной эмбриональной РМС с интракраниальным распространением у 3-летнего пациента, которому проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

Клинический случай

Мальчик К., 3 года. Анамнез жизни. От 4-й физиологической беременности (1-я беременность — роды, девочка; 2-я и 3-я беременности — выкидыши на разных сроках), вторых самостоятельных родов на сроке 40 недель. Вес при рождении — 4050 г, рост — 52 см. По шкале Апгар — 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний: острая респираторная вирусная инфекция. Вакцинация согласно национальному календарю прививок. Онкологический анамнез отягощен (рис. 1) — у сестры-пробанда в возрасте 10 лет диагностирована глиобластома (умерла от рецидива в 16 лет); у прабабушки по материнской линии в 60 лет диагностировали рак толстой кишки (умерла от прогрессирования заболевания); у сестры отца выявлена аденокарцинома тела матки в 43 года (получает противоопухолевое лечение); бабушка по отцовской линии умерла от рака неизвестной локализации в 40 лет.

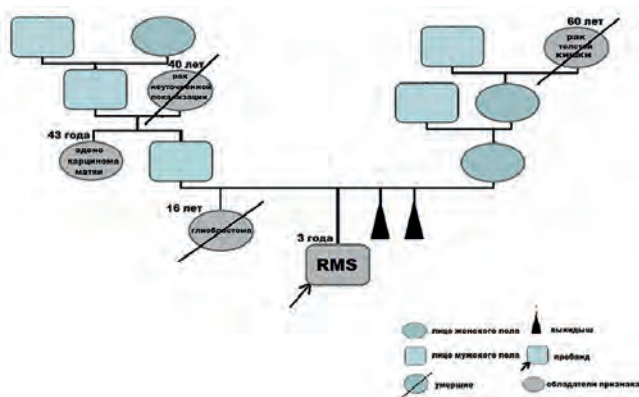


Рис. 1. Семейный анамнез пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) шеи с обеих сторон, легких. Стадия T2bN1M1. IRS IV, очень высокая группа риска. CMMRD-синдром, ассоциированный с геном PMS2

Fig. 1. Family history of patient K., 3 years old, with a diagnosis of embryonic rhabdomyosarcoma (ERMS) of parameningeal localization with intracranial spread, metastases in the lymph nodes of the neck on both sides, in lungs. Stage T2bN1M1. IRS IV, high-risk group. CMMRD syndrome associated with the PMS2 gene

Анамнез заболевания. Родители считают ребенка больным с октября 2019 г., когда впервые заметили увеличение левых шейных ЛУ слева. В ноябре 2019 г. отмечено присоединение болевого синдрома в левом ухе, появление отека левой половины лица. При консультации ЛОР-врача по месту жительства установлен диагноз острого левостороннего среднего отита. На фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии отмечается усиление болевого синдрома в области щеки слева. Пациент был госпитализирован 12.11.2019 в областную детскую больницу по месту жительства в связи с нарастанием болевого синдрома в левой височной области и резко выраженным отеком в области щеки. В условиях стационара выполнена компьютерная томография (КТ) основания черепа, результаты которой были интерпретированы как проявления острого левостороннего среднего отита, мастоидита, гипертрофии аденоидов. В период стационарного лечения пациент получал антибактериальную, противогрибковую и гормональную терапию. С небольшим эффектом на проводимое лечение ребенок был выписан под наблюдение ЛОР-врача по месту жительства. 19.12.2019 возникло ухудшение состояния в виде болевого синдрома в орбите, припухлости в височной области, затруднения носового дыхания, обструкции ротоглотки. В экстренном порядке пациенту была выполнена повторная КТ основания черепа, на которой выявлено объемное новообразование параменингеальной локализации. Пациент направлен в НИИ ДОиГ для обследования и дальнейшего лечения.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Лицо асимметрично за счет объемного новообразования левой височной области. Определяются припухлости в заушной и околоушной областях, при пальпации — умеренно болезненное узловое плотное бугристое новообразование диаметром около 5 см. При фарингоскопии — плотное, бугристое новообразование, смещающее левую боковую стенку и перекрывающее просвет ротоглотки на две трети, гиперсаливация. Также при общем осмотре обращает на себя внимание наличие участка гиперпигментации кожи на передней стенке живота (рис. 2).



Рис. 2. Собственные результаты исследования пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. Участок гиперпигментации на передней стенке живота

Fig. 2. Own results of the study of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. Area of hyperpigmentation on the anterior walls of the abdomen

Проведенные обследования. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием от 30.12.2019 определяется массивное солидное новообразование размерами $\sim 50 \times 54 \times 75$ мм в левой крыло-носовой, подвисочной, крыловидной ямках с распространением в задние клетки решетчатого лабиринта слева, левый верхний носовой ход, левую среднюю черепную ямку, также обнаружены множественные увеличенные ЛУ шеи с обеих сторон всех групп до 26×16 мм, в том числе и околоушных желез (рис. 3).

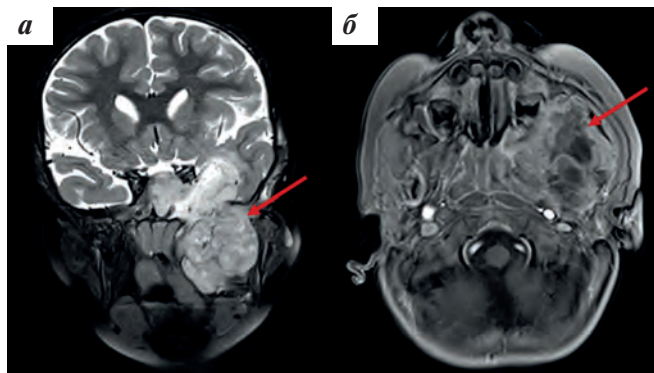


Рис. 3. Собственные результаты МРТ пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром: а — в режиме T2 во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата; б — в режиме T1 в аксиальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата

Fig. 3. Own results of magnetic resonance imaging of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome: a — in T2 mode in frontal projection with suppression of the signal from adipose tissue after administration of a contrast agent; б — in T1 mode in axial projection with suppression of the signal from adipose tissue after administration of a contrast agent

На обзорных сцинтиграммах от 30.12.2019 (рис. 4) определяется неравномерное, диффузно-повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в области костей лицевого скелета, на этом фоне визуализируются очаговоподобные изменения в проекции костей, формирующих левую орбиту, прежде всего в верхней челюсти слева.

По результатам КТ органов грудной клетки (ОГК) от 30.12.2019 определяются множественные очаги в обоих легких размерами от 0,3 до 0,8 см (рис. 5). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости метастатического поражения не выявили.

В целях морфологической верификации 31.12.2019 выполнено оперативное вмешательство в объеме биопсии опухоли. При гистологическом исследовании опухоль была классифицирована как эмбриональная РМС, что в дальнейшем было подтверждено в ходе ИГХ-исследования: клетки опухоли диффузно экспрессировали десмин и миогенин, индекс Ki-67 клеток опухоли составил 30 % (рис. 6).



Рис. 4. Собственные результаты остеосцинтиграфии пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. На планарных сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях определяется неравномерное, диффузно-повышенное накопление РФП в области костей основания черепа слева

Fig. 4. Own results of bone scintigraphy of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. On planar scintigrams in the anterior (a) and posterior (б) projections, uneven, diffusely increased accumulation of the radiopharmaceutical in the region of the bones of the skull base on the left is determined

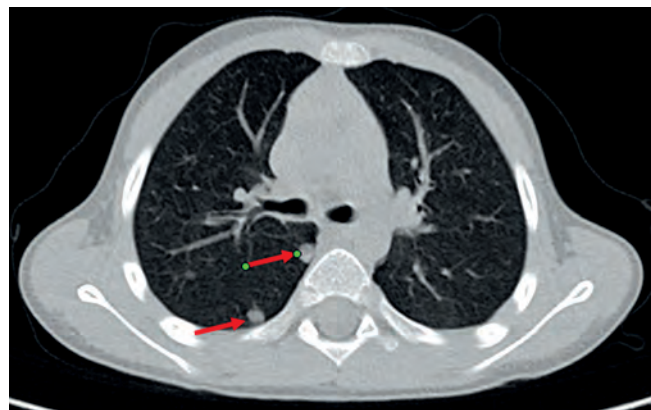


Рис. 5. Собственные результаты КТ пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром

Fig. 5. Own results of computed tomography of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome

Выполнено молекулярно-генетическое исследование — определение MSI, материал для исследования — опухлевая ткань. Выявлен высокий уровень MSI по 2 маркерам — BAT25 и NR27, что свидетельствует о наличии структурно-функциональных нарушений системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК из лимфоцитов периферической крови методом NGS (панель «Наследственные опухолевые синдромы»). Выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 5-м экзоне гена PMS2 (Chr7:6038813, с.631C> T,

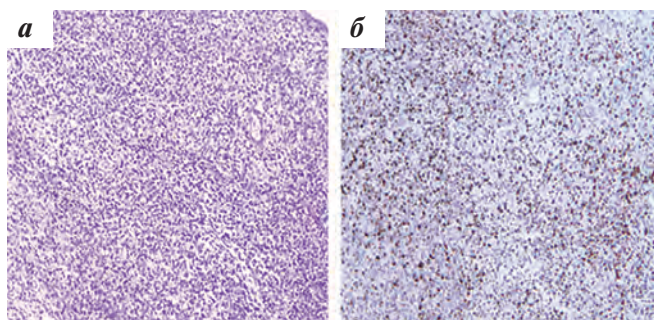


Рис. 6. Результаты морфологического исследования биопсийного материала параменингеальной опухоли: а — новообразование представлено эмбриональной РМС типичного строения (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); б — клетки опухоли диффузно экспрессируют миогенин, $\times 100$

Fig. 6. Results of a morphological study of the biopsy material of a parameningeal tumor: a — the neoplasm is represented by an embryonic rhabdomyosarcoma of a typical structure (Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$); б — tumor cells express myogenin diffusely, $\times 100$

rs760228510) в гомозиготном состоянии, приводящий к образованию стоп-кодона в 211-м положении (p.Arg211Ter, NM_000535.7). Наличие патогенных мутаций в гене PMS2 в гомозиготном состоянии ассоциировано с развитием одной из форм CMMRD-синдрома — MMR cancer syndrome 4 (OMIM #619101). Наличие мутации подтверждено путем секвенирования по Сэнгеру (рис. 7). Исследование, проведенное матери пациента, выявило гетерозиготное носительство мутации c.631C>T, p.Arg211Ter в гене PMS2. Другие родственники не обследованы

На основании комплексного обследования выставлен основной клинический диагноз: PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастазы в ЛУ шеи с обеих сторон, легких. Стадия T2bN1M1. IRS IV, очень высокая группа риска.

Пациент был обсужден на расширенном консилиуме детских онкологов, по жизненным показаниям на первом этапе решено начать лекарственное лечение. В период с 31.12.2019 по 06.08.2020 ребенок получил полную программную терапию по протоколу CWS 2009 (группа с инициальным метастазированием) с достижением ремиссии. По данному протоколу проводится 9 курсов ХТ по схеме CEVAIE (I3VA (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса, дактиномицин 1,5 мг/м² в 1-й день курса) — 1, 4 и 7-й курсы; I3VE (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса, этопозид 150 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса) — 3, 6 и 9-й курсы и CEV (карбоплатин 500 мг/м² в 1-й день курса, эпирубицин 150 мг/м² в 1-й день курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса) — 2, 5 и 8-й курсы протокола). С 09.04.2020 по 22.05.2020 проведена ЛТ на область распространения первичной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) = 50,4 Гр и метастатических измененных ЛУ шеи в СОД = 41,4 Гр, в период с 25.05.2020 по 01.06.2020 — ЛТ на легкие в СОД = 12,0 Гр.

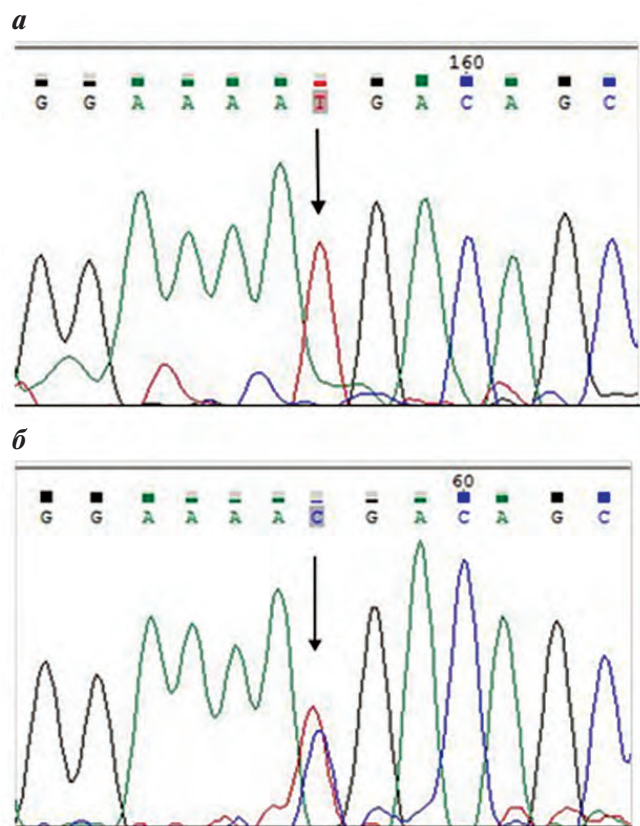


Рис. 7. Результаты секвенирования в семье, мутация отмечена стрелкой: а — пробанд (мутация c.631C>T PMS2 в гомозиготном состоянии); б — мать пробанда (мутация в гетерозиготном состоянии)

Fig. 7. Family sequencing results, mutation marked with an arrow: а — proband (mutation c.631C>T PMS2 in the homozygous state); б — mother of the proband (mutation in the heterozygous state)

Учитывая результаты проведенного комплексного обследования, отсутствие признаков активной опухолевой ткани, а также объем проведенного лечения, пациент был оставлен под тщательное динамическое наблюдение врача-детского онколога НИИ ДОиГ.

В период с 03.09.2020 по 10.12.2020 пациент получал поддерживающую ХТ препаратами винорелбин в дозе 25 мг/м² внутривенно струйно, циклофосфан перорально в дозе 25 мг/м² ежедневно непрерывно.

С декабря 2020 г. пациента периодически стал беспокоить болевой синдром в ногах. Предположен рецидив заболевания и в условиях НИИ ДОиГ было проведено комплексное обследование. По данным МРТ всего тела с внутривенным контрастированием от 30.12.2020 в средней черепной ямке слева определяется узловое новообразование, интенсивно накапливающее контрастный препарат, размерами $\sim 2,5 \times 1,7$ см, также отмечается неравномерное интенсивное накопление контрастного препарата губчатым веществом правой боковой массы крестца (S2), на DWI (b-value = 800) — ограничение диффузии в вышеуказанной зоне (рис. 8). Для оценки распространенности патологического процесса также выполнено цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости — метастатического поражения не выявлено.

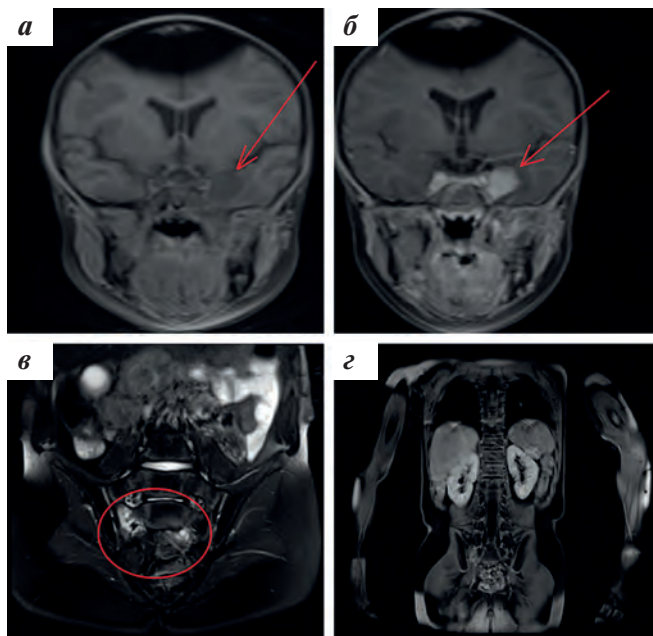


Рис. 8. Собственные результаты МРТ пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром: а – в режиме T1 FS до введения контрастного препарата; б – в режиме T1 FS во фронтальной проекции после введения контрастного препарата. Формирование интракраниального компонента остаточной опухоли в среднюю черепную ямку слева, компрессирующего левую височную долю; в – в режиме T2 FS во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани; г – в режиме T1 FS после введения контрастного препарата во фронтальной проекции. Отмечается появление измененного МР-сигнала от губчатого вещества правой боковой массы крестца

Fig. 8. Own results of MRI of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome: а – in T1 FS mode before the introduction of a contrast agent; б – in the T1 FS mode in the frontal projection after the injection of a contrast agent. Formation of the intracranial component of the residual tumor in the middle cranial fossa on the left, compressing the left temporal lobe; в – in the T2 FS mode in the frontal projection with signal suppression from adipose tissue; г – in the T1 FS mode after the injection of a contrast agent in the frontal projection. The appearance of an altered MR-signal from the spongy substance of the right lateral mass of the sacrum is noted

По результатам КТ ОГК – данных за рецидив нет (рис. 9).

Для уточнения распространения рецидива заболевания проведено скинтиграфическое исследование костей (рис. 10).

На консилиуме детских онкологов было решено предпринять попытку противорецидивного лечения. Ребенку проведено 4 курса системной ХТ в альтернирующем режиме препаратами цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день, доксорубин в дозе 20 мг/м² в дни 2–3 и топомекан в дозе 2 мг/м² в дни 1–3 и 4 курса интратекальной ХТ препаратами метотрексат в дозе 8 мг и преднизолон в дозе 10 мг в 1-й день каждого курса.

По данным контрольной МРТ всего тела было отмечено уменьшение интенсивности МР-сигнала от губчатого вещества правой боковой массы крестца S2, но незначительное увеличение размеров основного объемного новообразования до 4,8 × 4,0 × 4,9 см (интракраниальный компонент – 2,9 × 2,2 × 2,7 см) в левых крылонебной, крыловидной и подвисочной ямках.



Рис. 9. Собственные результаты КТ ОГК пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. На фоне постлучевого фиброза очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены. Данных за прогрессирующие по легочной ткани нет

Fig. 9. Own results of chest CT scan of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. Against the background of post-radiation fibrosis, focal and infiltrative changes in the lungs were not detected. There are no data for lung tissue progression

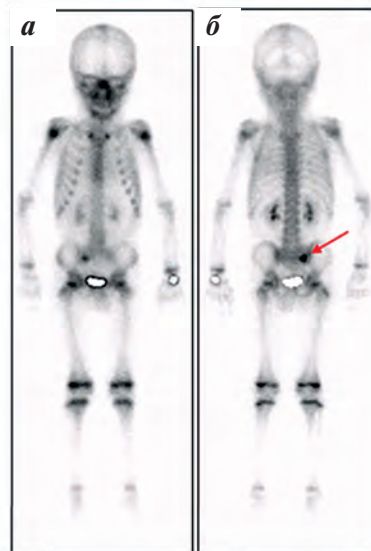


Рис. 10. Собственные результаты остеосцинтиграфии пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. На планарных остеосцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях определяется очаг повышенного накопления РФП в правой боковой массе крестца. Изменения наблюдаются впервые

Fig. 10. Own results of bone scintigraphy of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. On planar osteoscintigrams in the anterior (а) and posterior (б) projections, a focus of increased accumulation of radiopharmaceuticals in the right lateral mass of the sacrum is determined. Changes are defined for the first time

На этапе консолидации планировалось проведение стереотаксической ЛТ с учетом близкого расположения критических органов, на 2-м этапе – выполнение дистанционной ЛТ в классическом режиме фракционирования на область метастатического очага в костях таза.

При проведении МРТ-топометрической подготовки перед стереотаксической ЛТ (05.04.2021) отмечается выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров интракраниального компонента опухоли в левой височной доле (с $2,9 \times 2,2 \times 2,7$ см до $5,6 \times 5,0 \times 5,3$ см), смещения центральных структур вправо на 0,8 см, а также изменения структуры и усиления накопления РФП опухолью в левых крылонебной и крыловидной ямках. Проведены дополнительные методы исследования – сцинтиграфия головного мозга, костей скелета с туморотропным РФП технетрилом (рис. 11).

Проведен консилиум детских онкологов. В связи с прогрессированием заболевания, нарастанием резистентности опухоли и полным использованием куративных возможностей было принято решение – дальнейшее

проведение специального противоопухолевого лечения не показано.

Прогноз у данного ребенка крайне неблагоприятный. На момент написания статьи ребенок скончался, период дожития составил 3 нед. На момент смерти возраст ребенка – 4 года.

Обсуждение

Клиническое наблюдение, описанное в нашей статье, представляет интерес ввиду редкости данного синдрома, а также подчеркивает агрессивное течение заболевания и необходимость в определении эффективной стратегии лечения пациентов.

Описанный в статье вариант нуклеотидной последовательности в 5-м экзоне гена *PMS2* (Chr7:6038813, c.631C>T, rs760228510) в гомозиготном состоянии

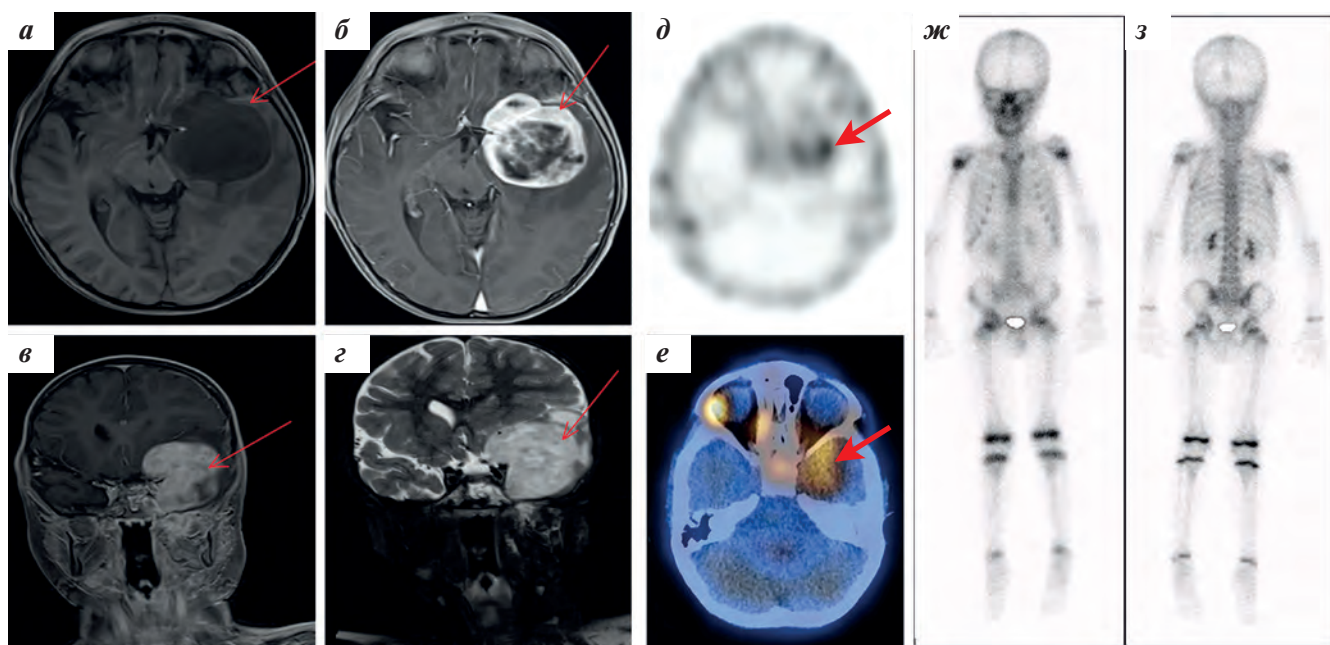


Рис. 11. Собственные результаты обследования пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. *PMS2*-ассоциированный CMMRD-синдром: а – МРТ в режиме T1 FS в аксиальной проекции до введения РФП; б – МРТ в режиме T1 FS в аксиальной проекции после введения РФП; в – МРТ в режиме T1 FS во фронтальной проекции после введения РФП; г – МРТ в режиме T2 FS во фронтальной проекции. Отмечаются увеличение размеров интракраниального компонента опухоли средней черепной ямки слева (стрелки); д – аксиальная томосцинтиграмма с ^{99m}Tc -пертехнетатом, выполненная для оценки состояния оболочек головного мозга. Определяется очаговая гипераккумуляция РФП в проекции интракраниального компонента опухоли средней черепной ямки слева – локальное нарушение гематоэнцефалического барьера; е – аксиальная томосцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом – сцинтиграфия мягких тканей, выполненная для оценки распространенности патологического процесса и метаболической активности. В интракраниальном компоненте объемного образования средней черепной ямки определяется повышенное патологическое накопление туморотропного РФП – до $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,1$. На КТ-срезах определяется литическая деструкция левых отделов тела и левого большого крыла клиновидной кости, левой ветви нижней челюсти, задней стенки левой верхнечелюстной пазухи. Накопление индикатора в этих областях носит фоновый характер; ж, з – планарные остеосцинтиграммы. Определяется неравномерное повышение накопления РФП в области костей основания черепа слева. По сравнению с предыдущим исследованием в области крестца распределение РФП нормализовалось

Fig. 11. Own results of the examination of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. *PMS2*-associated CMMRD-syndrome: а – MRI in the T1 FS mode in the axial projection before the introduction of a contrast agent; б – MRI in the T1 FS mode in the axial projection after the injection of a contrast agent; в – MRI in the T1 FS mode in the frontal projection after the injection of a contrast agent; г – MRI in T2 FS mode in frontal projection. There is an increase in the size of the intracranial component of the tumor with damage to the substance of the brain, displacement of the central structures of the brain (arrows); д – axial tomoscintigram with ^{99m}Tc -pertechnetate, performed to assess the state of the meninges. Focal hyperaccumulation of the radiopharmaceutical is determined in the projection of the intracranial component of the tumor of the middle cranial fossa on the left – a local violation of the blood-brain barrier; е – axial tomoscintigram with ^{99m}Tc -technetate – soft tissue scintigraphy, performed to assess the prevalence of the pathological process and metabolic activity. In the intracranial component of the mass formation of the middle cranial fossa, an increased pathological accumulation of tumorotropic radiopharmaceuticals is determined – up to $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.1$. On CT sections, lytic destruction of the left parts of the body and the left large wing of the sphenoid bone, the left branch of the lower jaw, and the posterior wall of the left maxillary sinus are determined. The accumulation of the indicator in these areas is of a background nature; ж, з – are planar osteoscintigrams. An uneven increase in the accumulation of radiopharmaceuticals in the region of the bones of the base of the skull on the left is determined. Compared with the previous study in the sacrum, the distribution of the radiopharmaceutical went normalized

приводит к образованию стоп-кодона в 211-м положении (p.Arg211Ter, NM_000535.7). Частота встречаемости данной патогенной мутации — 0,00001. Наличие патогенных мутаций в гене *PMS2* в гомозиготном состоянии ассоциировано с развитием синдрома CMMRD (OMIM#). Исследование проводили путем секвенирования панели, включающий 131 ген, ассоциированный с развитием рака, методом NGS (NextSeq, Illumina).

Основные проявления CMMRD-синдрома — развитие множественных доброкачественных и злокачественных опухолей центральной нервной системы (эпендимомы, глиобластомы, олигодендроглиомы, нейробластомы, астроцитомы, медуллобластомы) и толстой кишки, лейкоза, лимфомы, РМС и рака молочной железы.

Анализируя данные литературы, мы обнаружили, что случай развития эмбриональной опухоли является не единственным. Коллеги из медицинского университета Инсбрука (Австрия) опубликовали 2 подобных случая РМС у пациентов с мутацией в гене *PMS2* [24].

Заключение

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что пусковым механизмом образования и развития ЗНО являются генетические нарушения в геноме человека. Поэтому в связи с развитием молекулярно-генетических исследований в детской онкологии появилась возможность отслеживать и выявлять ранние формы наследственных онкологических заболеваний.

Кроме того, анализ течения CMMRD-ассоциированной эмбриональной РМС предоставляет возможность для оценки течения спорадических форм заболевания. Для всестороннего изучения эмбриональных опухолей необходимо продолжить изучение патогенетических механизмов развития РМС с применением молекулярно-генетического анализа генома в целях поиска мишени для таргетной терапии данной когорты пациентов.

Использование молекулярно-генетической диагностики в детской онкологии занимает особое место, так как появилась возможность выбирать опти-

мальные схемы лечения пациентов в зависимости от молекулярного строения опухоли, применяя персонализированный подход, а также выявлять наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям для их своевременного предупреждения.

На сегодняшний день медико-генетическое консультирование пациентов детского возраста с эмбриональной РМС не является рутинной практикой. Для повышения выявляемости ее наследственных форм необходимо тщательное изучение семейного анамнеза на предмет наличия случаев онкологических заболеваний у ближайших родственников, исследование уровня MSI в опухолевой ткани и при наличии показаний — исследование ДНК периферической крови на наличие герминальных мутаций в генах онкологической предрасположенности. При выявлении патогенных герминальных мутаций крайне важно проводить генетические исследования ближайшим родственникам, так как гетерозиготное носительство мутаций в генах системы MMR может приводить к развитию опухолевых заболеваний в более позднем возрасте. Такой подход позволяет формировать группы риска и, как следствие, способствует раннему выявлению ЗНО и выбору адекватной тактики лечения. Оптимальным методом молекулярной диагностики и дифференциальной диагностики синдрома CMMRD является секвенирование панелей онкоассоциированных генов с помощью NGS.

Прогноз при наличии у больного CMMRD-синдрома крайне неблагоприятный. В настоящее время отсутствуют единые протоколы лечения подобных пациентов. Нарушения в механизмах системы репарации играют важную роль в канцерогенезе, в то же время данный факт открывает перспективы для поиска и создания новых терапевтических препаратов, нацеленных на воздействие на систему репарации повреждений ДНК.

CMMRD-ассоциированная эмбриональная РМС редко встречается в клинической практике врача-детского онколога. Отсутствие специфичности симптомов и признаков приводит к поздней диагностике, что отрицательно влияет на лечение и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071–8. doi: 10.1038/nature08467.
- Khanna K.K., Jackson S.P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet*. 2001;27(3):247–54. doi: 10.1038/85798.
- Hsieh P. Molecular mechanisms of DNA mismatch repair. *Mutat Res*. 2001;486(2):71–87. doi: 10.1016/s0921-8777(01)00088-x.
- Pardo B., Gómez-González B., Aguilera A. DNA repair in mammalian cells: DNA double-strand break repair: how to fix a broken relationship. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(6):1039–56. doi: 10.1007/s00018-009-8740-3.
- D'Andrea A.D. DNA Repair Pathways and Human Cancer. *The Molecular Basis of Cancer: 4th Edition*, 2014. Pp. 47–66.e2. doi: 10.1016/B978-1-4557-4066-6.00004-4.
- Haase R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016;22(11):1342–50. doi: 10.1038/nm.4191.
- Chang S.C., Lan Y.T., Lin P.C., Yang S.H., Lin C.H., Liang W.Y., Chen W.S., Jiang J.K., Lin J.K. Patterns of germline and somatic mutations in 16 genes associated with mismatch repair function or containing tandem repeat sequences. *Cancer Med*. 2020;9(2):476–86. doi: 10.1002/cam4.2702.
- Tamura K., Kaneda M., Futagawa M., Takeshita M., Kim S., Nakama M., Kawashita N., Tatsumi-Miyajima J. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(9):999–1011. doi: 10.1007/s10147-019-01494-y.
- Boland P.M., Yurgelun M.B., Boland C.R. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217–31. doi: 10.3322/caac.21448.
- Adam R., Spier I., Zhao B., Kloth M., Marquez J., Hinrichsen I., Kirfel J., Tafazzoli A., Horpaopon S., Uhlhaas S., Stienen D., Friedrichs N., Altmüller J., Laner A., Holzapfel S., Peters S., Kayser K., Thiele H., Holinski-Feder E., Marra G., Kristiansen G., Nöthen M.M., Büttner R., Möslin G., Betz R.C., Brieger A., Lifton R.P., Aretz S. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet*. 2016;99(2):337–51. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.015.
- Lynch H.T., Lynch P.M., Pester J., Fusaro R.M. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med*. 1981;141(5):607–11. PMID: 7224741.
- Barana D., van der Klift H., Wijnen J., Longa E.D., Radice P., Cetto G.L., Fodde R., Oliani C. Spectrum of genetic alterations in Muir–Torre syndrome is the same as in HNPCC. *Am J Med Genet A*. 2004;125A(3):318–9. doi: 10.1002/ajmg.a.20523.
- Bakry D., Aronson M., Durno C., Rimawi H., Farah R., Alharbi Q.K., Alharbi M., Shamvil A., Ben-Shachar S., Mistry M., Constantini S., Dvir R., Qaddoumi I., Gallinger S., Lerner-Ellis J., Pollett A., Stephens D., Kelies S., Chao E., Malkin D., Bouffet E., Hawkins C., Tabori U. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014;50(5):987–96. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.005.
- Suerink M., Wimmer K., Brugieres L., Colas C., Gallon R., Ripberger T., Benusiglio P.R., Bleiker E.M.A., Ghorbanoghli Z., Goldberg Y., Hardwick J.C.H., Kloor M., le Mentec M., Muleris M., Pineda M., Ruiz-Ponte C., Vasen H.F.A. Report of the fifth meeting of the European Consortium “Care for CMMRD” (C4CMMRD), Leiden, The Netherlands, July 6th 2019. *Fam Cancer*. 2021;20(1):67–73. doi: 10.1007/s10689-020-00194-1.
- Tabori U., Hansford J.R., Achatz M.I., Kratz C.P., Plon S.E., Frebourg T., Brugières L. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e32–e37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0574.
- Martin-Giacalone B.A., Weinstein P.A., Plon S.E., Lupo P.J. Pediatric Rhabdomyosarcoma: Epidemiology and Genetic Susceptibility. *J Clin Med*. 2021;10(9):2028. doi: 10.3390/jcm10092028.
- Silva F.C., Valentin M.D., Ferreira F.O., Carraro D.M., Rossi B.M. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(1):46–51. doi: 10.1590/s1516-31802009000100010.
- Wimmer K., Kratz C.P., Vasen H.F., Caron O., Colas C., Entz-Werle N., Gerdes A.M., Goldberg Y., Ilencikova D., Muleris M., Duval A., Lavoine N., Ruiz-Ponte C., Slavc I., Burkhardt B., Brugieres L.; EU-Consortium Cafe for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium “cafe for CMMRD” (C4CMMRD). *J Med Genet*. 2014;51(6):355–65. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.
- Bailly C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs. *Curr Med Chem*. 2000;7(1):39–58. doi: 10.2174/0929867003375489.
- Nitiss J.L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5):338–50. doi: 10.1038/nrc2607.
- Aronson M., Colas C., Shuen A., Hampel H., Foulkes W.D., Baris Feldman H., Goldberg Y., Muleris M., Wolfe Schneider K., McGee R.B., Jaspersion K., Rangaswami A., Brugieres L., Tabori U. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group. *J Med Genet*. 2022;59(4):318–27. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107627.
- Cronin M., Ross J.S. Comprehensive next-generation cancer genome sequencing in the era of targeted therapy and personalized oncology. *Biomark Med*. 2011;5(3):293–305. doi: 10.2217/bmm.11.37.
- Rizzo J.M., Buck M.J. Key principles and clinical applications of “next-generation” DNA sequencing. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(7):887–900. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0432.
- Kratz C.P., Holter S., Etzler J., Lauten M., Pollett A., Niemeyer C.M., Gallinger S., Wimmer K. Rhabdomyosarcoma in patients with constitutional mismatch-repair-deficiency syndrome. *J Med Genet*. 2009;46(6):418–20. doi: 10.1136/jmg.2008.064212.

Статья поступила в редакцию: 13.06.2023. Принята в печать: 22.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 13.06.2023. Accepted for publication: 22.09.2023.