

## ВВЕДЕНИЕ

Параганглиомы и феохромоцитомы (ПГ/ФХ) являются редкими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хроммаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, ганглиев симпатической или парасимпатической нервной системы. Особенностью патофизиологии ПГ/ФХ является гиперпродукция катехоламинов, которая лежит в основе клинической картины и диагностики заболевания методом определения фракционированных метанефринов/ норметанефринов в моче или в плазме крови. Показано, что в основе развития 70-80% случаев ПГ/ФХ лежат синдромы наследственной предрасположенности к опухолям, ассоциированные с мутациями генов *SDHx*, *VHL*, *RET*, *NF1*. Хирургическое лечение является золотым стандартом терапии ПГ/ФХ.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ** изучить клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с ПГ/ФХ, получавших лечение или консультативную помощь на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов составила 10,2 года (разброс 4,5-17,2). Из 14 пациентов у 10 (71,4%) диагностирована ПГ, в 4 (28,6%) – ФХ (рисунок 1). У 7 (50%) пациентов в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия. ПГ в 50% (5/10) случаев локализовалась в забрюшинном пространстве, в 30% (3/10) случаев в области шеи, в 20% (2/10) - мочевого пузыря (рисунок 2).

Патогенный вариант в генах, ассоциированных с развитием ПГ/ФХ был обнаружен у 12/14 (86 %) пациентов: *SDHB* - 9/12 (75%), *SDHD* - 2/12 (16,7%), *VHL* - 1/12 (8,3%) (рисунок 3,4). В 1 случае выявлен герминальный вариант в гене *KIF1B*, у 1 пациента патогенные герминальные варианты не идентифицированы (рисунок 3). У 3/12 (25%) пациентов отмечены доказанные случаи развития ПГ/ФХ в семье, у 2/12 (16,7%) отмечено носительство патогенных герминальных вариантов у родителей без развития ПГ/ФХ. В 3/5 случаях отмечалась мутация в гене *SDHB*, в 1/5 - в гене *VHL*, в 1/5 случае – в гене *SDHD*. На момент постановки диагноза у 2/14 (14%) пациентов выявлены синхронные опухоли (ПГ, n=1, ФХ, n=1): билатеральное поражение надпочечников ФХ при синдроме фон Гиппеля-Линдау (мутация в гене *VHL*) и синхронные параганглиомы шеи на фоне герминальной мутации в гене *SDHD*. Хирургическое лечение в объеме R0/R1 резекции проведено во всех случаях. Морфологическая система оценки злокачественности по шкале GAPP использовалась у 10/14 пациентов: в 8/10 случаях имели место умеренно-дифференцированные опухоли (3-6 баллов), в 2/10 – высокодифференцированные опухоли (0-2 балла). У 5/14 (35,7%) пациентов отмечено развитие неблагоприятных событий: локальный/локорегionalный рецидив (n=3), метастатический рецидив (n=1), комбинированный рецидив (n=1). В 4/5 (80%) случаях новые события отмечались у пациентов с мутацией в гене *SDHB*, включая метастатический и комбинированный рецидив, в 1/5 (20%) случае с мутацией в гене *VHL*, в то время когда пациенты, не имеющие патогенных вариантов в генах, ассоциированных с развитием ПГ/ФХ, неблагоприятные события не развивали.

Медиана времени до события – 18,4 мес (разброс 3,7-29,9). С учетом агрессивного течения заболевания 2/14 пациента получали системную терапию темозоломидом, 1 больному проведена 131I-МИБГ-терапия в связи с наличием МИБГ-позитивных очагов в костях скелета. 2-летняя общая выживаемость в данной когорте составила 100%, 2-летняя бессобытийная выживаемость  $58 \pm 17\%$ , медиана длительности наблюдения 12,9 мес (разброс 0,5-93,4).

## ВЫВОДЫ

ПГ/ФХ – редкие новообразования детского возраста, требующие обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухолям. Патогенные герминальные варианты в генах *SDHx* являются наиболее частыми молекулярно-генетическими событиями при ПГ/ФХ у детей и подростков. Радикальная операция является терапией выбора. Требуется длительное наблюдение за пациентами, с учетом риска развития неблагоприятных событий, включая формирование метакронных опухолей.

## ПАРАГАНГЛИОМЫ И ФЕОХРОМОЦИТОМЫ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА

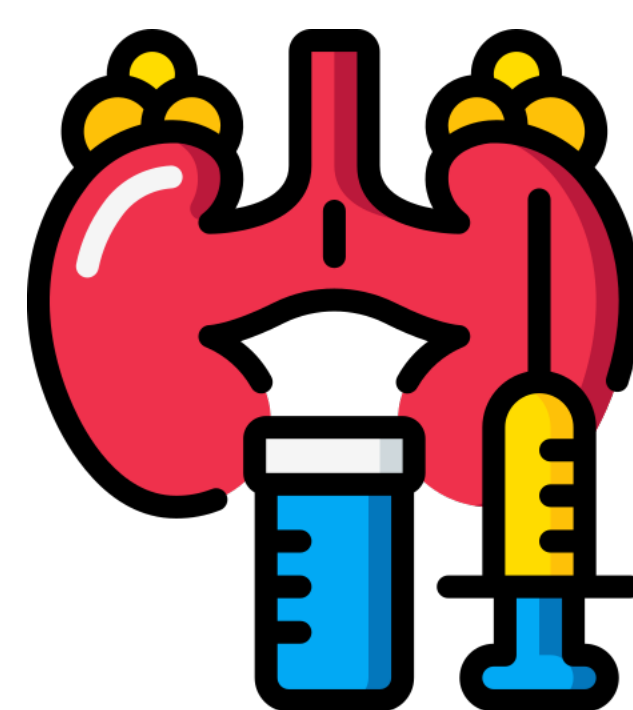


Рисунок 1. Доля (%) ПГ/ФХ у детей



Рисунок 2. Распределение (%) ПГ в зависимости от локализации

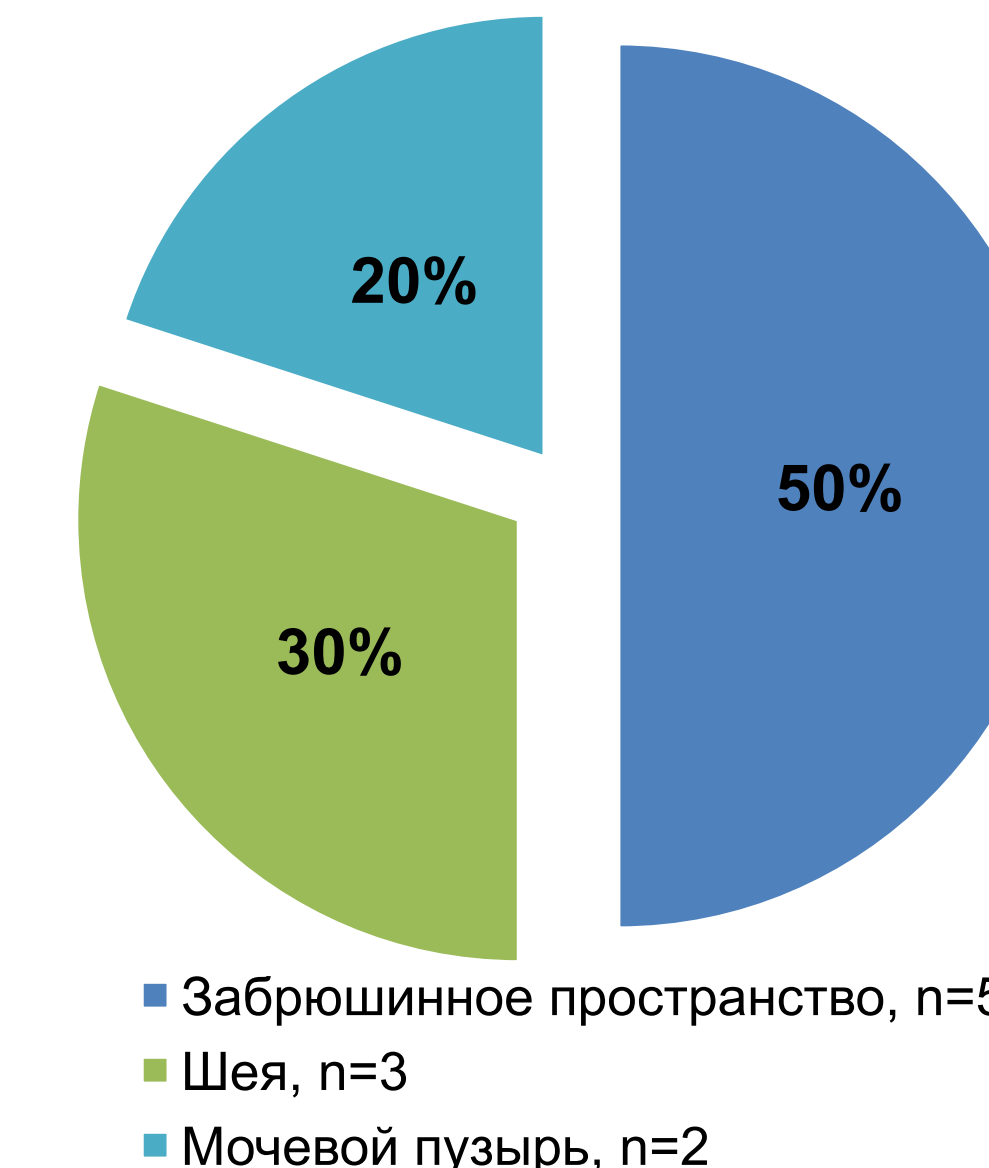


Рисунок 3. Структура (%) патогенных вариантов в генах, ассоциированных с развитием ПГ/ФХ

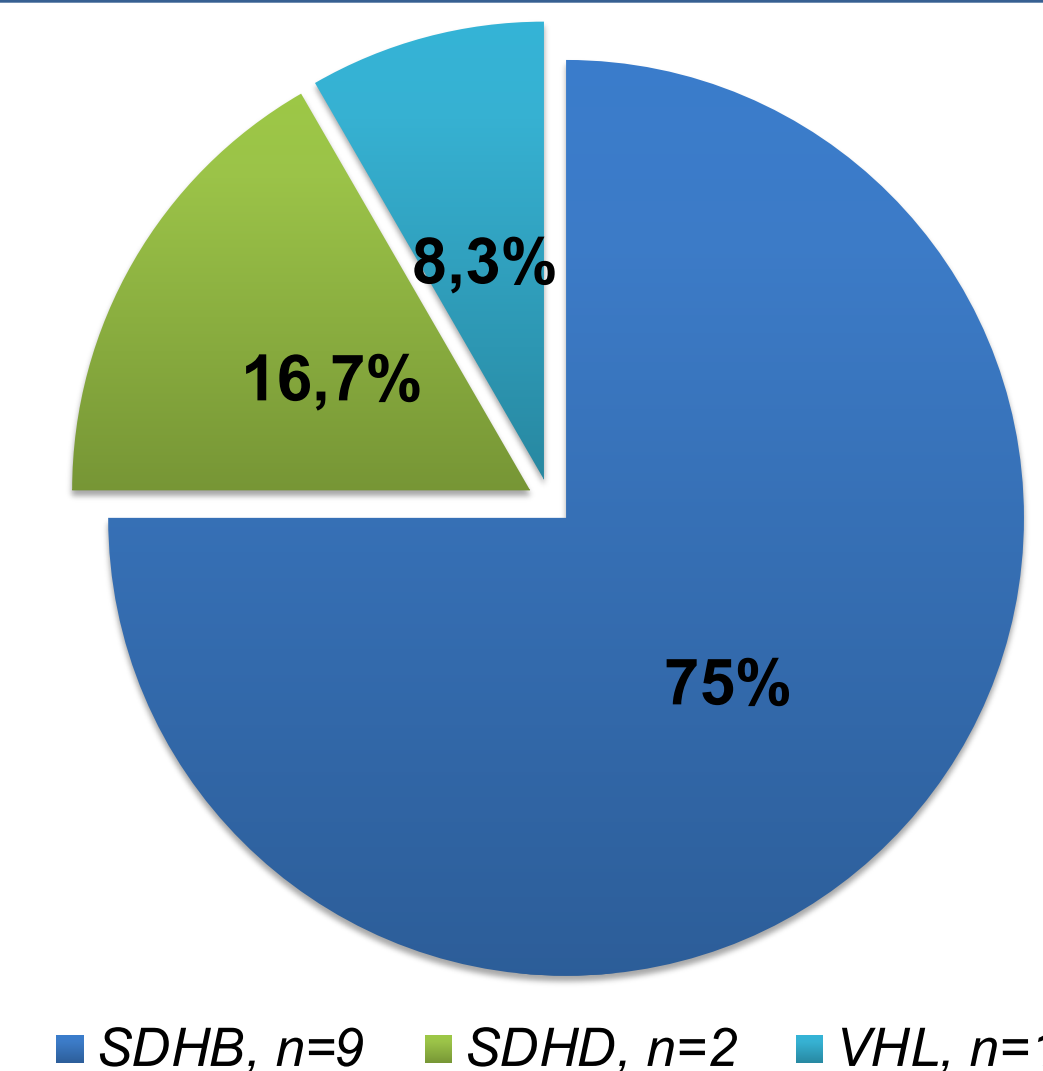


Рисунок 4. Частота (%) встречаемости патогенных вариантов в генах, ассоциированных с развитием ПГ/ФХ



Рисунок 4. 2-летняя общая выживаемость (ОВ) (n=14): 100%  
2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) (n=14):  $58 \pm 17\%$

