

*Т. Р. Измайлов¹, Г. П. Снигирева¹, Л. В. Шишкина², В. А. Солодкий¹, Г. А. Панышин¹,
А. В. Голанов², В. М. Сотников¹*

Генетические нарушения при первичных глиобластомах головного мозга

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», Москва

Глиобластомы характеризуются множеством генетических и эпигенетических нарушений, идентификация которых позволяет постоянно расширять список генов, непосредственно участвующих в канцерогенезе, увеличивая, таким образом, возможности молекулярной диагностики, мониторинга и прогнозирования заболевания. Молекулярно-генетическое исследование пациентов с глиобластомами позволило выявить изменения, характерные для данного заболевания, и определить их прогностическое значение. В перспективе молекулярно-биологические маркеры, наряду с клиническими и терапевтическими факторами, могут исполнять роль самостоятельных независимых факторов прогноза у пациентов со злокачественными образованиями головного мозга.

Ключевые слова: глиобластома, молекулярно-генетические маркеры, прогностические факторы мутаций в генах IDH1/2, EGFR, метилирование генов MGMT, PRDX1

Глиальные опухоли составляют большую часть первичных опухолей центральной нервной системы у взрослых и включают целый спектр опухолей, различных по уровню клеточной дифференциации и злокачественности [8,19]. При этом глиобластома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых (60% от всех первичных опухолей) [7,9].

Несмотря на различный спектр генетических изменений, все злокачественные глиальные опухоли характеризуются выраженной способностью к инвазии в ткани головного мозга, отсутствием четких границ распространения опухоли и способностью к продолженному росту после хирургического удаления [13,15].

При лечении злокачественных опухолей головного мозга наибольшее прогностическое значение имеет объем выполненного хирургического вмешательства [5]. К другим прогностическим факторам относятся морфологическая характеристика опухоли, ее локализация, возраст и функциональное состояние больного до операции, а так же наличие сопутствую-

щей патологии на стадии компенсации [3,4,11,14,20].

Опухоли нервной системы, как и другие новообразования человека, развиваются в результате нарушения регуляции клеточного деления при возникновении мутаций в протоонкогенах и генах-супрессорах. В сложный и многоступенчатый процесс неопластической трансформации вовлечено огромное разнообразие генов, ответственных не только за контроль клеточной пролиферации, но и межклеточного взаимодействия, ангиогенеза, апоптоза, репарации ДНК и т. д. [13,22].

Генетические изменения, которые выявляют в опухолях нервной системы, как правило, не являются строго специфическими и встречаются при других локализациях. Поэтому до сих пор не ясно, какова же их роль в малигнизации клеток нервной системы. Глиальные клетки, вероятно, более восприимчивы к злокачественной трансформации, чем другие типы клеток нервной системы, поскольку это единственный тип клеток взрослого мозга, способный к делению. Получены убедительные данные о том, что новые нейроны образуются в течение всей жизни из клеток-предшественников, расположенных в определенных зонах ЦНС – в нишах стволовых клеток (субвентрикулярной зоне, гиппокампе, зубчатых извилинах, подкорковом белом веществе головного мозга). Обладая способностью к самообновлению, такие клетки способны к пролиферации и дифференцировке, давая начало множественным клеточным линиям [27].

Наиболее часто встречающиеся первичные внутримозговые глиальные опухоли головного мозга представлены астроцитарными глиомами высокой степени злокачественности, а именно, глиобластомой и анапластической астроцитомой. Агрессивное течение данного заболевания, а также устойчивость к различным методам лечения, по-видимому, связаны с большим количеством генетических нарушений, которые проявляются в виде утраты или приобретения генетического материала и приводят к неконтролируемой клеточной пролиферации, опухолевой инвазии, дисрегуляции процессов апоптоза и ангиогенеза. Глиобластомы, по сравнению с дру-

гими опухолями центральной системы, лучше всего изучены генетически и имеют множество цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров [13].

Однако, несмотря на обилие генетических нарушений, всего несколько сигнальных путей отвечают за инициацию онкогенеза, инвазию и выживание опухолевых клеток. Прежде всего, это сигнальные пути, связанные с рецепторами факторов роста (эпидермального, сосудистого, тромбоцитарного, фибробластов, стволовых клеток, гепатоцитов), которые чаще всего вовлечены в опухолевую прогрессию глиобластом [1]. Многие из перечисленных рецепторов факторов роста избыточно синтезируются в клетках глиомы вследствие гиперэкспрессии ключевых генов. Так, например, протоонкоген EGFR кодирует рецептор эпидермального фактора роста, который участвует в регуляции важнейших процессов – выживаемости клеток и их пролиферации. В ряде злокачественных опухолей, в том числе и при глиобластомах, часто выявляются активирующие соматические мутации в этом гене (точечные замены, делеции, амплификация). Показано, что от 30% до 40% первичных глиобластом, образующихся *de novo*, характеризуются амплификацией гена EGFR [13]. Экспрессия гена EGFR часто коррелирует с прогрессированием опухоли, агрессивным течением заболевания и плохим прогнозом. Одна из наиболее изученных и часто встречающихся мутаций в этом гене – делеция EGFRvIII. Прогностическая значимость мутантного гена EGFR при злокачественных глиомах пока до конца не изучена, хотя и имеются данные об использовании его в качестве маркера неинвазивного мониторинга опухолевого роста. Связывание факторов роста со специфическими мембранными рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью, приводит к активации различных сигнальных путей. Сигнальные пути PI3K-AKT/PKB, RAS-MAPK, PLK-γ-PKC отвечают за важнейшие биологические процессы — регуляцию апоптоза, клеточную пролиферацию, миграцию и метаболизм клеток. При этом причиной онкогенеза может стать любой фактор, участвующий в передаче активирующих или супрессорных сигналов. Так, например, мощная активация сигнального пути PI3K-AKT/PKB, приводящая к неконтролируемой пролиферации и «бессмертию» клетки, может происходить за счет утраты гена PTEN, которая наблюдается у 5-40% больных глиобластомой [2,23]. Следует отметить, что активация сигнального пути PI3K-AKT/PKB при глиомах встречается значительно чаще, чем при других солидных опухолях. Для большинства

глиобластом характерны нарушения также и в TP53-сигнальном пути. Центральным событием злокачественной трансформации у молодых пациентов считается мутация гена TP53, которая выявляется с большей частотой в гигантских клетках глиобластомы. Мутации в гене TP53 встречаются у 30% больных с первичной глиобластомой и более чем у 65% больных с вторичной глиобластомой [1].

Список выявляемых генетических нарушений при глиобластомах стремительно растет. Последние данные масштабного мультицентрового исследования с применением методов секвенирования показали, что при глиобластомах соматические мутации могут затрагивать одновременно несколько генов [18]. Эти исследования подтвердили известные факты наличия повреждений в генах EGFR, PTEN, RB1 и PIK3CA и продемонстрировали более высокую частоту мутаций в генах TP53, NF1, ERBB2 и PIK3R1 [26]. Также были выявлены новые гены-кандидаты, в том числе IDH1, H3F3A, PRDX1, участвующие в онкогенезе [19]. Ген IDH кодирует изоцитрат дегидрогеназу, которая катализирует превращение изолимонной кислоты в α-кетоглутарат в цикле лимонной кислоты. При возникновении мутации в гене IDH этот процесс нарушается, а α-кетоглутарат превращается в 2-гидроксиглутарат, участвующий в онкогенезе. Ген IDH один из наиболее распространенных молекулярно-генетических маркеров, имеющих прогностическое значение при диффузных глиомах 2 и 3 степени, а также при вторичных глиобластомах. Точковые мутации, возникающие в гене IDH при глиобластомах, являются благоприятным фактором как для безрецидивной, так и для общей выживаемости.

Ген H3F3A кодирует семейство гистонов, участвующих в структурной организации хроматина. Генетические нарушения в H3F3A влияют на процесс метилирования гистонов, изменяя при этом генетический профиль и экспрессию генов, участвующих в развитии опухоли. Две мутации в гене H3F3A – G34R/V и K27M описаны, в основном, при детских глиобластомах, для которых, по данным Рыжовой и соавт. (2015), характерна определенная локализация опухоли и прогноз, зависящий от типа выявленного генетического нарушения.

Ген PRDX кодирует семейство пероксиредоксинов, которые осуществляют ферментативную деградацию перекиси водорода и органических гидропероксидов, защищая таким образом клетки от окислительного стресса. В частности, следует отметить, что ген PRDX1 широко экспрессируется в различных областях центральной и периферической нервной системы, причем специфичность экспрессии зависит от типа кле-

ток [6]. Сверхэкспрессия гена PRDX 1 подавляет развитие апоптоза, усиливает антиоксидантный эффект и оказывает регулирующее действие на клеточную пролиферацию.

В центре внимания проводимых в настоящее время исследований находятся молекулярные механизмы опухолевой инвазии, клеточной миграции, пролиферации, регуляции апоптоза и терапевтическая резистентность [12]. Проводимые исследования демонстрируют не только прогностическую, но и предиктивную ценность молекулярно-генетического исследования глиобластом. Например, метилирование промоторной области гена-супрессора опухолевого роста MGMT, играющего ключевую роль в репарации повреждений в ДНК, приводит к инактивации этого гена и повышению чувствительности опухоли к различным химиотерапевтическим препаратам, а именно к алкилирующим агентам (темозоломид) и лучевой терапии [10]. Наличие метилированного гена-промотора MGMT является благоприятным прогностическим признаком не только в группе больных, получающих темозоломид, но и в группе больных, получающих только лучевую терапию. В то же время, имеются данные, что наличие метилированного гена MGMT не всегда является благоприятным прогностическим фактором, позволяющим выбирать необходимую терапию [16,21].

В ряде исследований было показано, что устойчивость к алкилирующим агентам при проведении химиотерапии глиобластомы связана с инактивацией гена MSH6, кодирующего фермент, ответственный за репарацию ДНК. Утрата функции этого гена за счет гиперметилирования может приводить к развитию опухоли с одной стороны, и изменению чувствительности опухолевых клеток к цитостатическому действию химиотерапевтических препаратов. [6,28].

Следует особо отметить роль молекулярно-генетического исследования профиля экспрессии генов для дифференциальной диагностики злокачественных глиом, при которых должна применяться разная тактика лечения [17]. Накопленные многочисленные данные по экспрессии генов позволили применить их для создания молекулярно-генетической классификации опухолей [24,25]. Для мультиформных глиобластом Verhaak и соавт. [26] предложили молекулярно-генетическую классификацию, согласно которой выделяют четыре подтипа глиобластом: пронеуральный, нейральный, мезенхимальный и классический. Для каждого подтипа существует свой молекулярно-генетический профиль, который и определяет особенности клинического течения заболе-

вания. Так, например, классический подтип глиобластом характеризуется в первую очередь амплификацией гена EGFR и делецией хромосомы 10, а также отсутствием мутации в гене TP53. Клинически этот подтип отличается более старшим возрастом больных и редкой локализацией опухоли в лобных долях. При пронеуральном подтипе глиобластом часто встречается мутация в генах IDH1, TP53, PI3K. Особенность данного подтипа опухолей связана с высокой экспрессией олигодендроглиальных генов (PDGFRA, NKX2-2, OLIG2). Больных с этим подтипом глиобластом отличает более молодой возраст и более частое расположение опухоли в лобных долях.

Внутри каждого подтипа наблюдается гетерогенность, которая, естественно, может влиять на клиническое течение заболевания и прогноз. При возникновении новых мутаций в процессе развития заболевания может происходить трансформация опухоли одного типа в другой, что часто имеет место при рецидивах. Однако, до сих пор причина данного феномена до конца не выяснена. Ценность молекулярной классификации глиобластом заключается, в первую очередь, в возможности осознанного выбора оптимальной тактики лечения с учетом чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии, воздействию цитостатиков и таргетных препаратов. Несмотря на успехи, достигнутые в области молекулярной диагностики глиобластом за последние десятилетия, остается много вопросов, связанных с пониманием механизмов канцерогенеза, решение которых позволит индивидуализировать терапию с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли. Подходам к решению данной проблемы посвящено и настоящее исследование.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 26 пациентов (14 женщин и 12 мужчин) с верифицированными глиобластомами головного мозга, которые прошли первый этап комплексного лечения (хирургическое вмешательство) в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. При этом 16 (61,5%) пациентам произведено субтотальное удаление опухоли, 9 (30,8%) – тотальное и одному выполнена стереотаксическая биопсия. Распределение пациентов по возрасту не отличается от стандартного, при этом средний возраст в обследуемой группе составил 57 лет, а большинство пациентов было старше 50 лет. Все пациенты были классифицированы по общепринятой модели RPA (вариант RTOG) (табл. 1); большинство пациентов (16 человек) относилось к V классу этой модели.

Молекулярно-генетическое исследование включало: анализ мутаций в генах IDH1 (экзон 4), IDH2 (экзон 4), EGFR и определение статуса метилирования генов MGMT и PRDX1. Исследования проведены на материале, полученном из парафиновых блоков, которые прошли морфологический контроль и были признаны

Таблица 1.
Распределение больных глиобластомой головного мозга по классам RPA

RPA (вариант RTOG)	Количество больных, n	Процент больных, %
III	1	3,8 %
IV	9	34,7 %
V	16	61,5 %
Итого	26	100 %

соответствующими критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток.

ДНК определяли с помощью набора реагентов «FFPE ExtractDNA» (ЗАО «Евроген», Москва) и оценивали ее концентрацию и качество с помощью набора реагентов «aXY-Detect» (ООО «Синтол», Москва). Для анализа статуса метилирования из образцов ткани выделяли ДНК с помощью трехэтапной процедуры, которая включала в себя депарафинизацию 90%-ным раствором D-лимонена (Sigma, США), обработку протеиназой K (Amresco, США) при 56°C в течение 3 суток и экстракцию ДНК из лизата с помощью набора реагентов «DNA Clean&Concentrator-5» (Zymo Research, США). Концентрацию ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit и набора реагентов «Quant-IT HS DNA Kit» (Life Technologies, США).

Анализ мутаций в 4-м экзоне гена *IDH1* и в 4-м экзоне гена *IDH2* (митохондриальная изоформа гена) проводился методом ПЦР с последующим двусторонним секвенированием ПЦР-продукта. Анализ статуса метилирования промоторной области гена *MGMT* проводился методом метил-специфической ПЦР в режиме реального времени; в качестве нормировочного стандарта использовался ген *ACTB*. Анализ статуса метилирования промоторной области генов *PRDX1* и статуса метилирования «тела» гена *MGMT* проводился методом бисульфитного секвенирования, а делеционной мутации *EGFRvIII* в гене *EGFR* методом ПЦР в режиме реального времени.

При оценке эффективности лечения исследуемых больных применялся анализ общей кумулятивной выживаемости методом Каплан-Мейера с использованием различных статистических критериев, в том числе Log Rank (Mantel-Cox) с помощью пакета специализированной статистической программы SPSS 20. 0.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения статистического анализа цензурированные события были зафиксированы в 17 (65,4%) наблюдениях, при этом системных пропущенных ошибок оказалось 9 (34,6%), соответственно. Из отслеженных 17 пациентов летальных случаев было 11 (64,7%), а группа больных с благоприятным прогнозом составила 6 (35,3%) человек. Таким образом, фактический анализ показателей общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от проведения того или иного молекулярно-генетического исследования проводился в группе цензурируемых больных, состоящей из 17 человек.

В нашем исследовании только в трех случаях была выявлена мутация в гене *IDH 1*. По-

казатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации в гене *IDH 1* представлен на рис. 1.

У пациентов с выявленной мутацией в гене *IDH 1* показатель общей 5-летней кумулятивной выживаемости составил 100%, в то время как при ее отсутствии все пациенты не пережили 4-летний период наблюдения. По показателю общей выживаемости были отмечены значимые различия ($p=0,027$) (рис. 1). Мутации в гене *IDH 2* в нашем исследовании не были выявлены ни у одного пациента, что, по-видимому, обусловлено малым количеством наблюдений.

Молекулярно-генетическое определение делеционной мутации *EGFRvIII* в гене *EGFR* было выполнено в 11 случаях. У четырех больных (36,4%) выявлен транскрипт, соответствующий делеционной мутации *EGFRvIII* в гене *EGFR*. При анализе эффективности проведенного лечения в зависимости от наличия делеции *EGFRvIII* по показателю общей кумулятивной выживаемости больных достоверных различий выявлено не было ($p=0,66$) (рис. 2).

В настоящее время большинство молекулярно-генетических исследований при глиальных опухолях головного мозга сводится к оценке статуса метилирования промотора гена *MGMT*, так как его определение напрямую связано с необходимостью проведения индивидуализированной противоопухолевой лекарственной терапии. В нашем исследовании при анализе промоторной области гена *MGMT* только у 8 больных из 17 было выявлено гиперметилирование (47%). По показателю общей выживаемости отмечены достоверные различия, отмечено преимущество в выживаемости при наличии метилированного гена *MGMT* ($p=0,013$) (рис. 3).

По данным, представленным на рис. 3, 6% больных с выявленным метилированием промоторной области гена *MGMT* прожили более 5 лет после комплексного лечения, в то время как пациенты, у которых отсутствовал метилированный ген *MGMT*, прожили не более 2,5 лет. В 6 (37,5%) случаях при обследовании 16 больных выявлено метилирование «тела» гена *MGMT*. При этом показатель общей выживаемости у пациентов с выявленным метилированием «тела» гена *MGMT* оказался выше, по сравнению с группой больных, у которых оно не определялось (рис. 4). Однако, наблюдаемые различия статистически не значимы ($p=0,359$), что, скорее всего, связано с недостаточным количеством наблюдений. По-видимому, наличие метилированного гена *MGMT* в целом отражает более благоприятный фенотип опухоли и не зависит от проведенного специального лечения. Метилирование промоторной области гена *PRDX1* в нашем исследовании было выявлено

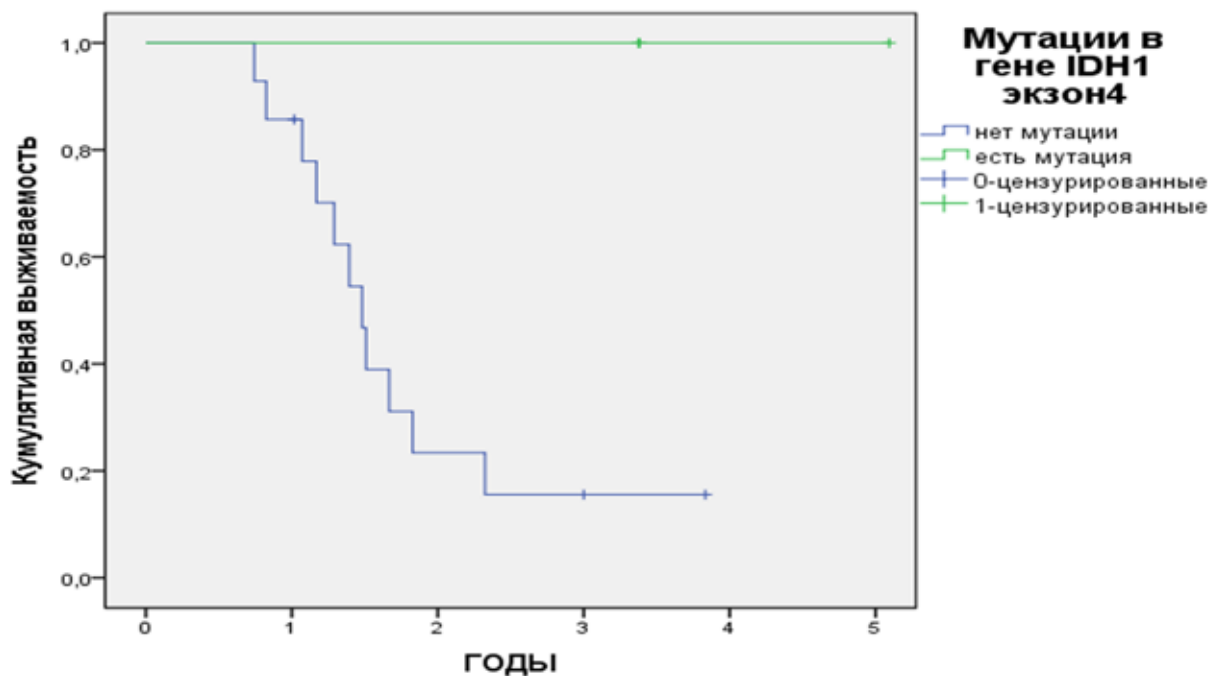


Рисунок 1. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации в гене IDH 1.

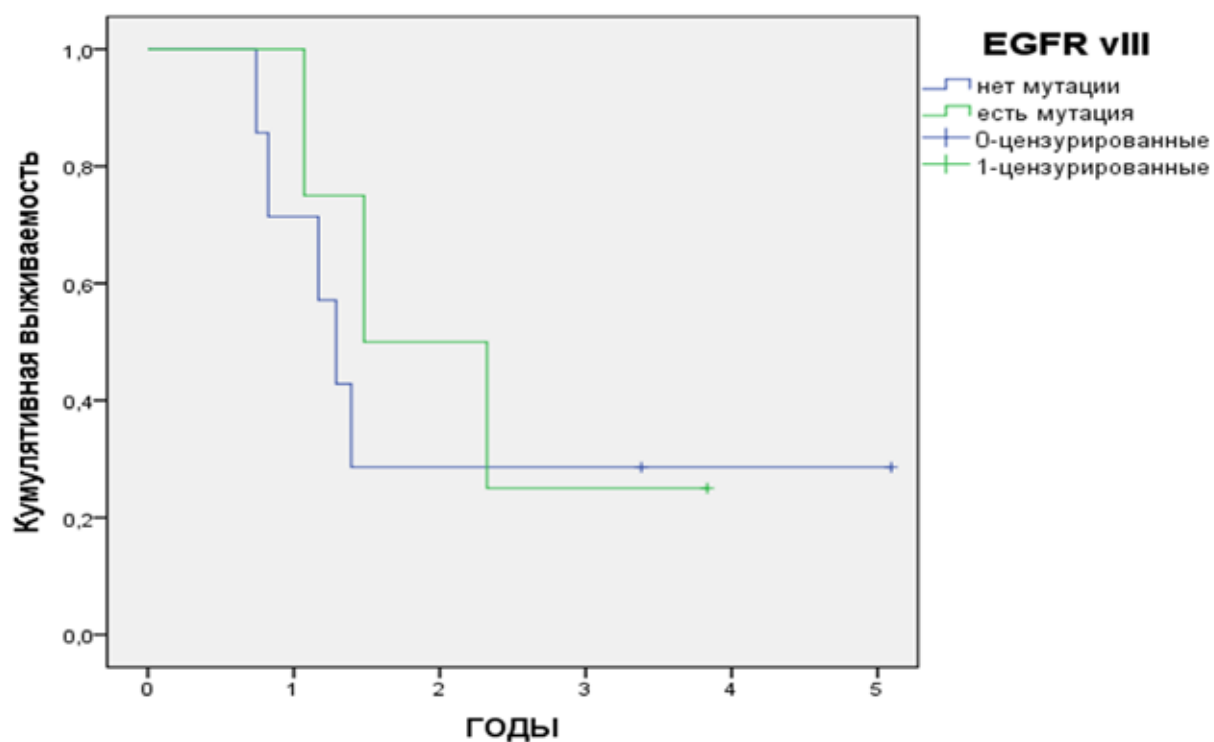


Рисунок 2. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR.

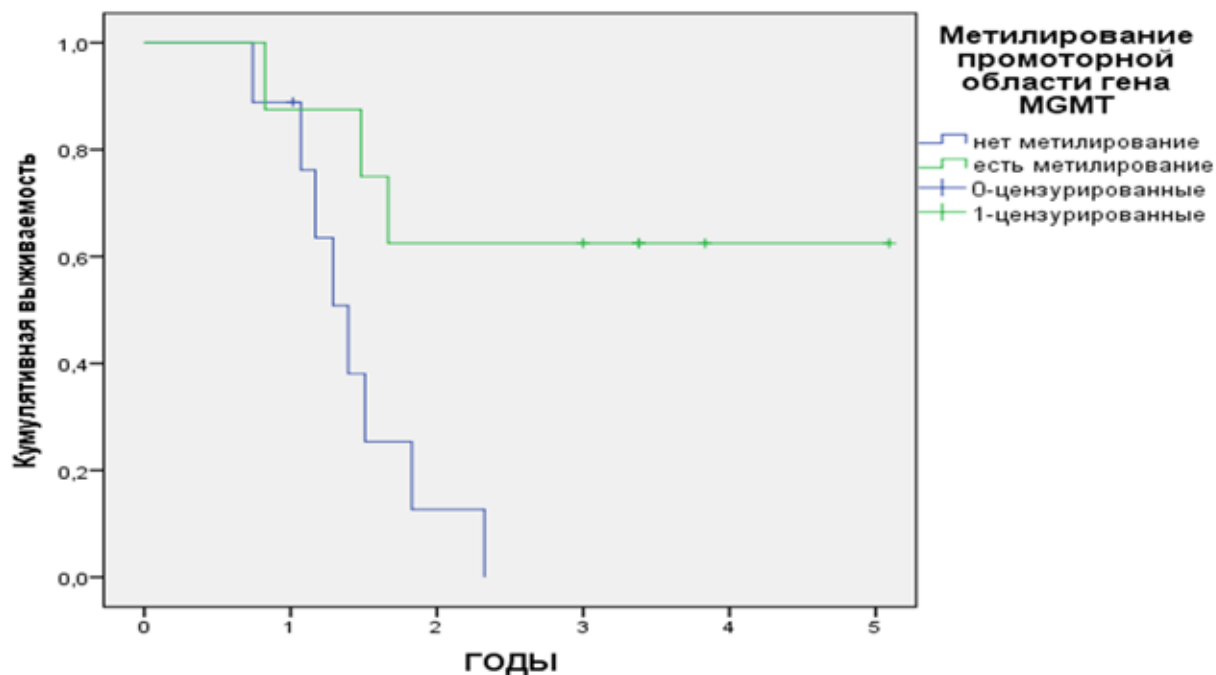


Рисунок 3. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия метилирования промоторной области гена MGMT.

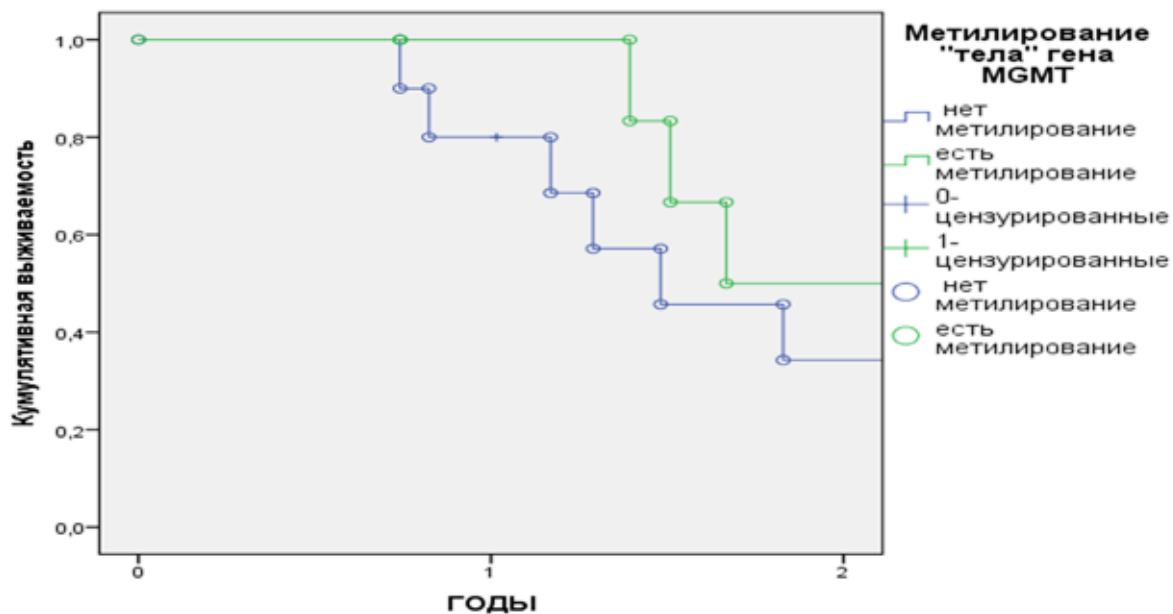


Рисунок 4. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия метилирования «тела» гена MGMT.

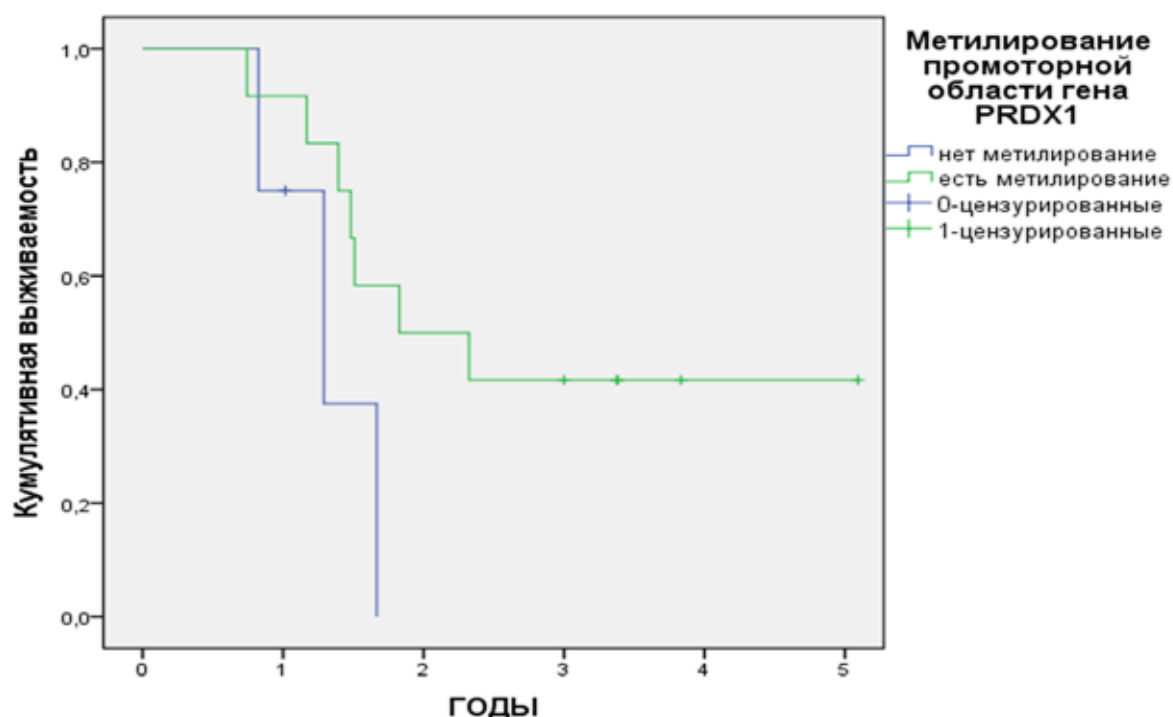


Рисунок 5. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от статуса метилирования промоторной области гена PRDX1.

в 12 (75%) случаях при обследовании 16 больных. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в группах с гиперметилированным геном PRDX1 и его отсутствием представлен на рис. 5.

Из представленных данных следует, что общая 3-летняя кумулятивная выживаемость у пациентов с гиперметилированием гена PRDX1 наблюдалась у 40% больных. При этом больные с отсутствием метилирования промоторной области гена PRDX1 не прожили и двух лет. Стоит отметить, что наблюдается ярко выраженная тенденция к различиям в показателях общей выживаемости в этих группах больных, но в связи с незначительной выборкой эти данные оказались статистически незначимыми ($p=0,088$).

Из представленных данных следует, что общая 3-летняя кумулятивная выживаемость у пациентов с гиперметилированием гена PRDX1 наблюдалась у 40% больных. При этом больные с отсутствием метилирования промоторной области гена PRDX1 не прожили и двух лет. Стоит отметить, что наблюдается ярко выраженная тенденция к различиям в показателях общей выживаемости в этих группах больных, но в связи с незначительной выборкой эти данные оказались статистически незначимыми ($p=0,088$).

Заключение

Различные виды злокачественных новообразований, в том числе и глиобластомы, характеризуются множеством генетических и эпигене-

тических нарушений, которые в конечном итоге определяют фенотип опухоли. Идентификация таких нарушений позволяет постоянно расширять список генов, которые непосредственно вовлечены в канцерогенез, увеличивая, таким образом, возможности для молекулярного подхода к диагностике, мониторингу и прогнозированию течения заболевания. В настоящее время молекулярно-генетические маркеры все в большей степени находят применение в клинической медицине. Несомненно, что этот весьма отрадный факт связан в первую очередь с тем, что с каждым годом отмечается неуклонный рост производства лекарственных средств, включающих также и множество различных препаратов таргетного действия.

К сожалению, до настоящего времени мало еще что известно о молекулярно-генетических изменениях, характерных для опухолей головного мозга. В настоящей работе представлены предварительные результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с глиобластомами. Обследование даже такой небольшой по количеству пациентов группы позволило выявить генетические изменения, характерные для данного заболевания и определить их прогностическое значение. В перспективном плане дальнейшие исследования в этом направлении позволят, наряду с клиническими и терапевтическими факторами, использовать молекулярно-биологические маркеры в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов К. Е., Сакаева Д. Д. Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом // Архив патол. - 2013. № 3. - С. 52-61.
2. Бывальцев В. А., Степанов И. А., Белых Е. Г. и др. Молекулярная биология глиом высокой степени злокачественности // Сиб. мед. журнал (Иркутск). - 2015. № 2. - С. 5-9.
3. Измайлов Т. Р., Паньшин Г. А., Даценко П. В. Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1): возраст и степень злокачественности // Сиб. онкол. журнал. 2012. № 2. (50). С. 11-17.
4. Измайлов Т. Р., Паньшин Г. А., Даценко П. В. Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2): функциональное состояние и классы RPA // Сиб. онкол. журнал. 2012. № 3. (51). С. 54-59.
5. Омаров А. Д., Копачев Д. Н., Саникидзе А. З. и др. Лечение гидроцефалии опухолевой этиологии. Современное состояние проблемы // Вестн. Росс. научн. центра рентгенорадиологии.
6. Caggana M., Kilgallen J., Conroy J. M. et al. Associations between ERCC2 polymorphisms and gliomas // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2010. - Vol. 10. P. 355-360.
7. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 // URL http://www.cbtrus.org/2012-NPCR-SEER/CBTRUS_Report_2004-2008_3-23-2012.pdf.
8. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., et al. GLOBOCAN 2008. Vol. 1. 2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010. URL: <http://globocan.ia>.
9. Fritz A., Percy C., Jack A. et al. International Classification of Diseases for Oncology, Third edition. World Health Organization, 2000.
10. Hegi M. E., Diserens A. C., Gorlia T. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma // N Engl J Med. - 2005. - Vol. 352. - P. 997-1003.
11. Li J., Wang M., Won M. et al. Validation and Simplification of the Radiation Therapy oncology group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]. URL: <http://www.ncbi.nlm>.
12. Louis D. N., Holland E. C., Cairncross J. G., et al Glioma classification: a molecular reappraisal // Am J Pathol. - 2001. - Vol. 159. - P. 779-786.
13. Louis D. N. Molecular pathology of malignant glioma // Ann Rev Pathol Mech Dis. - 2006. - Vol. 1. - P. 97-117.
14. Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E. et al. Prognostic factors in glioblastoma multiforme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy. Br J Radiol. 2011. - Vol. 84 (1). - P. S54-56.
15. Mizusawa, H., Ishii T., Bannai S. - 2000. Neurosci. Lett. 283- P. 57-60.
16. Nushmehr H., Weisenberger D. J., Diefes K. et al Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma // Cancer Cell. - 2010. - Vol. 17. - P. 510-522.
17. Nutt C., Nutt C. L., Mani D. R. et al: Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification // Cancer Res. - 2003. - Vol. 63. - P. 1602-1607.
18. Parkin D. M., Whelan S. L., Ferlay J., Storm H. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. I to VIII. IARC Cancer Base No. 7. - Lyon. - 2005.
19. Parsons D. W., Jones S., Zhang X. et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme // Science. 2008. - Vol. 321. - P. 1807-1812.
20. Pignatti F., van den Bent M., Curran D. et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma // J Clin Oncol. 2002. - Vol. 20 (8). - P. 2076-2084.
21. Rivera A. L., Pelloski C. E., Gilbert M. R. et al: MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma // Neuro Oncol. - 2010. - Vol. 12. - P. 116-121.
22. Sanson M., Marie Y., Paris S. et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas // J Clin Oncol. - 2009. - Vol. 27. - P. 4150-4154.
23. Smith J. S., Tachibana I., Passe S. M. et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme // J Natl Cancer Inst. - 2001. - Vol. 93. - P. 1246-1256.
24. Sulman E. P., Guerrero M., Aldape K. et al. Beyond grade: molecular pathology of malignant gliomas // Semin Radiat Oncol. - 2009. - Vol. 19. - P. 142-149.
25. TCGA Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways // Nature. - 2008. - Vol. 455. - P. 1061-1068.
26. Verhaak R. G., Hoadley K. A., Purdom E. et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1 // Cancer Cell. - 2010. - Vol. 6. - P. 98-110.
27. Vescovi A. L., Galli R., Reynolds B. A. et al: Brain tumour stem cells // Natl Rev Cancer. - 2006. - Vol. 6. - P. 425-436 CrossRef.
28. Yip S., Miao J., Cahill D. P. et al. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance // Clin Cancer Res. - 2009. - Vol. 15. - P. 4622-4629.

Поступила в редакцию 26.10.2015 г

*T. R. Izmailov¹, G. P. Snigireva¹, L. V. Shishkina²,
V. A. Solodky¹, G. A. Panshin¹, A. V. Golanov²,
V. M. Sotnikov¹*

Genetic disorders in primary brain glioblastomas

¹Russian Research Center of Rentgenoradiology
²N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery
Moscow

Glioblastomas are characterized by a variety of genetic and epigenetic disorders, identification of which allows constantly expanding a list of genes directly involved in carcinogenesis, thus increasing molecular diagnostics, monitoring and predicting disease. Molecular-genetic studies of patients with glioblastomas allowed revealing changes relevant to this disease and determining their prognostic significance. In the future molecular-biological markers along with clinical and therapeutic factors may play a role of separate and independent factors of prognosis in patients with malignant brain lesions.

Key words: glioblastoma, molecular-genetic markers, prognostic factors, mutations in IDH1/2, EGFR genes, methylation of MGMT, PRDX1 genes