

Т.И. Аишацава¹, М.Ю. Татарина¹, Л.М. Когония², Д.Р. Насхлеташвили³, В.Ю. Жуков⁴

Современные подходы молекулярно-генетической диагностики глиобластом с точки зрения клинициста

¹ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва,
²ГБУЗ МО «МОНИКИ» им. М.Ф. Владимирского, Москва,
³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва,
⁴НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

Статья посвящена вопросу молекулярно-генетической диагностики глиобластом головного мозга. Несмотря на значительные успехи нейроонкологии, был достигнут небольшой прогресс в продлении жизни пациентов с глиобластомой головного мозга, причем значительная часть эффективности лечения зависит от распознавания двух прогностических биомаркеров: мутации промотора изоцитратдегидрогеназы (IDH) и метилирования промотора Об-метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT). В статье обобщены данные мировых и отечественных клинических исследований, позволяющих дополнить гистологическую характеристику первичных глиобластом генетическими маркерами: наличием мутации TERT, EGFR-амплификацией, потерей функции PTEN, LOH 10q, наличием мутации BRAF.

Следует отметить то, что амплификация EGFR, обуславливая устойчивость к апоптотическим стимулам и алкилирующей химиотерапии Темозоломидом, привлекает большое внимание в качестве терапевтической мишени. Частота встречаемости мутации TERT составляет 90% всех опухолей различного генеза, наиболее часто мутация TERT обнаруживается в олигодендроглиоме или первичной глиобластоме. Потеря гетерозиготности в области локализации гена PTEN наблюдается во многих типах спорадических опухолей, в том числе более чем в 40% глиобластом. Мутации в этом гене обнаруживаются в опухолях головного мозга, эндометрия, простаты, почек и молочной железы. Наличие мутации PTEN является плохим прогностическим фактором.

LOH 22q значительно чаще встречается при вторичных глиобластомах (82%), чем при первичных глиобластомах (41%). Среди опухолей головного мозга мутация BRAF наиболее часто встречается при плеоморфной ксанстроцитоме (60-70%). Мутация BRAF V600E была обнаружена в эпителиоидной глиобластоме, являющейся редким и агрес-

сивным видом глиобластомы, характеризующийся неблагоприятным прогнозом (около 6 мес.) и частым лептоменингеальным распространением.

Таким образом, знания молекулярных механизмов канцерогенеза даст возможность персонализированного подхода к лечению глиобластом головного мозга.

Ключевые слова: обзор, IDH, MGMT, EGFR, TERT, PTEN, TP53, LOH, BRAF, глиобластома

Актуальность проблемы

Глиобластома — наиболее частая и высокозлокачественная первичная опухоль головного мозга. По данным CBTRUS (Central brain tumor registry of the United States) за 2011-2015 гг. наиболее распространенными гистологическими видами первичных опухолей головного мозга являются менингиома (37,1%), опухоль гипофиза (16,5%) и глиобластома (14,7%). Важно отметить, что глиобластома занимает первое место по заболеваемости среди злокачественных новообразований головного мозга (47,7%). Пик заболеваемости приходится на 75-85 лет, при этом у мужского населения глиобластома встречается в 1,58 раз чаще, чем у женского. Общая пятилетняя выживаемость в обеих гендерных группах в среднем составила 5,6%.

Следует подчеркнуть, что глиобластома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека, поскольку лишь 5% больных живут более 5 лет, медиана общей выживаемости варьирует от 3 до 12 мес. [1].

В Российской Федерации заболеваемость опухолями головного мозга и другими отделами ЦНС составила 6,02 на 100 000 населения. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время в Российской Федерации в официальной статистике отсутствует выделение группы «злокачественных глиом», но рассматривается общая группа опухолей ЦНС. [2]

В эпидемиологическом исследовании А.В. Смолина и др. [3] представлен анализ данных

по заболеваемости глиобластом на базе 32 лечебных учреждений онкологического и нейроонкологического профиля за период времени с 2012 по 2013 гг. В исследовании было показано, что из 471 случая глиальных опухолей у 325 пациентов установлен диагноз «глиобластома». Кроме того, характерно преобладание мужчин (55%) в структуре заболеваемости глиобластом, медиана возраста составила 51,9 года.

Успехи технологий молекулярного анализа в последние годы позволяют глубже понимать процессы канцерогенеза глиом, что подчеркивает гетерогенность глиобластом как по гистологическому строению, так и по генетическому статусу, тем самым определяя различное течение, тактику лечения и прогноз заболевания. В данном обзоре дается обобщение современных генетических особенностей глиобластом, имеющих клиническое значение.

Таким образом, несмотря на значительные успехи нейроонкологии, был достигнут небольшой прогресс в продлении жизни пациентов с глиобластомой головного мозга, причем значительная часть эффективности зависит от распознавания двух прогностических биомаркеров: мутации промотора изоцитратдегидрогеназы (IDH) и метилирования промотора Об-метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT). [4]

Глиобластома представляет собой высокозлокачественную опухоль преимущественно астроцитарной дифференцировки. Следует отметить, что выделяют первичную и вторичную глиобластомы. Первичная глиобластома возникает «de novo», тем временем как вторичная глиобластома развивается из диффузной (grade II) и анапластической (grade III) астроцитомы.

Переломным моментом в изучении глиобластом стало обнаружение мутаций IDH1/2, кодирующих изоцитрат-дегидрогеназу. [5]

Прежде всего следует отметить, что мутации генов IDH1/IDH2, были обнаружены в 2008 г. в глиомах низкой степени злокачественности и во вторичных глиобластомах. Однако мутации IDH1/2 также были выявлены и при других злокачественных новообразованиях: остром миелоидном лейкозе, плоскоклеточном раке полости рта, раке предстательной железы, немелкоклеточном раке легкого, энхондроме, холангиокарциноме и хроническом миелогенном лейкозе. Позднее исследователи обнаружили, что мутация IDH1 является маркером астроцитом, олигоастроцитом, олигодендроглиом и вторичных глиобластом, но крайне редко — первичных глиобластом (<5%) [6].

Ферменты IDH катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием α -кетоглутарата и одновременно продуцируют NADPH из NADP⁺.

IDH1/2 мутации являются миссенс-мутациями, которые приводят к аминокислотной замене остатка аргинина на гистидин в активном сайте (R132H). В дальнейшем мутация IDH1 приводит к восстановлению α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроглутарат, что подтверждается его высоким уровнем в глиомах с IDH1 мутацией. Образцы опухолей, содержащие мутации IDH1/2, демонстрируют в 100 раз выше уровни R(-)-2-гидроглутарата, чем опухоли с нормальными IDH1/2. В свою очередь, накопление R(-)-2-гидроглутарата в клетках вызывает гиперметилирование клеточного генома (гиперметилированный фенотип CIMP+). В большинстве случаев, данный фенотип связан с молодым возрастом и высокой общей выживаемостью пациентов. Кроме того, мутации IDH1 и IDH2 являются взаимоисключающими в глиомах [7].

В 2011 г. в Бельгии было проведено исследование влияния мутации IDH1 на течение и прогноз глиом (n=63). Наблюдение привело к следующему результату: мутация IDH1 была выявлена в 15,6% случаев глиобластом «de novo», 55,5% — вторичных глиобластом и 55,5% — глиом GII и GIII; возраст пациентов с мутацией IDH1 был значительно моложе в сравнении с пациентами без мутаций IDH1 (средний возраст составлял 39,4 и 53,1 года соответственно). Необходимо подчеркнуть, что во время исследования 59 пациентов погибли из-за прогрессирования глиобластом, при этом медиана общей выживаемости от первичной постановки диагноза составила 25,73 мес. и 4,93 мес. с момента начала лечения рецидива. Общая выживаемость пациентов с мутацией IDH1 от первичной постановки диагноза значительно выше, чем у пациентов без наличия мутации (56,5 против 21,3 мес.), однако, от времени появления рецидива данное соотношение меняется (5,57 против 4,83) [8].

В то же время помимо мутаций IDH1/2 прогностическое и клиническое значение имеет метилирование гена MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза).

Речь идет о маркере, указывающем на чувствительность к алкилирующим препаратам.

К примеру, препарат Темозоломид метилирует пуриновые основания, в том числе сайты Об и N7 на гуанине и сайты N3 на аденине [9]. Считается, что индукция Об-метилгуанина является первичным цитотоксическим событием, приводящем к неспособности репликации ДНК, а в конечном итоге — к гибели клеток. В качестве фермента MGMT удаляет аддукты Об-метилгуанина, индуцированные химиотерапией — алкилирующими препаратами, тем самым устраняя цитотоксический эффект. Отсюда следует вывод о том, что высокий уровень MGMT приводит к устойчивости к темозоломиду.

Метилирование промотора MGMT приводит к пониженной экспрессии белка MGMT, что наблюдается в 40% всех глиобластом. Высокий уровень метилирования промотора MGMT предсказывает увеличение общей выживаемости при глиобластоме, особенно при лечении алкилирующими препаратами [10]. Данная гипотеза подтверждается в исследовании R. Stupp в публикации от 2009 г. журнала *The Lancet*. В работе было доказано преимущество комбинированной терапии (лучевой и химиотерапии Темозоломидом): 573 пациентам с диагнозом «глиобластома» были назначены лучевая терапия (n=286) и комбинированная терапия (n=287), из которых в течение 5 лет погибло 97% и 89% соответственно. Общая выживаемость пациентов, получавших комбинированное лечение, через 2 года составила 27,2%, 3 года — 16,0%, 4 года — 12,1% и 9,8% через 5 лет; однако для группы лучевой терапии общая выживаемость составила 10,9%, 4,4%, 3,0% и 1,9% соответственно. Кроме того, автор отмечает метилирование промотора MGMT как сильный фактор, определяющий исход и пользу от химиотерапии темозоломидом: для пациентов с наличием метилирования MGMT выживаемость составила 48,9% через 2 года, 27,6% через 3 года и 13,8% через 5 лет; в то же время для пациентов без метилирования MGMT выживаемость составила 14,8%, 11,1% и 8,3% соответственно [11]. Таким образом, наличие метилирования промотора MGMT полезно в качестве прогностического маркера, однако нельзя утверждать об его пользе в определении подтипа глиомы.

Следует обратить внимание на дополнительные генетические маркеры, дифференцирующие первичную и вторичную глиобластомы.

В частности, амплификация гена EGFR является характерной особенностью первичной глиобластомы. Амплификация генов — это процесс, который характеризуется увеличением числа копий ограниченного участка в плече хромосомы, связанный со сверхэкспрессией соответствующего амплифицированного гена. При этом амплифицированная ДНК может быть организована либо как внехромосомные элементы — повторяющиеся единицы в одном локусе, либо быть разбросанной по всему геному. В клетках с мутацией EGFR, происходит активация сигнального пути EGFR, контролирующего процессы пролиферации и апоптоза, что инициирует процессы злокачественной трансформации [12]. Ген рецептора эпидермального фактора роста является ключевым онкогеном, мутирующим во многих опухолях, включая аденокарциному легких и глиобластому. Амплификация гена EGFR обнаруживается примерно в 40% глиобластом. Необходимо отметить, что амплификация гена

EGFR сопровождается приобретением множества мутаций, которые включают внутригенные делеции и точечные мутации. Наиболее распространенной мутацией EGFR в глиобластомах головного мозга является делеция в кадре экзона 2-7 (EGFRvIII), встречающаяся в 50% всех случаев EGFR-амплифицированной глиобластоме.

Прогностическая роль амплификации EGFR и мутации EGFRvIII у пациентов с глиобластомой является спорной [13]. В Китае J.R. Chen et al. был проведен метаанализ восьми публикаций, которые не подтвердили значительного различия общей выживаемости пациентов с положительной амплификацией EGFR и отрицательной амплификацией EGFR, а также между общей выживаемости пациентов с EGFRvIII-положительными и EGFRvIII-отрицательными глиобластомами [14].

Следует отметить то, что амплификация EGFR, обуславливая устойчивость к апоптотическим стимулам и алкилирующей химиотерапии Темозоломидом, привлекает большое внимание в качестве терапевтической мишени.

В настоящее время изучено несколько путей блокирования EGFR глиобластом:

1. Прерывание тирозинкиназного фосфорилирования низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (Эрлотиниб, Gefитиниб).
2. Предотвращение связывания лигандов EGFR с рецептором посредством моноклональных антител (Цетуксимаб, Нимотизумаб, Панитизумаб) [15].

Важно отметить, что EGFR-блокирующая активность Эрлотиниба и Gefитиниба зависит от количества мутаций в экзонах 19 и 21 домена тирозинкиназы, которые обнаруживаются при немелкоклеточном раке легкого. Однако данные «сенсibiliзирующие» мутации практически отсутствуют при глиобластомах, чем можно объяснить недостаточную активность ингибиторов тирозинкиназы. В свою очередь, наличие гематоэнцефалического барьера, препятствующего проникновению антител во все части опухоли также ограничивает активность моноклональных антител [16]. Таким образом, в настоящее время не найдена точка приложения для влияния на биологические эффекты EGFR у пациентов с глиобластомой.

Следующим генетическим маркером первичной глиобластомы является мутация промотора обратной транскриптазы теломеразы — TERT (Telomerase Reverse Transcriptase), являющаяся ключевым механизмом поддержания длины теломер в злокачественных новообразованиях.

В 2009 г. Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джеку Шостаку была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии «за открытие того, как теломеры и фермент теломеразы поддерживают длину хромосом».

раза защищают хромосомы». А именно, закон, декларирующий об укорочении теломераз каждого клеточного деления, приводящий к репликационному старению [17]. Следует учесть, что активация теломеразы приводит к нарушению данного закона. Теломераза состоит из каталитического центра (теломеразной РНК, TERC) и теломеразной обратной транскриптазы (TERT), которая присоединяясь к концу хромосомы синтезирует нуклеотидную последовательность TTAGGG. Мутация TERT приводит к активации данного фермента.

Частота встречаемости мутации TERT составляет 90% всех опухолей различного генеза. Важно отметить, что мутация TERT обнаруживается в олигодендроглиоме или первичной глиобластоме [18].

В крупном исследовании, включающем 1083 пациента с глиомой, из которых 472 пациента с глиобластомой, 1% составили глиобластомы, содержащие мутации IDH, TERT и ко-делецию 1p/19q; 2% — мутации IDH и TERT; 7% — мутацию IDH; 17% — не содержит данных мутаций; 74% — мутацию TERT. При этом ОВ у пациентов с TERT-положительной глиобластомой составила в течение первого года около 70%, второго года — около 20%, четырех лет — менее 10% [19].

Интересно отметить, что в 2018 г. группой ученых из Германии было проведено исследование, которое предположило возможность обнаружения мутантной TERT в опухолевой ДНК из спинномозговой жидкости у пациентов с глиобластомой (n=60).

Соответствующая мутация TERT в ДНК из спинномозговой жидкости была успешно обнаружена со 100% специфичностью и 92,1% чувствительностью.

Ученые пришли к выводу о том, что мутация TERT является предиктором плохой выживаемости у пациентов с глиобластомой [20].

Важным генетическим маркером первичной глиобластомы является мутация PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog).

Впервые мутация PTEN была описана в синдроме Каудена, представляющим собой аутосомно-доминантное заболевание с мутацией PTEN, проявляющееся множественными гамартомами всех трех зародышевых листков и повышенным риском злокачественных новообразований. Кумулятивная вероятность развития рака различной локализации при длительности жизни 70 лет у больных с данным синдромом достигает 89%. Синдром был впервые описан Costello в 1940 г., однако свое название получил позже в 1963 г. по фамилии 20-летней больной Rachel Cowden с полным симптомокомплексом заболевания [21].

Антионкоген PTEN кодирует липофосфатазу в хромосоме 10q/23, которая преобразует туморогенный липидный сигнал, катализируя отщепление фосфатной группы кольца фосфатидилинозитол-3,5-фосфатов, превращая его в фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат. Тем самым тормозя передачу сигнала P13K/AKT/mTOR-сигнального пути, регулирующего процессы инвазии и метастазирования.

Потеря гетерозиготности в области локализации гена PTEN наблюдается во многих типах спорадических опухолей, в том числе более чем в 40% глиобластом. Мутации в этом гене обнаруживаются в опухолях мозга, эндометрия, простаты, почек и молочной железы. Потеря функции PTEN в клетках стромы приводит к аномальному функционированию белков внеклеточного матрикса, поверхностных клеточных маркеров, молекул адгезии и факторов роста, что и способствует процессам злокачественной трансформации [22].

В исследовании Y. Yang et al. обнаружена корреляция между мутацией PTEN и низкой общей выживаемостью пациентов с глиобластомой [23].

Следует отметить, что в Китае Feng Han et al. на базе PubMed, Web of Science и EMBASE был проведен метаанализ исследований, касающихся взаимосвязи мутации PTEN и выживаемости пациентов с глиомой: авторами были рассмотрены 9 когортных исследований с участием 1173 пациентов, включенных в этот метаанализ. Объединенные результаты показали, что у пациентов с генетической мутацией PTEN общая выживаемость была значительно ниже, чем у пациентов без генетической мутации PTEN (отношение рисков [HR] = 2,23, 95% доверительный интервал [CI]: 1,35, 3,67; P = 0,002). Кроме того, анализ подгрупп показал, что эта связь наблюдалась только у американских пациентов (ЧСС = 2,19, 95% ДИ: 1,23, 3,89; P = 0,008), но не у китайских пациентов (ЧСС = 1,44, 95% ДИ: 0,29, 7,26; P = 0,657). Гистопатологическая оценка (HR = 1,42, 95% ДИ: 0,07, 28,41; P = 0,818), возраст (HR = 0,94, 95% CI: 0,43, 2,04; P = 0,877) и пол (HR = 1,28, 95% CI: 0,55, 2,98; P = 0,564) не были значимыми прогностическими факторами для выживания пациентов с глиомой [24].

Таким образом, наличие мутации PTEN является плохим прогностическим фактором.

Следующим антионкогеном является ген TP53, расположенный на хромосоме 17p/13, регулирующий активность белка p53. В первую очередь следует отметить, что белок p53 по праву называется «Страж генома», поскольку он играет важную роль в профилактике опухолей, организуя широкий спектр клеточных реакций, включая апоптоз поврежденных клеток, поддер-

жание стабильности генома, ингибирование ангиогенеза, регуляцию клеточного метаболизма и микроокружения опухоли.

Белок p53 при отсутствии повреждения генетического аппарата находится в неактивном состоянии. При повреждении ДНК p53 останавливает митоз, блокируя переход G1-фазу в S-фазу, предоставляя время на устранение повреждений, если восстановления не происходит, то p53 включает программу апоптоза. Согласно Атласу ракового генома, TP53 дерегулируется в 22% глиобластом.

Несмотря на нерешенные вопросы о механизмах, лежащих в основе инициации глиобластом, моделирование посредством манипулирования генетикой мышей предполагает, что могут быть задействованы пути, вовлеченные в индуцированную фактором роста трансдукцию сигнала и процессы, которые контролируют прогрессирование клеточного цикла. Путь ARF-MDM2-p53 является одним из таких путей и дерегулируется в 237/281 (84%) глиобластом согласно Атласу ракового генома и в 94,1% клеточных линий глиобластом.

Мутации TP53 локализованы в домене, ответственного за взаимодействие с ДНК.

Важно отметить, что в мутации TP53 имеются наиболее часто встречающиеся точечные мутации, инактивирующие его или превращающие в онкоген [25].

Данное положение может быть показано на примере синдрома Ли-Фраумени.

Синдром Ли-Фраумени является с аутосомно-доминантным наследственным заболеванием, характеризующимся возникновением и накоплением в семье мягкотканых и остеогенных сарком, рака молочной железы у женщин в пременопаузе, опухолей головного мозга, адренокортикального рака и гемобластозов (главным образом острых лейкозов). При этом в основе 70-80% всех случаев данного синдрома лежит генетический дефект в гене TP53. Существенно наличие миссенс-мутации R248Q (замена аргинина на глутамин в положении 248) для ухудшения тяжести течения заболевания, относительно обычной интактности гена. По данным ESMO (European Society for Medical Oncology) мутация TP53 на данном этапе изучения не имеет корреляции с общей выживаемостью пациентов с глиобластомой [26].

Следует обратить внимание на LOH (Loss of heterozygosity), являющейся перекрестным хромосомным событием, которое приводит к потере всего гена и окружающей хромосомы.

LOH 10q является наиболее частым генетическим изменением, встречающимся как в первичной, так и во вторичной глиобластомах с одинаковыми частотами (от 60 до 80%), с об-

щей делецией в 10q25. Напротив, LOH 10p в основном присутствует исключительно в первичных глиобластомах, и полная потеря всей хромосомы 10 типична для первичных глиобластом. В нескольких исследованиях LOH были идентифицированы по крайней мере три обычно удаленных локуса, а именно: 10p14-15, 10q23-24 (PTEN) и 10q25, что свидетельствует о наличии нескольких генов-супрессоров опухолей, которые могут играть существенную роль в патогенезе глиобластом. Поскольку LOH 10q25 связан с гистологически распознаваемым переходом от глиом низкой степени злокачественности к фенотипам глиобластом и обычно исчезает при первичной и вторичной глиобластомах, следовательно, LOH10p25q участвует в патогенезе обоих подтипов глиобластом.

LOH 22q значительно чаще встречается при вторичных глиобластомах (82%), чем при первичных глиобластомах (41%) [27].

В исследовании Vaishali Suri et al. были проанализированы опухолевые ДНК на наличие LOH у 25 пациентов с глиобластомой, диагностированных в течение двухлетнего периода. Анализ LOH 10q проводили на крови и опухолевой ДНК методом на основе ПЦР с использованием четырех микросателлитных маркеров.

В результате LOH 10q был выявлен в 17 из 25 случаев (68%), чаще обнаруживался у пациентов старше 40 лет (16/19, 84,2%). Важно отметить, что показатели выживаемости для пациентов с LOH были ниже, чем для пациентов с сохраненной гетерозиготностью. Таким образом, единственным лучшим маркером для определения состояния LOH 10q является D10S1765 в области PTEN [28].

Следующей мутацией глиобластом является мутация BRAF. BRAF представляет собой онкоген, отвечающий за кодировку серин-треониновой протеинкиназы B-Raf сигнального пути Ras-Raf-MEK-MARK. В норме данный путь регулирует пролиферацию клеток под контролем фактора роста. Наличие мутации BRAF приводит к избыточной пролиферации и устойчивости к апоптозу. Впервые данная мутация была обнаружена в 2002 г. в меланомах и в широком спектре других видов рака, включая колоректальный рак. Наиболее распространенным типом мутации BRAF является мутация BRAFV600, располагающаяся в позиции 15 экзона с заменой нуклеотида, кодирующего Валин на другую аминокислоту (чаще на нуклеотид, кодирующий глутаминовую кислоту V600E) [29]. Среди опухолей головного мозга мутация BRAF наиболее часто встречается при плеоморфной ксангостроцитоме (60-70%) [30]. Мутация BRAF V600E была обнаружена в эпителиоидной глиобластоме, являющейся редким и агрессивным видом

глиобластом, характеризующийся неблагоприятным прогнозом (около 6 мес.) и частым лептоменингеальным распространением [30]. Около 50% эпителиоидных глиобластом обладают комплектом генетических особенностей: мутацией BRAFV600E, мутацией промотора TERT и гомозиготной делецией CDKN2A/2B [31].

В заключении следует сказать, что гистологическая характеристика первичных глиобластом может быть дополнена генетическими маркерами: нормальным статусом IDH, наличием метилирования промотора MGMT, мутации TERT, EGFR-амплификации, LOH 10q и мутации BRAF, а также потерей функции PTEN.

Таким образом, знания молекулярных механизмов канцерогенеза даст возможность персонализированного подхода к лечению глиобластом головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology*. 2018; 20(4):1–86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>.
- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018 [Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. — M.: Moscow National Research Oncology Institute named after P.A. Herzen — branch FGBU «NMITS radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2018 (In Russ.)].
- Смолин А.В., Бекяшев А.Х., Кобяков Г.Л. и др. Первые результаты Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом. *Современная онкология*. 2014;2:50-55 [Smolin A.V., Bekiashev A.K., Kobayakov G.L. et al. First results of the Russian multicenter epidemiology project on the malignant gliomas. *Modern oncology*. 2014;2:50-55 (In Russ.)].
- Лобанова Н.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В. и др. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой. *Архив патологии*. 2016;4:10-19. <https://doi.org/10.17116/patol201678410-19> [Lobanova N.V., Shishkina L.V., Ryzhova M.V. et al. Clinical, immunohistochemical, and molecular genetic prognostic factors in adult patients with glioblastoma. *Archive of Pathology*. 2016;4:10-19. <https://doi.org/10.17116/patol201678410-19> (In Russ.)].
- Карташев А.В., Якубович Е.И. Генетические маркеры злокачественных глиом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(3):107-114 [Kartashev A.V., Yakubovich E.I. Genetic markers of malignant gliomas. *Herald of North-Western state Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(3):107-114 (In Russ.)].
- Verena Staedtke, Omar Dildar a Dzaye, Matthias Holdhoff. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends Cancer*. 2016; 2(7): 338–349. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.06.003>.
- Chunzhi Zhang, Lynette M. Moore, Xia Li et al. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. *Neuro-Oncology*. 2013;15(9):1114-1126. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not087>.
- Sasha L.V., Erik Teugels, Jan Sadones et al. Correlation between IDH1 Gene Mutation Status and Survival of Patients Treated for Recurrent Glioma. *Anticancer Research*. 2011;31:4457-4464.
- Табаков Д.В., Катаргин А.Н., Строганова А.М. и др. Мутации изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 и метилирование гена MGMT в глиомах. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017;4: 53-59. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-1-53-59> [Tabakov D.V., Katargin A.N., Stroganova A.M. et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes mutations and MGMT methylation in gliomas. *Advances in molecular oncology*. 2017;4(1):53-59. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-1-53-59> (In Russ.)].
- Ricky Chen, Matthew Smith-Cohn, Adam L. Cohen et al. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics*. 2017;14:284-297. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0519-x>.
- Dr Roger Stupp, Monika E Hegi, Warren P Mason et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet*. 2009;10(5):459-466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).
- Когония Л.М., Маркарова Е.В., Сташук Г.А. и др. Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого. *Медицинский совет*. 2019;10:142-145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-142-145> [Kogonia L.M., Markarova E.V., Stashuk G.A. et al. Clinical experience of effective use of palliative targeted therapy in a patient with EGFR-negative lung adenocarcinoma. *Medical Council*. 2019;10:142-145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-142-145> (In Russ.)].
- Gomez G.G., Wykosky J, Furnari F.B., Cavenee W.K. Therapeutic resistance in cancer: microRNA regulation of EGFR signaling networks. *Cancer Biol Med*. 2013;10(4):192-205. <https://doi.org/10.7497%2Fj.issn.2095-3941.2013.04.003>.
- Chen J.R., Xu H.Z., Yao Y., Qin Z.Y. Prognostic value of epidermal growth factor receptor amplification and EGFRvIII in glioblastoma: meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(5):310-22. <https://doi.org/10.1111/ane.12401>.
- Тюляндин С.А., Носов Д.А. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя. *Злокачественные опухоли*. 2012;1(2):5-13. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2012-2-5-13> [Tjulandin S., Nosov D. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Ten years later. *Malignant Tumours*. 2011;1:41-48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2012-2-5-13> (In Russ.)].
- Manfred Westphal, Cecile L. Maire, Katrin Lamszus. EGFR as a Target for Glioblastoma Treatment: An Unfulfilled Promise. *CNS Drugs*. 2017;31(9):723-735. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0456-6>.
- Зверева М., Рубцова М. Нобелевская премия по физиологии и медицине 2009 года. *Счётчик клеточного*

- времени. Наука и жизнь. 2010;1:2-5 [Zvereva M., Rubtsova M. Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2009. Cell Time Counter. Science and life. 2010; 1:2-5 (In Russ.)].
18. Yang Yuana, Chen Qib, Gou Malingd et al. TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk. Journal of Clinical neuroscience. 2016;26:57-62. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.066>.
 19. Jeanette E. Eckel-Passow, Daniel H. Lachance, Annette M. Molinaro et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. N Engl J Med. 2015;372(26):2499-2508. <https://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMoa1407279>.
 20. A. Juratli, Rachel Thowe, Silke Hennig et al. TERT Promoter Mutation Detection in Cell-Free Tumor-Derived DNA in Patients with IDH Wild-Type Glioblastomas: A Pilot Prospective Study. Clin Cancer Res. 2018 1;24(21):5282-5291. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3717>.
 21. Mirinae Seo, Nariya Cho, Hye Shin Ahn, Hyeong-Gon Moon. Cowden Syndrome Presenting as Breast Cancer: Imaging and Clinical Features. Korean Journal of Radiology. 2014;15(5):586. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2014.15.5.586>.
 22. Berrin Tunca, Ahmet Bekar, Gulsah Cecener et al. Impact of novel PTEN mutations in Turkish patients with glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2007;82:263-269. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9293-z>.
 23. Yang J.M., Schiapparelli P., Nguyen H.N. et al. Characterization of PTEN mutations in brain cancer reveals that pten mono-ubiquitination promotes protein stability and nuclear localization. Oncogene. 2017;36(26):3673-3685. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.493>.
 24. Han F., Hu R., Yang H. et al. PTEN gene mutations correlate to poor prognosis in glioma patients: a meta-analysis. Onco Targets Ther. 2016;9:3485-92. <https://doi.org/10.2147/OTT>.
 25. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(1):a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>.
 26. Любченко Л.Н., Семьянихина А.В., Фу Р.Г. и др. Синдром Ли—Фраумени: tp53-ассоциированные первично-множественные злокачественные опухоли. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2012;23(2):52-58 [Lyubchenko L.N., Semyanukhina A.V., Fu R.G. et al. Lee — Fraumeni Syndrome: TP53-associated primary multiple malignant tumors. Blokhin Russian Cancer Research. 2012;23(2):52-58 (In Russ.)].
 27. Kakkar A, Suri V, Jha P et al. Loss of heterozygosity on chromosome 10q in glioblastomas, and its association with their genetic alterations and survival in Indian patients. Neurology India. 2011;59(2):254-61. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.79139>.
 28. Sebastian Brandner, Zane Jaunmuktane. Neurological update: gliomas and other primary brain tumours in adults. Journal of Neurology. 2018;265(3):717-727. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8652-3>.
 29. Насхлеташвили Д.Р. BRAF как мишень для таргетной терапии первичных опухолей ЦНС. Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018». 2018:291 [Naskhletashvili D.R. BRAF as a target for targeted therapy of primary CNS tumors. Materials of the IV St. Petersburg International Cancer Forum «White Nights 2018». 2018:291 (In Russ.)].
 30. Kazutaka Sugimoto, Makoto Ideguchi, Tokuhiko Kimura et al. Epithelioid/rhabdoid glioblastoma: a highly aggressive subtype of glioblastoma. Brain Tumor Pathology. 2016; 33(2):137-146. <https://doi.org/10.1007/s10014-015-0243-3>.
 31. Yu Kanemaru, Manabu Natsumeda, Masayasu Okada et al. Dramatic response of BRA F V600E-mutant epithelioid glioblastoma to combination therapy with BRAF and MEK inhibitor: establishment and xenograft of a cell line to predict clinical efficacy. Kanemaru et al. Acta Neuropathologica Communications. 2019;7:119. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0774-7>.

Поступила в редакцию 26.02.2020 г.

T.I. Ashkhatcava¹, M.Yu. Tatarinova¹, L.M. Kogoniya², D.R. Naskhletashvili³, V.Yu. Zhukov⁴

Clinician's modern approaches to molecular genetic diagnosis of glioblastomas

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,

²Moscow regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow,

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,

⁴Federal State Autonomous Institution «N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article is devoted to the issue of molecular genetic diagnosis of cerebral glioblastomas. Despite significant advances in neurooncology, little progress has been made in prolonging the life of patients with cerebral glioblastoma, and a significant part of the effectiveness of treatment depends on the recognition of two prognostic biomarkers: mutations of the isocitrate dehydrogenase (IDH) promoter and the methylation of the O6-methylguanine methyl transferase (MGMT) promoter. The article summarizes the data of world and domestic clinical studies, allowing to supplement the histological characteristics of primary glioblastomas with genetic markers: the presence of the TERT mutation, EGFR amplification, loss of PTEN function, LOH 10q, and the presence of the BRAF mutation.

It should be noted that the amplification of EGFR, causing resistance to apoptotic stimuli and alkylating chemotherapy with Temozolomide, attracts much attention as a therapeutic target. The frequency of occurrence of the TERT mutation is 90% of all tumors of various genesis, most often the TERT mutation is found in oligodendroglioma or primary glioblastoma. Loss of heterozygosity in the region of localization of the PTEN gene is observed in many types of sporadic tumors, including more than 40% of glioblastomas. Mutations in this gene are found in tumors of the brain, endometrium, prostate, kidney, and mammary gland. The presence of a PTEN mutation is a poor prognostic factor.

LOH 22q is much more common in secondary glioblastomas (82%) than in primary glioblastomas (41%).

Among brain tumors, the BRAF mutation is most common with pleomorphic xanastrocytoma (60-70%). The BRAF V600E mutation was found in epithelioid glioblastoma, which is a rare and aggressive type of glioblastoma, characterized by an unfavorable prognosis (about 6 months) and frequent leptomeningeal spread.

Thus, knowledge of the molecular mechanisms of carcinogenesis will enable a personalized approach to treatment with glioblastomas of the brain.

Key words: review, IDH, MGMT, EGFR, TERT, PTEN, TP53, LOH, BRAF, glioblastoma