

# БОЛЕЗНИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА 3 СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GRADE III). МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**М.В. Агашкина, Т.Р. Измайлов**

Российский Научный центр рентгенодиагностики  
*ул. Профсоюзная, 86, Москва, Россия, 117997*

**М.А. Кунда**

Кафедра онкологии и рентгенодиагностики  
Медицинский институт  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

На сегодняшний день первичные опухоли головного мозга Grade III являются одной из самых тяжелых патологий в онкологии. Несмотря на использование различных методов лечения и их комбинаций, средняя продолжительность жизни больных с анапластическими глиомами не превышает 9—10 месяцев с момента установления диагноза. При рецидивах, после повторной операции медиана средней продолжительности жизни составляет 36 недель. Данная проблема диктует необходимость использования новых подходов и методов в лечении больных с анапластическими глиомами (Grade III). Существенно важным является определение чувствительности астроцитарных глиом к каким-либо внешним воздействиям и разработка подходов, позволяющих до начала лечения конкретного больного определить, какие из имеющихся терапевтических средств могут быть эффективными в данном случае.

**Ключевые слова:** анапластическая глиома (Grade III), молекулярно-генетические тесты, прогностические факторы.

Злокачественные глиомы являются наиболее распространенными первичными злокачественными опухолями и составляют 81% от всех злокачественных опухолей ГМ [1]. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов первичного злокачественного новообразования головного мозга и других отделов ЦНС в России в 2013 г. составило 3915, а среднегодовой темп прироста заболеваемости с 2003—2013 гг. составил 3,76% [2]. Злокачественные глиальные опу-

холи являются наиболее агрессивными и трудно поддающимися лечению новообразованиями, возникающими в головном мозге.

Гистологическая классификация опухолей головного мозга по степени злокачественности предоставляет клиницистам информацию относительно ожидаемого течения болезни. Выбор тактики лечения пациентов с астроцитарными опухолями головного мозга (Grade III) основывается на гистологических и иммуногистохимических данных. Тем не менее, пациенты с гистологически идентичными опухолями могут иметь очень разные результаты от проведенного лечения, особенно пациенты с олигодендроглиальными и астроцитарными глиомами (Grade III) [3].

Злокачественные опухоли головного мозга отличаются большим количеством генетических нарушений, проявляющимися снижением или повышением функции различных генов и приводящими тем самым к развитию опухоли.

Различия в молекулярно-генетическом профиле позволяют выделить несколько подтипов злокачественных глиом, которые отличаются как по клиническому течению, так и по чувствительности к лекарственным препаратам. Это обстоятельство является основой для разработки методов индивидуализированной терапии больных злокачественными глиомами [4].

В последнее время накоплено множество доказательств ведущей роли генетических повреждений в инициации и прогрессировании злокачественных опухолей головного мозга. Молекулярные исследования выявили ряд генетических и эпигенетических маркеров, которые могли бы способствовать более точному прогнозированию клинического течения и ответа на терапию у конкретного больного [5]. При этом ведущими мутациями в патогенезе анапластических глиом (Grade III) являются потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity — LOH) в длинном плече хромосомы 10 (LOH 10q) (например, мутация гена PTEN (10q23.3), мутации различных экзонов гена-супрессора p53, мутация гена EGFR, мутация гена p16, гиперметилирование промотора (гиперМП) — гена MGMT [6].

Наиболее важные молекулярные тесты с дифференциально-диагностической значимостью у больных с астроцитарными и олигодендроглиальными опухолями включают обнаружение генетических мутаций с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), IDH2, потерю гетерозиготности хромосом 1p19q, что наиболее характерно для олигодендроглиальных опухолей и указывающее на более благоприятный прогноз на проведенное лечение [7]. Так, при олигодендроглиальных опухолях, при наличии делеции 1p19q, положительный ответ на лечение составляет 92,3%, при отсутствии каких-либо делеций — 83,3%, при делеции 10q — лишь 14%, хотя при сочетании делеций 10q1p19q — до 50%. Полная утрата 1p является прогностически более благоприятным фактором, чем частичная делеция [8].

Мутация IDH1 и IDH2 преимущественно встречается при астроцитарных ГНС3 (в 68% случаев), АОД (57%), АА/АОА (58—75%), а также вторичных МГБ (80%), но крайне редко при первичных МГБ (16%), т.е. является ранним событием

в онкогенезе. Средний возраст пациентов с мутацией IDH1 составляет 33 года, при типе IDH2 — 53 года [4]. Основным генным нарушением при злокачественных глиомах является амплификация локусов на хромосоме 7p12, связанных с EGFR [9]. Амплификация и повышенная экспрессия гена EGFR наблюдается при многих опухолях и взаимосвязана с прогрессированием опухолевого роста и плохим прогнозом. При олигодендроглиомах она встречается менее чем у 10% больных [10], а при анапластических астироцитомах обнаружена у 33% больных [11]. EGFRvIII стимулирует опухолевый ангиогенез в злокачественных глиомах [12], что экспрессия EGFRvIII отвечает за агрессивное течение и рефрактерность к терапии.

Ген MGMT (06 метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) является ферментом, который принимает участие в репарации ДНК. Ген MGMT кодирует белок, отвечающий за восстановление ДНК после повреждений различной этиологии, в том числе после химиотерапии. Блокирование гена MGMT, путем метилирования его промотора, ведет к усилению воздействия цитотоксического фактора и активации процесса апоптоза.

Таким образом, высокий уровень экспрессии гена MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью опухоли к химиотерапии и к другим алкилирующим препаратам, в то время как низкая активность фермента увеличивает вероятность положительного ответа опухоли на проведение лечения [13]. Изучение молекулярно-генетических маркеров может способствовать более глубокому пониманию механизмов канцерогенеза и разработке новых стратегий лечения, направленных на индивидуализацию терапии с учетом соответствующего молекулярно-генетического профиля опухоли.

Наиболее достоверными в определении прогноза заболевания оказались возраст, общее состояние и степень злокачественности [14].

По данным исследования группы MDACC, проведенного с 1993 по 1999 г. [15], средний возраст 416 пациентов составлял 53 года, 70% из которых имели индекс Карновского более 80%: у 47% пациентов была выполнена 98%-ная резекция опухоли.

Средняя продолжительность жизни для пациентов с более чем 98%-й резекцией опухоли составила 13,4 мес. против 8,8 мес. у пациентов с меньшим объемом резекции ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, к основным прогностическим факторам, влияющим на прогноз, относятся: возраст, размер опухоли, объем оперативного вмешательства, гистологическая структура опухоли, индекс Карновского.

**Заключение.** Вышеизложенное подтверждает значимость определения факторов риска продолжительности жизни и исходов для различных групп пациентов, разработки дифференцированных методов комплексной терапии первичных анапластических глиом головного мозга 3 степени злокачественности (Grade III). Существенно важным является разработка подходов в лечении первичных астироцитарных глиом (Grade III), с учетом молекулярно-генетического профиля опухоли и факторов прогноза у конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G. et al.* The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review // *Neuro Oncol.* 2014 Jul; 16(7):896—913.
- [2] *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена». ISBN 978-5-85502-205; 2015.
- [3] *Weller M., Stupp R., Hegi M.E. et al.* Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice // *Neuro Oncol.* 2012 Sep; 14 Suppl 4: iv100-8.
- [4] *Борисов К.Е., Сакаева Д.Д.* Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом // *Архив патологии ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа, 3, 2013.*
- [5] *Bent M.J., Dubbink H.J., Marie Y. et al.* IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group // *Frenay M Clin Cancer Res.* 2010 Mar 1; 16(5):1597—604.
- [6] *Фениксов В.М.* Клинические и молекулярно-биологические прогностические факторы глиом головного мозга // ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования. На правах рукописи. М., 2010.
- [7] *Speirs C.K., Simpson J.R., Robinson C.G. et al.* Impact of 1p/19q codeletion and histology on outcomes of anaplastic gliomas treated with radiation therapy and temozolomide // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Feb 1; 91(2):268—76.
- [8] *Ramirez C., Bowman C., Mawruga C.A. et al.* Loss of 1p, 19q, and 10q heterozygosity prospectively predicts prognosis of oligodendroglial tumors — towards individualized tumor treatment? // *Neurooncology.* 2010; 12 (5): 490—9.
- [9] *Crespo I., Vital A.L., Nieuwenhuis A.B. et al.* Detailed characterization of alterations of chromosomes 7, 9, and 19 in glioblastomas as assessed by single-nucleotide polymorphism arrays // *J. Mol. Diagn.* 2011; 13 (6): 634—47.
- [10] *Frederick L., Wang X.Y., Eley G. et al.* Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas // *Cancer Res.* 2000; 60 (5): 1383.
- [11] *Ekstrand A.J., James C.D., Cavenee W.K. et al.* Genes for epidermal growth factor Receptor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo II // *Cancer Res.* 1991; 51, N 8. P. 2164—2172.
- [12] *Katanasaka Y., Kadera Y., Kitamura Y.* Epidermal growth factor receptor variant type III markedly accelerates angiogenesis and tumor growth via inducing c-myc mediated angiopoietin-like 4 expression in malignant glioma // *Mol Cancer.* 2013 Apr 25; 12:31. doi: 10.1186/1476-4598-12-31.
- [13] *Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н.* Молекулярные механизмы онкогенеза глиом головного мозга // *Украинский нейрохирургический журнал.* 2000. № 1(9).
- [14] *Erdem-Eraslan L., Gravendeel L. A, de Rooij J. et al.* Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951 // *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20; 31(3):328—26.
- [15] *Lacroix M., Abi-Said D., Fournier D., et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival // *J. Neurosurg.* 2001. Vol. 95. P. 190—198.
- [16] *Shi W., Wildrick D., Sawaya R.* Volumetric measurement of brain tumors from MR imaging // *J. Neurooncol.* 1998. Vol. 37. P. 87—93.

## THE MODERN STATE OF TREATMENT FOR PRIMARY BRAIN TUMORS 3 DEGREE OF MALIGNANCY (GRADE III). MOLECULAR GENETIC ASPECTS

**M.V. Anashkina, T.R. Izmailov**

Russian Scientific Center of Roentgenradiology of Russia  
Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia, 117997

**M.A. Kunda**

Department of oncology and roentgenradiology  
Peoples' Friendship University of Russia  
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117193

To date, primary brain tumors Grade III is one of the most severe oncological diseases. Despite the use of various treatment methods and their combinations, the average life expectancy of patients with anaplastic gliomas does not exceed 9—10 months from the time of diagnosis. In relapses, after repeated operations, the median life expectancy is 36 weeks. This problem necessitates the usage of new approaches and treatment methods of patients with anaplastic gliomas (Grade III). It is essential to define astrocytic glioma sensitivity to any external factors and develop approaches that allow pre-treatment of a particular patient to determine which of the available therapeutic agents can be effective in this case.

**Key words:** anaplastic glioma (Grade III), the molecular genetic tests, prognostic factors.

### REFERENCES

- [1] Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G. et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 2014 Jul; 16(7):896—913.
- [2] Kaprin A.D., Starinskaya V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality) // branch of Federal state institution “FMSC n.a. P.A. Herzen”. ISBN 978-5-85502-205-2. 2015.
- [3] Weller M., Stupp R., Hegi project M.E. et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol.* 2012 Sep; 14 Suppl 4: iv100-8.
- [4] Borison K.E., Sakayeva D.D. Gene disorders and molecular genetic subtypes of malignant gliomas. *Archives of Pathology. SIHC “Republican clinical oncologic dispensary”, Russia, Ufa, 20133. № 3.*
- [5] Bent J.M., Dubbink H.J., Marie Y. et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Frenay M Clin Cancer Res.* 2010 Mar 1; 16(5):1597—604.
- [6] Pheniksov V.M. Clinical and molecular-biological prognostic factors of gliomas. *SEI DPO Russian medical Academy of postgraduate education.* Manuscript. Moscow, 2010.
- [7] Speirs C.K., Simpson J.R., Robinson C.G. et al. Impact of 1p/19q codeletion and histology on outcomes of anaplastic gliomas treated with radiation therapy and temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jan 1; 91(2):268—76.
- [8] Ramirez C., Bowman C., Maurage C.A. et al. Loss of 1p, 19q, and 10q heterozygosity prospectively predicts prognosis of oligodendroglial tumors — towards individualized tumor treatment? *Neurooncology.* 2010; 12 (5): 490—9.
- [9] Crespo I., Vital A.L., Nieto A.B. et al. Detailed characterization of alterations of chromosomes 7, 9, and 10 in glioblastomas as assessed by single-nucleotide polymorphism arrays. *J. Mol. Diagnost.* 2011; 13 (6): 634—47.
- [10] Frederick L., Wang X.Y., Eley G. et al. Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas. *Cancer Res.* 2000; 60 (5): 1383.

- [11] Ekstrand A.J., James C.D., Cavenee W.K. et al. Genes for epidermal growth factor Receptor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo II *Cance Res.* 1991. 51, N 8. P. 2164—2172.
- [12] Katanasaka Y., Kodera Y., Kitamura Y. Epidermal growth factor receptor variant type III markedly accelerates angiogenesis and tumor growth via inducing c-myc also been other ideas where angiopoietin-like 4 expression in malignant glioma. *Mol Cancer.* 2013 Apr 25;12:31. doi: 10.1186/1476-4598-12-31.
- [13] Zozulya Y.A., Sen'ko L.N. Molecular mechanisms of oncogenesis of gliomas. *Ukrainian neurosurgical journal*, 2000. № 1 (9).
- [14] Erdem-Eraslan L, Gravendeel L.A., de Rooi J. et al. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):328—26.
- [15] Lacroix M., Abi-Said D., Fournier D. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforma: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* 2001. Vol. 95. P. 190—198.
- [16] Shi W., Wildrick D., Sawaya R. Volumetric measurement of brain tumors from MR imaging. *J. Neurooncol.* 1998. Vol. 37. P. 87—93.

СТАТЬЯ ОТОЗВАНА  
RETRACTED