



НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НИЗКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПИИ

Э. Т. Назаралиева¹, А. П. Герасимов¹, Ю. М. Забродская¹, Н. Е. Иванова¹,
М. А. Шевцов^{2,3}, В. А. Хачатрян¹

¹РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии
Российской академии наук, Санкт-Петербург,

³Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Глиомы – наиболее частые опухоли центральной нервной системы у детей с распространенностью до 30–35 % всех интракраниальных опухолей. Детские глиомы в основном представлены низкозлокачественными глиомами (low grade gliomas), которые классифицируются как 1-я или 2-я степенью аномалии в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС. Применение современных геномных и эпигеномных технологий для подробного описания генетического профиля опухолей головного мозга у детей является сравнительно новым диагностическим направлением. Благодаря открытию ряда маркеров неблагоприятного прогноза нейроэпителиальных опухолей были определены мишени противоопухолевой терапии. В статье представлены современные мировые данные о ряде генетических маркерах, имеющих потенциальное и подтвержденное клиническое значение в диагностике и лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. Для достижения поставленной цели мы выполнили поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины. В статье приведены характеристика отдельных, наиболее значимых маркеров глиом головного мозга с низкой злокачественностью у детей и принципы их таргетной молекулярной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиома головного мозга, дети, диагностические маркеры.

Для цитирования: Назаралиева Э. Т., Герасимов А. П., Забродская Ю. М., Иванова Н. Е., Шевцов М. А., Хачатрян В. А. Некоторые генетические маркеры низкозлокачественных глиом головного мозга у детей и их потенциальное значение в разработке терапии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2021;13(4):103–110.

SOME GENETIC MARKERS OF LOW MALIGNANT BRAIN GLIOMAS IN CHILDREN AND THEIR POTENTIAL SIGNIFICANCE IN THE THERAPY DEVELOPMENT

E. T. Nazaralieva¹, A. P. Gerasimov¹, Yu. M. Zabrodskaya¹, N. E. Ivanova¹,
M. A. Shevtsov^{2,3}, W. A. Khachatryan¹

¹Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery – branch of Federal Almazov North-West Medical
Research Centre, Saint Petersburg

²Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences

³Scientific Center of the World Level “Center for Personalized Medicine”, Federal State Budgetary Institution “National Medical
Research Center named after V. A. Almazov” of the Ministry of Health

ABSTRACT

Gliomas are the most common CNS tumors in children with a prevalence of up to 30–35 % of all intracranial tumors. Children's gliomas are mainly low-grade gliomas, which are classified as grade 1 or 2 according to the WHO classification of CNS tumors. The use of modern genomic and epigenomic technologies for a detailed description of the genetic profile of brain tumors in children is a relatively new diagnostic approach. The targets for anticancer therapy have been identified due to discovery of some markers for poor prognosis of neuroepithelial tumors. So, the aim of this study was to conduct a literature review of genetic markers with potential and confirmed clinical significance in the diagnosis and treatment of neuroepithelial brain tumors in children. To achieve this goal, we searched for scientific publications in evidence-based medicine databases. The article describes the characteristics of some most significant markers of brain gliomas with low malignancy in children and principles of their targeted molecular therapy.

KEY WORDS: brain glioma, children, diagnostic markers.

For citation: Nazaralieva E. T., Gerasimov A. P., Zabrodskaya Y. M., Ivanova N. E., Shevtsov M. A., Khachatryan V. A. Some genetic markers of low-grade brain gliomas in children and their potential significance in the development of therapy. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2021;13(4):103–110.

Введение

Применение современных геномных и эпигеномных технологий для подробного описания генетического профиля опухолей головного мозга у детей является сравнительно новым диагностическим направлением, которое получило развитие вместе с секвенированием нового поколения (от англ. next generation sequencing, NGS) [1–3].

При том, что существует ряд отдельных работ и целых направлений для изучения молекулярно-генетической диагностики опухолей центральной нервной системы (ЦНС), в настоящее время нет единого мнения относительно внедрения наиболее ценных методов для повседневной клинической практики. Многие клиники используют традиционные панели антител для иммуногистохимического исследования и / или флуоресцентных тестов гибридизации in situ (от англ. fluorescence in situ hybridization, FISH-тест) для определения ключевых молекулярных биомаркеров. Некоторые научные центры применяют клинически апробированные панели NGS для выявления молекулярных полиморфизмов в выбранных подгруппах педиатрических пациентов с опухолями головного мозга [4–7]. Данные исследования подтвердили возможность молекулярного профилирования и выявления клинически значимых генетических изменений. Благодаря открытию ряда маркеров риска неблагоприятного прогноза нейроэпителиальных опухолей были определены мишени противораковой терапии [8,9], которые также сподвигли на продвижение дальнейшего изучения геномных характеристик нейроонкологии в педиатрической практике.

Атлас генома рака (от англ. – The Cancer Genome Atlas, TCGA), крупномасштабный консорциум по изучению генома рака, начал свой трехлетний пилотный проект в 2006 году. Исследование было сконцентрировано преимущественно на глиобластомах и в итоге представило характеристику 33 типов рака, включая 10 редких видов [10]. В последствии пересмотр классификации опухолей ЦНС экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году начал учитывать данные молекулярной диагностики опухолей головного мозга в дополнение к традиционной гистопатологической картине заболевания [11]. Вместе с большими шагами в эволюции изучения генетических маркеров, это направление изменило клиническое понимание молекулярных основ опухолей головного мозга, которые являются основной причиной смерти детей от рака [12,13]. Таким образом, приоритетным направлением развития детской нейроонкологии является реализация этих знаний в клинической практике.

Целью настоящего исследования было проведение литературного обзора ряда генетических маркеров, име-

ющих потенциальное и подтвержденное клиническое значение в диагностике и лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели мы выполнили поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, e-Library). Поиск также проводился с помощью специализированных поисковых систем (GoogleScholar, ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka) за период с 2004 по 2020 год. Данный обзор не носил систематический характер. Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей. Ключевыми словами для поиска стали: “глиома головного мозга”, “дети”, “диагностические маркеры”, “лечение”, “brain glioma”, “children”, “diagnostic markers”, “treatment”. После окончания этапа автоматического поиска нами был проведен самостоятельный поиск публикаций, который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников, включенных в настоящий обзор. Всего в обзор было включено 62 релевантных источника информации.

Результаты

Глиомы – наиболее частые опухоли ЦНС у детей и подростков [14] с распространенностью, достигающей 30–35 % всех интракраниальных опухолей [15]. Детские глиомы в основном представлены низкоклеточными глиомами (low grade gliomas – LGG), которые классифицируются как 1-я или 2-я степенью анаплазии в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС и представляют собой медленно растущие поражения. Глиома низкой степени злокачественности у детей принципиально отличается от глиомы у взрослых пациентов, генетическая картина у которых характеризуется наличием мутации изоцитратдегидрогеназы IDH 1/2 (от англ. isocitrate dehydrogenase, IDH) и в целом имеет благоприятный прогноз [16]. Глиомы в настоящее время полностью не излечиваются, несмотря на попытки использовать все доступные в настоящее время методы лечения. Поэтому цель лечения низкоклеточных глиом, которую ставят перед собой нейрохирурги, детские онкологи и лучевые терапевты – это улучшение качества жизни пациентов и предотвращение долгосрочных последствий на организм и ежедневную деятельность пациента.

В 2021 году была разработана и опубликована Классификация опухолей центральной нервной системы в пятом издании, в которую были внесены важные изменения, повышающие роль молекуляр-

ной диагностики, в частности, профилирования ДНК-метиломы, в классификации опухолей головного мозга [17]. В то же время при составлении классификации авторами были использован устоявшийся подход использования гистологии и иммуногистохимии, что подчеркивает необходимость комплексной диагностики таких опухолей. Таблица 1 представляет основные гены и белки, играющие ключевую роль при анализе диагностически важных изменений при различных глиомах головного мозга. Для некоторых опухолевых групп в данной классификации проведена группировка в соответствии с генетическими изменениями, которые при некоторых типах опухолей позволяют провести полную диагностику (например, по наличию мутации IDH и H3 дикий тип); для других опухолей данная классификация является лишь промежуточным этапом на пути более точной классификации. Примерами таких переходных заболеваний являются такие семейства опухолей, как диффузные глиомы низкой степени злокачественности у детей; некоторые типы опухолей включают несколько подтипов с общими молекулярными особенностями, в то время как другие типы можно точно определить по одному признаку [15]. Ниже мы приводим характеристику отдельных, наиболее значимых маркеров глиом головного мозга с низкой степенью злокачественности у детей.

Мутация в гене H3F3A – H3 K27M

В пересмотр классификации ВОЗ от 2016 года среди вновь включенных глиом была введена диффузная срединная глиома с мутацией в гене K27M (глиома H3K27M), центральная глиома объединяющая Grade II–IV у детей в категории астроцитарных опухолей и имеющая низкие показатели выживаемости [11]. Независимо от наличия ядерной атипии, картины митоза, эндотелиальной пролиферации и областей некрозов диффузные срединные глиомы с мутацией H3 K27M следует клинически расценивать как Grade IV [11,15]. При этом для опухолей, не имеющих срединной локализации и инфильтративного роста, данный маркер может иметь иное прогностическое значение [15].

Помимо мутации H3 K27M, у пациентов с диффузной срединной глиомой также могут обнаруживаться мутации TP53 (50 %), PPM1D (15 %), ACVR1 (20 %), PDGFRA (10 %) и SMARCA4 / B (<5 % случаев) [18,19] (Таблица 1).

RAS-митоген-активируемой протеинкиназы

Низкозлокачественные глиомы образуют гетерогенную группу новообразований, которые включают опухоли преимущественно глиальной гистологии, включая астроцитарные и / или олигодендроглиальные, а также опухоли смешанной нейронально-глиальной морфологии. Эти опухоли относятся к степени I и II в соответствии с действующей классификацией ВОЗ, в которой они отличаются от глиомы высокой степени злокачественности на основании определенных морфологических особенностей или,

в случае диффузной глиомы, на основании отсутствия некроза, митозов и пролиферации микрососудов [11,12,20,21].

В последнее десятилетие появились важные молекулярные данные, позволяющие предположить, что низкозлокачественные глиомы демонстрируют активность RAS-митоген-активируемой протеинкиназы (RAS / MAPK) [22–24]. Эти данные привели к увеличению использования мишенных терапевтических средств, которые дополняют и / или заменяют старые химиотерапевтические подходы. По мере того, как неизбежно наступает эпоха таргетной терапии, необходима краткая классификационная схема, распознающая молекулярные особенности низкозлокачественных глиом.

KIAA1549-BRAF Альтернативный механизм активации RAS/MAPK каскада связан со структурными перестройками гена BRAF. Так, например, при пилоцитарной астроцитоме с частотой до 70 % выявляется слияние генов KIAA1549–BRAF [15,25,26].

Ранние работы, изучающие изменения числа копий в пилоцитарной астроцитоме, выявили усиление очага у 7q34, которое включало ген BRAF [27,28]. В другом исследовании было показано, что это усиление могло быть результатом тандемной дупликации, приводящей к образованию нового онкогенного слияния, KIAA1549-BRAF [29]. Эта перестройка приводит к потере N-концевого регуляторного домена BRAF, что ведет к восходящей регуляции пути передачи сигналов RAS / MAPK [99]. Было описано пять отдельных экзон-экзонных соединений KIAA1549-BRAF, включая 16; 9, 15; 9, 16; 11, 18; 10 и 19; 9 в порядке распространенности [29,30], каждое из которых приводило к потере регулирующего домена BRAF.

Несмотря на достаточно подробные данные в этой области, дополнительные исследования подтвердили участие KIAA1549-BRAF в патогенезе других новообразований ЦНС [31–33]. Всего на KIAA1549-BRAF приходится 30–40 % низкозлокачественных глиом на уровне детской популяции [34]. Из-за своей предрасположенности к возникновению в определенных опухолях (например, пилоцитарная астроцитома) и в анатомически доступных местах (мозжечок), опухоли с генетическим слиянием KIAA1549-BRAF часто поддаются полному хирургическому удалению, имеют отличную общую выживаемость и редко прогрессируют [25,35,36]. Таким образом, структурные нарушения и точечные мутации гена BRAF являются перспективными мишенями терапевтического воздействия в детской нейроонкологии [15].

BRAF p.V600E

Мутации в BRAF, при которых валин заменяется глутаминовой кислотой в положении 600 (p.V600E), действуют как фосфомиметик в сигнальном каскаде RAS / MAPK, делая его конститутивно активным [37,38]. В низкозлокачественных глиомах распро-

Таблица 1. Ключевые диагностические гены, молекулы, пути и их комбинации при глиомах головного мозга
Table 1. Key diagnostic genes, molecules, pathways and their combinations in brain gliomas

Тип опухоли	Измененные гены / молекулярные профили
Астроцитома, IDH-мутант	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
Олигодендроглиома, IDH-мутант и кодированный 1p / 19q	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT промотор, CIC, FUBP1, NOTCH1
Глиобластома, IDH-дикого (немутированного) типа	TERT промотор, хромосомы 7/10, EGFR
Диффузная астроцитома, измененная MYB или MYBL1	MYB, MYBL1
Ангиоцентрическая глиома	MYB
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	BRAF, мутации генов FGFR
Диффузная глиома низкой степени злокачественности, MAPK с измененным путем	FGFR 1, BRAF
Диффузная глиома средней линии, H3 K27-измененная	H3K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP
Диффузная глиома полушария, H3 G34-мутант	H3 G34, TP53, ATRX
Диффузная глиома высокой степени злокачественности у детей, H3-дикий тип и IDH-дикий тип	IDH-дикий тип, H3-дикий тип, PDGFRA, MYCN, EGFR (метилом)
Глиома полушария младенческого типа	Семейство HTPK, ALK, ROS, MET
Пилоцитарная астроцитома	KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными признаками	BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A / B (метилом)
Плеоморфная ксантоастроцитома	BRAF, CDKN2A / B
Субэпендимная гигантоклеточная астроцитома	TSC1, TSC2
Хордоидная глиома	PRKCA
Астробластома, MN1-измененная	MN1
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	FGFR1
Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками и ядерными кластерами	Хромосома 14 (метилом)
Папиллярная глионейрональная опухоль	PRKCA
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	FGFR1, PIK3CA, NF1
Миксоидная глионейрональная опухоль	PDGFRA
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	IAA1549-BRAF слияние, 1p (метилом)

страненность мутации BRAF p.V600E заметно варьирует в зависимости от гистологии и локализации опухоли. Плеоморфная ксантоастроцитома (40–80 %) [39,40], диффузная астроцитома (30–40 %) [38,39] и ганглиоглиома (25–45 %) [36,40,42] часто содержат BRAF p.V600E, тогда как при пилоцитарной астроцитоме (5–10 %) [36,40] или глионейрональных опухолях (5 %) [40,43,44] BRAF p.V600E встречается существенно реже.

Супратенториальные поражения также с большей вероятностью содержат BRAF p.V600E по сравнению с поражениями мозжечка, в то время как для KIAA1549-BRAF характерна обратная картина [22,27,32,44]. Важно отметить, что, несмотря на эти особенности, мутация BRAF p.V600E не ограничена ни гистологически, ни пространственно [36,45]. Помимо p.V600E, могут встречаться редкие случаи BRAF p.V600D и BRAF p.V504_R506dup, описанные

ранее в десмопластических детских астроцитомах / глиомах и пилоцитарных астроцитомах соответственно [46,47].

CRAF слияния

CRAF относится к протоонкогенам из семейства RAF. Генетические слияния с участием CRAF (RAF1) человеческого гомолога гена v-raf, участвующего в пролиферации и выживании клеток, чаще всего идентифицируются в пилоцитарной астроцитоме. К ним относятся QKI-RAF1 [14,48], FYCO-RAF1 [14], TRIM33-RAF1 [49], SRGAP3-RAF1 [29] и ATG7-RAF1 [50]. Как и в случае неканонических слияний BRAF, слияния CRAF, как было показано в ряде исследований, активируют путь RAS / MAPK [29,51]. Из-за редкости слияния CRAF их клиническое значение на сегодняшний день до конца не изучено.

Генетические изменения в низкоккачественных глиомах, не относящиеся к RAS / MAPK сигнальному пути

Степень сходства молекулярных данных по каскаду RAS / MAPK обоснованно привела к предположению, что низкоккачественные глиомы являются патологией преимущественно прогрессирующей в одном направлении [22,24,33]. Однако, несмотря на это, также были описаны некоторые генетические изменения, которые, по-видимому, не влияют напрямую на передачу сигналов RAS / MAPK. Возможно, эти абберрации действительно влияют на этиологический путь через механизмы, которые еще требуют изучения.

Мутации MYB

Протоонкоген Myb (с-MYB) является членом семейства транскрипционных факторов миелобласто-за, названного в честь гена вируса миелобласто-за птиц (v-Myb), который вызывает миелоидный лейкоз у кур. Он играет важную роль в контроле пролиферации и дифференцировки гематopoэтических и других клеток-предшественников и имеет хорошо описанные протоонкогенные функции как при лейкемии человека, так и при солидных опухолях. Считается, что суперэнхансеры с-MYB являются следствием хромосомной транслокации, которая, в свою очередь вызывает сверхэкспрессию с-MYB [52,53].

Роль MYB в низкоккачественных глиомах у детей была впервые описана в 2010 г. Tatevosian и соавт. которые идентифицировали амплификацию MYB в 2 из 14 диффузных астроцитом и фокальную делецию концевой области MYB в 1 из 2 ангиоцентрических глиом [54]. Авторы пришли к выводу, что 60 % диффузных астроцитом демонстрируют повышенную регуляцию MYB на уровне белка, но не смогли идентифицировать причину, ответственную за данное событие. Это открытие было позже подтверждено, когда было установлено, что в 22 % диффузных глиом головного мозга, включая диффузную астроцитому и ангиоцентрическую глиому, наблюдается слияние MYB3 или, что встречается несколько реже, амплификация гена [14].

По данным Bandopadhyay и соавт. было обнаружено, что 10 % низкоккачественных глиом содержали изменения MYB, чаще всего в виде слияния MYB-QKI, включая ангиоцентрические глиомы [55]. Вероятно, это слияние является следствием гиперэкспрессии и активации белка MYB, также функции QKI [55]. Работа по изучению генетики нетипичных нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности показала, что 87 % и 41 % ангиоцентрических глиом и диффузных астроцитом, соответственно, несут изменения MYB [32]. Также при генетических исследованиях могут встречаться варианты MYB-ESR1, MYB-PCDHGA1, MYB-LOC105378099, MYB-MMP16, MYB-LOC154902 и MYB-MAML2 в дополнение к идентификации MYB-QKI [32,56].

Важно отметить, что изменения MYB гистологически ограничены ангиоцентрическими и диффузными глиомами, что сужает их рамки клинического применения.

Таргетная молекулярная терапия низкоккачественных глиом Ингибиторы BRAF

Ингибиторы BRAF первого поколения, включая дабрафениб и вемурафениб, показали отличные результаты у пациентов с меланомой, у них был идентифицирован генетический маркер BRAF p.V600E. В настоящее время данные препараты проходят клинические испытания при низкоккачественных глиомах детского возраста [57]. Опубликованные в открытых источниках результаты использования этих лекарственных средств указывают на клиническую эффективность препаратов и в ряде случаев отмечается полный ответ на проводимую терапию [45,58]. Позднее эти данные были подтверждены в более крупной когорте опухолей BRAF p.V600E, в которых любой из ингибиторов BRAF индуцировал значительную циторедукцию и увеличивал общую выживаемость у пациентов [36]. Оптимистические результаты подтолкнули исследователей к проведению клинических испытаний I фазы во многих медицинских центрах. Так по данным Kieran и соавт. применение дабрафениба приводило к ответу на проводимую терапию в 41 % случаев по сравнению с контрольной группой. К сожалению, в источнике нет информации по ивентам в контрольной группе [59]. В настоящее время проводится последующее исследование по безопасности и подбору оптимальной дозы препаратов (NCT01677741). Несмотря на их эффективность в опухолях BRAF p.V600E, ингибиторы BRAF первого поколения приводят к парадоксальной активации передачи сигналов RAS / MAPK при использовании в опухолях несущих мутацию KIAA1549-BRAF либо BRAF дикого типа [60]. Так при испытании сорафениба, который вызвал ускоренный рост опухоли, исследователи были вынуждены преждевременно завершить клиническую апробацию [61]. Для повышения терапевтической эффективности были разработаны агенты второго поколения, которые, с одной стороны, подавляли BRAF, а с другой стороны не активировали сигнальный путь RAS / MAPK [62].

Следует отметить, что низкоккачественные глиомы со слиянием CRAF, не реагируют на ингибиторы BRAF как первого, так и второго поколения. По всей видимости этот эффект может быть обусловлен межбелковым взаимодействием, опосредованным партнерами по слиянию CRAF [51]. Данный факт подчеркивает необходимость тщательной молекулярной характеристики низкоккачественных глиом у детей до принятия решения о лечении и приводит к выводу о необходимости учитывать риск проведения испытаний без надлежащей молекулярной характеристики.

Ингибиторы MEK

Для низкоккачественных глиом у детей, которые не подходят для ингибиторов BRAF типа I (NF1-pLGG, KIAA1549-BRAF и т.д.), ингибирование MEK стало многообещающей терапевтической стратегией. В настоящее время четыре ингибитора MEK, включая селуметиниб [25,63], траметиниб (NCT03363217), кобиметиниб (NCT02639546) и биниметиниб (NCT02285439), находятся на различных этапах клинических испытаний. В отношении селуметиниба завершены исследования фазы I и II [25,63]. Исследование фазы I, посвященное NF1-ассоциированному и спорадически резистентному или прогрессирующему типу низкоккачественных глиом у детей, показало, что 32/38 пациентов демонстрировали либо стабилизацию заболевания, либо уменьшение размера опухоли [25]. Сходные результаты были получены в исследовании фазы II, где использование селуметиниба в рецидивирующих низкоккачественных глиомах имело достаточно высокие результаты: 40 % пациентов с NF1 достигли частичного ответа и только у 1 пациента наблюдалось прогрессирование заболевания во время лечения [63]. Испытание траметиниба с участием 6 пациентов дало 2 частичных и 3 незначительных ответа, в то время как у 1 пациента также наблюдалось прогрессирование заболевания [64,65]. Учитывая полученные в исследованиях положительные результаты, в настоящее время принимаются усилия по оценке использования селуметиниба у впервые диагностированных пациентов как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Заключение

Молекулярная стратификация низкоккачественных глиом у детей, приводящая к значительным клиническим эффектам, в настоящее время становится одним из доступных способов диагностики и выбора персонализированного лечения. Испытания, проводимые в отношении таких специфических ингибиторов, как ингибиторы BRAF p.V600E и MEK, являются многообещающими в плане повышения эффективности проводимой терапии.

Ожидаемая доступность агентов, нацеленных на специфические генетические маркеры, вклю-

чая ингибиторы редких слияний, делает точную диагностику ключом к ведению таких пациентов. Действительно, текущее исследование MATCH (NCT03155620), проводимое Национальным институтом рака и детской онкологической группой, направленное на сопоставление действенных мутаций с 9 исследуемыми методами лечения, дает представление о перспективах лечения низкоккачественных глиом у детей. В этом контексте важно знать, какие методы, не зависящие от дорогостоящих технологий на основе NGS, доступны для использования.

Важно отметить, что молекулярная стратификация – это только один из факторов, определяющих поведение низкоккачественных глиом у детей. Другие факторы, такие как возраст, расположение опухоли и гистопатология, необходимы для обоснования комплексного подхода к прогнозированию и лечению низкоккачественных глиом у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2020-901 от 13.11.2020 г. The work was supported by the grant of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-15-2020-901 dated 13.11.20.

ORCID авторов / ORCID of authors

Назаралиева Элеонора Тууганбаевна /

Nazaralieva Eleonora Tuuganbaevna

<https://orcid.org/0000-0001-6165-9544>

Герасимов Александр Павлович /

Gerasimov Alexander Pavlovich

<https://orcid.org/0000-0001-9787-8132>

Забродская Юлия Михайловна /

Zabrodskaia Yulia Mikhailovna

<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Шевцов Максим Алексеевич / Shevtsov Maxim Alekseevich

<https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>

Иванова Наталья Евгеньевна / Ivanova Natalia Evgenievna

<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Хачатрян Вильям Арамович /

Khachatryan William Aramovich

<https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

Литература/References

1. Kool M. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas // *Acta Neuropathol.* 2012. Vol. 123, № 4. P. 473–484.
2. Northcott P.A. et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes // *Nature.* Nature Publishing Group, 2012. Vol. 487, № 7409. P. 49–56.
3. Sturm D. et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs // *Cell.* 2016. Vol. 164, № 5. P. 1060–1072.
4. Kline C.N. et al. Targeted next-generation sequencing of pediatric neuro-oncology patients improves diagnosis, identifies pathogenic germline mutations, and directs targeted therapy // *Neuro. Oncol.* 2017. Vol. 19, № 5. P. 699–709.
5. Ramkissoon S.H. et al. Clinical targeted exome-based sequencing in combination with genome-wide copy number profiling: Precision

- medicine analysis of 203 pediatric brain tumors // *Neuro. Oncol.* Neuro Oncol, 2017. Vol. 19, № 7. P. 986–996.
6. Mody R.J. et al. Integrative clinical sequencing in the management of refractory or relapsed cancer in youth // *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* American Medical Association, 2015. Vol. 314, № 9. P. 913–925.
7. Parsons D.W. et al. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors // *JAMA Oncol.* American Medical Association, 2016. Vol. 2, № 5. P. 616–624.
8. Shevtsov M., Huile G., Multhoff G. Membrane heat shock protein 70: a theranostic target for cancer therapy // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. The Royal Society*, 2018. Vol. 373, № 1738.
9. Keedy V.L. et al. American Society of clinical oncology provisional clinical opinion: Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 2011. Vol. 29, № 15. P. 2121–2127.
10. McLendon R. et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways // *Nature.* Nature Publishing Group, 2008. Vol. 455, № 7216. P. 1061–1068.
11. Louis D.N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathologica.* Acta Neuropathol, 2016. Vol. 131, № 6. P. 803–820.
12. Louis D.N. et al. International Society Of Neuropathology – Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading // *Brain pathology (Zurich, Switzerland).* Brain Pathol, 2014. Vol. 24, № 5. P. 429–435.
13. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // *CA. Cancer J. Clin.* CA Cancer J Clin, 2013. Vol. 63, № 1. P. 11–30.
14. Zhang J. et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas // *Nat. Genet.* Nat Genet, 2013. Vol. 45, № 6. P. 602–612.
15. Zaytseva M.A. et al. Molecular genetic features of pediatric gliomas // *Pediatr. Hematol. Immunopathol. Fund – Doctors, Innovations, Science for Children*, 2019. Vol. 18, № 4. P. 109–117.
16. Venneti S., Huse J. T. The evolving molecular genetics of low-grade glioma // *Adv. Anat. Pathol.* NIH Public Access, 2015. Vol. 22, № 2. P. 94.
17. DN L. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Neuro. Oncol.* Neuro Oncol, 2021. Vol. 23, № 8. P. 1231–1251.
18. Nikbakht H. et al. Spatial and temporal homogeneity of driver mutations in diffuse intrinsic pontine glioma // *Nat. Commun.* Nat Commun, 2016. Vol. 7.
19. Solomon D.A. et al. Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations // *Brain Pathol.* Wiley-Blackwell, 2016. Vol. 26, № 5. P. 569–580.
20. Perry A., Wesseling P. Histologic classification of gliomas // *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier, 2016. Vol. 134. P. 71–95.
21. Sievert A.J., Fisher M. J. Pediatric low-grade gliomas // *Journal of Child Neurology.* SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, 2009. Vol. 24, № 11. P. 1397–1408.
22. Collins V.P., Jones D. T.W., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers // *Acta Neuropathologica.* Acta Neuropathol, 2015. Vol. 129, № 6. P. 775–788.
23. Jones D.T.W. et al. MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma // *Cellular and Molecular Life Sciences.* Cell Mol Life Sci, 2012. Vol. 69, № 11. P. 1799–1811.
24. Northcott P.A., Pfister S. M., Jones D. T.W. Next-generation (epi) genetic drivers of childhood brain tumours and the outlook for targeted therapies // *The Lancet Oncology.* Lancet Oncol, 2015. Vol. 16, № 6. P. e293–e302.
25. Banerjee A. et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: A Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study // *Neuro. Oncol.* Neuro Oncol, 2017. Vol. 19, № 8. P. 1135–1144.
26. Becker A.P. et al. KIAA1549: BRAF Gene Fusion and FGFR1 Hotspot Mutations Are Prognostic Factors in Pilocytic Astrocytomas // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* J Neuropathol Exp Neurol, 2015. Vol. 74, № 7. P. 743–754.
27. Dias-Santagata D. et al. Brav V600E mutations are common in pleomorphic xanthoastrocytoma: Diagnostic and therapeutic implications // *PLoS One.* PLoS One, 2011. Vol. 6, № 3.
28. Pfister S. et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas // *J. Clin. Invest.* J Clin Invest, 2008. Vol. 118, № 5. P. 1739–1749.
29. Jones D.T.W. et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas // *Cancer Res.* American Association for Cancer Research, 2008. Vol. 68, № 21. P. 8673–8677.
30. Sievert A.J. et al. Duplication of 7q34 in pediatric low-grade astrocytomas detected by high-density single-nucleotide polymorphism-based genotype arrays results in a novel BRAF fusion gene // *Brain Pathol.* Brain Pathol, 2009. Vol. 19, № 3. P. 449–458.
31. Jacob K. et al. Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours // *Br. J. Cancer.* Br J Cancer, 2009. Vol. 101, № 4. P. 722–733.
32. Qaddoumi I. et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology // *Acta Neuropathol.* Acta Neuropathol, 2016. Vol. 131, № 6. P. 833–845.
33. Tatevossian R.G. et al. MAPK pathway activation and the origins of pediatric low-grade astrocytomas // *Journal of Cellular Physiology.* J Cell Physiol, 2010. Vol. 222, № 3. P. 509–514.
34. Ryall S. et al. Multiplex detection of pediatric low-grade glioma signature fusion transcripts and duplications using the NanoString nCounter system // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* J Neuropathol Exp Neurol, 2017. Vol. 76, № 7. P. 562–570.
35. Hawkins C. et al. BRAF-KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma // *Clin. Cancer Res.* Clin Cancer Res, 2011. Vol. 17, № 14. P. 4790–4798.
36. Lassaletta A. et al. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 2017. Vol. 35, № 25. P. 2934–2941.
37. Garnett M.J., Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene // *Cancer Cell.* Cancer Cell, 2004. Vol. 6, № 4. P. 313–319.
38. Yuan J. et al. The MAPK and AMPK signalings: Interplay and implication in targeted cancer therapy // *Journal of Hematology and Oncology.* BioMed Central, 2020. Vol. 13, № 1. P. 1–19.
39. Gierke M. et al. Analysis of IDH1-R132 mutation, BRAF V600 mutation and KIAA1549–BRAF fusion transcript status in central nervous system tumors supports pediatric tumor classification // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* J Cancer Res Clin Oncol, 2016. Vol. 142, № 1. P. 89–100.
40. Schindler G. et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar

- pilocytic astrocytoma // *Acta Neuropathol. Acta Neuropathol*, 2011. Vol. 121, № 3. P. 397–405.
41. Schiffman J.D. et al. Oncogenic BRAF mutation with CDKN2A inactivation is characteristic of a subset of pediatric malignant astrocytomas // *Cancer Res. Cancer Res*, 2010. Vol. 70, № 2. P. 512–519.
 42. Pekmezci M. et al. The genetic landscape of ganglioglioma // *Acta Neuropathol. Commun. Acta Neuropathol Commun*, 2018. Vol. 6, № 1. P. 47.
 43. Dimitriadis E. et al. BRAF alterations in pediatric low grade gliomas and mixed neuronal-glial tumors // *J. Neurooncol. Springer*, 2013. Vol. 113, № 3. P. 353–358.
 44. Dodgshun A.J. et al. Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood: treatment outcomes and BRAF alterations including V600E mutation // *J. Neurooncol. Springer*, 2016. Vol. 128, № 2. P. 293–302.
 45. Chamberlain M. C. Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: A retrospective case series // *J. Neurooncol. Springer*, 2013. Vol. 114, № 2. P. 237–240.
 46. Chatterjee D. et al. Desmoplastic non-infantile astrocytoma/ganglioglioma: rare low-grade tumor with frequent BRAF V600E mutation // *Hum. Pathol. Hum Pathol*, 2018. Vol. 80. P. 186–191.
 47. Khater F. et al. Recurrent somatic BRAF insertion (p.V504_R506dup): a tumor marker and a potential therapeutic target in pilocytic astrocytoma // *Oncogene. Oncogene*, 2019. Vol. 38, № 16. P. 2994–3002.
 48. Komori T. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: The major points of revision // *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2017. Vol. 57, № 7.
 49. Deng M.Y. et al. Molecularly defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features // *Acta Neuropathol. Acta Neuropathol*, 2018. Vol. 136, № 2. P. 239–253.
 50. Johnson A. et al. Comprehensive Genomic Profiling of 282 Pediatric Low- and High-Grade Gliomas Reveals Genomic Drivers, Tumor Mutational Burden, and Hypermutation Signatures // *Oncologist. Oncologist*, 2017. Vol. 22, № 12. P. 1478–1490.
 51. Jain P. et al. CRAF gene fusions in pediatric low-grade gliomas define a distinct drug response based on dimerization profiles // *Oncogene. Oncogene*, 2017. Vol. 36, № 45. P. 6348–6358.
 52. Pattabiraman D.R., Gonda T.J. Role and potential for therapeutic targeting of MYB in leukemia // *Leukemia. Leukemia*, 2013. Vol. 27, № 2. P. 269–277.
 53. Liu Y. et al. Integrated regulatory models for inference of subtype-specific susceptibilities in glioblastoma // *Mol. Syst. Biol. John Wiley & Sons, Ltd*, 2020. Vol. 16, № 9. P. e9506.
 54. Tatevossian R.G. et al. MYB upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas // *Acta Neuropathol. Acta Neuropathol*, 2010. Vol. 120, № 6. P. 731–743.
 55. Bandopadhyay P. et al. MYB-QKI rearrangements in angiocentric glioma drive tumorigenicity through a tripartite mechanism // *Nat. Genet. Nat Genet*, 2016. Vol. 48, № 3. P. 273–282.
 56. Chiang J. et al. A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a MYB or MYBL1 alteration // *Acta Neuropathologica. Acta Neuropathol*, 2019. Vol. 138, № 6. P. 1091–1092.
 57. Hauschild A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet. Lancet*, 2012. Vol. 380, № 9839. P. 358–365.
 58. Aguilera D. et al. Successful Retreatment of a Child with a Refractory Brainstem Ganglioglioma with Vemurafenib // *Pediatr. Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer*, 2016. Vol. 63, № 3. P. 541–543.
 59. Kieran M.W. et al. CNS tumours The first study of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600-mutant relapsed or refractory low-grade gliomas // *Ann. Oncol. Elsevier*, 2016. Vol. 27. P. vi557.
 60. Sievert A.J. et al. Paradoxical activation and RAF inhibitor resistance of BRAF protein kinase fusions characterizing pediatric astrocytomas // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. Vol. 110, № 15. P. 5957–5962.
 61. Karajannis M.A. et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas // *Neuro. Oncol. Neuro Oncol*, 2014. Vol. 16, № 10. P. 1408–1416.
 62. Tutuka C.S.A. et al. PLX8394, a new generation BRAF inhibitor, selectively inhibits BRAF in colonic adenocarcinoma cells and prevents paradoxical MAPK pathway activation // *Molecular Cancer. Mol Cancer*, 2017. Vol. 16, № 1.
 63. Fangusaro J. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol. Lancet Oncol*, 2019. Vol. 20, № 7. P. 1011–1022.
 64. Kondyli M. et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas // *J. Neurooncol. Springer*, 2018. Vol. 140, № 2. P. 435–444.
 65. Ryall S., Tabori U., Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics // *Acta Neuropathologica Communications. BioMed Central*, 2020. Vol. 8, № 1. P. 1–22.