

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-51-58



Роль полного экзомного секвенирования при назначении таргетных препаратов пациентам с мультиформной глиобластомой

А.В. Каминский¹, Н.П. Зверев^{1,2}, А.А. Ляховец^{1,2}, Д.Р. Насхлеташвили³, М.А. Гайрян², А.А. Исаев², Д.Н. Хмелькова², И.Л. Плакса⁴

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, Высоковольтная ул., 9;

²ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, 188663 Ленинградская обл., пгт. Кузьмолровский, ул. Заозерная, 2

Контакты: Артем Вячеславович Каминский kaminsart@mail.ru

Введение. Глиобластома – наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная глиальная опухоль головного мозга взрослых пациентов. Медиана общей выживаемости при этой патологии варьирует от 3 до 12 мес, при этом лишь 5 % больных живут более 5 лет. Современные методы лечения позволяют несколько увеличить продолжительность жизни пациентов с глиобластомой, но не во всех случаях.

Цель исследования – определить целесообразность направления биопсийного материала пациентов с глиобластомой на полное экзомное секвенирование с использованием расширенной панели генов для назначения новой таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 28 пациентов с мультиформной глиобластомой. Проведено исследование Foundation One CDx, использовались метод экстракции ДНК из парафинового блока и секвенирование нового поколения. Оценивали 4 класса геномных изменений в 324 генах, интроны 34 генов, участвующих в перегруппировках, а также микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли. Для каждого профиля опухоли подобраны индивидуальные варианты терапии в соответствии с современным состоянием научных знаний, даны ссылки на соответствующие научные исследования. От некоторых пациентов удалось получить обратную связь для оценки динамики их состояния и наличия изменений терапии после выполненного исследования.

Результаты. Определены гены, в которых наиболее часто встречаются мутации: *EGFR* – у 11 пациентов, *CDKN2A* – у 13, *TP53* – у 9, *TERT* (часто встречающиеся мутации промотора гена *TERT* с.-124C>T и с.-146C>T) – у 15, *MTAP* – у 10. Установлены средний уровень мутационной нагрузки 4,5 мут/МБ и отсутствие микросателлитной нестабильности опухоли. Выявлены 6 пациентов, которым удалось подобрать таргетную терапию.

Заключение. Секвенирование с использованием расширенной панели генов целесообразно и рекомендуется пациентам с мультиформной глиобластомой для подбора новой таргетной терапии.

Ключевые слова: мультиформная глиобластома, секвенирование, *EGFR*, *CDKN2A*, *TP53*, *TERT*, *MTAP*, таргетная терапия

Для цитирования: Каминский А.В., Зверев Н.П., Ляховец А.А. и др. Роль полного экзомного секвенирования при назначении таргетных препаратов пациентам с мультиформной глиобластомой. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):51–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-51-58

The role of complete exomic sequencing in the administration of targeted drugs in patients with multiform glioblastoma

A.V. Kaminskiy¹, N.P. Zverev¹, A.A. Lyakhovets¹, D.R. Naskhletashvili³, M.A. Gairyan², A.A. Isaev², D.N. Khmelkova², I.L. Plaksa⁴

¹Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovolttnaya St., Ryazan 390026, Russia;

²Center of Genetics and Reproductive Medicine “Genetiko”; Bld. 1, 3 Gubkin St., Moscow 119333, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴L.D. Roman Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 2 Zaozernaya St.; Leningrad Region 188663, Urban-type Settlement Kuzmolovsky, Russia

Contacts: Artem Vyacheslavovich Kaminskiy kaminsart@mail.ru

Introduction. Glioblastoma is the most common primary malignant glial tumor of the brain in adult patients. Median overall survival for this pathology varies between 3 and 12 months, and only 5 % of patients live for more than 5 years. Current treatment methods allow to slightly increase lifespan of the patients with glioblastoma but not in all cases.

Aim – to determine the utility of full exome sequencing of biopsy materials of patients with glioblastoma using expanded gene panel for prescription of new targeted therapy.

Materials and methods. The study included 28 patients with glioblastoma multiforme. Foundation One CDx assay was performed using DNA extraction from a paraffin block and next-generation sequencing. In total, 4 classes of genomic changes in 324 genes, introns of 34 genes taking part in rearrangements, as well as microsatellite instability and tumor mutation load were evaluated. For every tumor profile, individual therapy options were identified in accordance with the current knowledge, references for the relevant scientific studies were included. From some patients, feedback was received allowing to evaluate the dynamics of their condition and changes in therapy after the performed study.

Results. Genes in which mutations are the most common were identified: *EGFR* – in 11 patients, *CDKN2A* – in 13, *TP53* – in 9, *TERT* (frequent mutations in *TERT* gene promoters c.-124C>T and c.-146C>T) – in 15, *MTAP* – in 10. Mean mutation level was 4.5 mutations/MB and tumors did not have microsatellite instability. For 6 patients, appropriate targeted therapy was identified.

Conclusion. Sequencing using an extended gene panel is justified and recommended for patients with glioblastoma multiforme for selection of new targeted therapy.

Keywords: glioblastoma multiforme, sequencing, *EGFR*, *CDKN2A*, *TP53*, *TERT*, *MTAP*, targeted therapy

For citation: Kaminskiy A.V., Zverev N.P., Lyakhovets A.A. et al. The role of complete exomic sequencing in the appointment of targeted drugs in patients with multiforme glioblastoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023; 13(1):51–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-51-58

Введение

Глиобластома (ГБ) — наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная глиальная опухоль головного мозга взрослых пациентов (с преимущественно астроцитарной дифференцировкой) [1, 2]. В Швейцарии заболеваемость ГБ составляет 3,5 случая на 100 тыс. населения, в США — 2,5–3 случая [3]. В России на данный момент не ведется регистрация опухолей головного мозга по нозологии. Как правило, новообразования головного и спинного мозга классифицируются как опухоли центральной нервной системы и другие опухоли человека, поэтому достоверно оценить заболеваемость ГБ в нашей стране в настоящее время не представляется возможным [4]. Глиобластома — одна из наиболее злокачественных опухолей. Медиана общей выживаемости при этой патологии варьирует от 3 до 12 мес, при этом лишь 5 % больных живут более 5 лет после установления диагноза [3, 5–7]. Современные методы лечения позволяют несколько увеличить продолжительность жизни пациентов с ГБ, но не во всех случаях [7–8].

Цель исследования — определить целесообразность направления биопсийного материала пациентов с ГБ на полное экзомное секвенирование для назначения новой таргетной терапии.

Материалы и методы

В исследование вошли 28 пациентов с мультиформной ГБ в возрасте от 6 до 69 лет (15 женщин и 13 мужчин). Средний возраст заболевания у женщин составил 46 лет, у мужчин — 39 лет. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Проведено исследование Foundation One CDx (F1CDx), использовались метод экстракции ДНК из па-

рафинового блока и секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS). F1CDx — метод диагностики *in vitro* на основе NGS, позволяющий выявлять мутации в виде замен, инсерций и делеций (инделлы), изменений числа копий (CNV) в 324 генах, а также определенные генные перестройки и геномные сигнатуры, в том числе микросателлитную нестабильность и мутационную нагрузку опухоли (tumor mutational burden, TMB), с использованием ДНК, которую выделяют из образцов опухолевой ткани, фиксированных формалином и заключенных в парафин (FFPE). Тест применяют в качестве метода диагностики для выявления пациентов, которые могут получить пользу от определенной терапии в соответствии с зарегистрированными показаниями. Кроме того, F1CDx предназначен для оценки профиля опухолевых мутаций для дальнейшего применения квалифицированными медицинскими работниками в соответствии с рекомендациями специалистов у больных солидными злокачественными опухолями.

Результаты

Всем участникам исследования проведен генетический анализ биоптатов опухоли, что позволило выявить наиболее часто встречающиеся мутации и отсортировать их по этому признаку (табл. 2).

Определены гены, в которых наиболее часто встречаются мутации: *EGFR* — у 11 пациентов, *CDKN2A* — у 13, *TP53* — у 9, *TERT* (часто встречающиеся мутации промотора гена *TERT* с.-124C>T (C228T) и с.-146C>T (C250T) — у 15, *MTAP* (часто встречающаяся мутация — потеря 5–8-го экзона) — у 10.

В ходе анализа результатов NGS были выделены гены, которые не являются клинически значимыми,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Количество предложенных клинических исследований, <i>n</i> Number of suggested clinical trials, <i>n</i>	Количество предложенных пациентам препаратов, проходящих клинические исследования, <i>n</i> Number of medications offered to patients undergoing clinical trials, <i>n</i>
1	2	3	4	5
1	Ж F	60	20	9
2	Ж F	60	7	10
3	Ж F	55	2	10
4	М M	51	7	19
5	М M	48	7	10
6	Ж F	56	7	10
7	Ж F	55	9	21
8	М M	68	9	20
9	М M	22	0	10
10	М M	63	3	10
11	М M	42	7	10
12	М M	47	0	5
13	Ж F	53	5	16
14	Ж F	68	5	21
15	Ж F	30	2	15
16	Ж F	46	4	11
17	М M	13	5	15
18	Ж F	17	4	13
19	Ж F	32	10	27

Окончание табл. 1
The end of table 1

1	2	3	4	5
20	М M	69	5	20
21	М M	6	7	13
22	Ж F	34	3	15
23	М M	40	5	21
24	М M	31	4	11
25	Ж F	15	0	10
26	Ж F	72	2	13
27	Ж F	34	5	15
28	М M	10	7	10

Примечание. Ж – женский; М – мужской.
Note. F – female, M – male.

но встречаются у некоторых пациентов. К ним относятся гены *ATR* (3 случая), *ALK* (3 случая), *BCOR* (3 случая), *SPEN* (4 случая) и *RET* (3 случая); мутации в них не встречались совместно друг с другом. Определить возможную клиническую значимость этих генов в развитии ГБ не удалось.

Через 6 мес после обследования был проведен устный опрос пациентов для уточнения изменения терапии по результатам генетического тестирования. В ходе опроса установлено, что 6 больным после тестирования удалось подобрать новую таргетную терапию:

- пациент 21 с мутациями *EGFR* v769_D770insASV и *TP53* E339fs*8 на данный момент успешно проходит курс лечения препаратом авастин;
- пациент 22 с мутацией *TP53* R158H начал проходить 2-й курс терапии;
- пациенту 27 с мутацией *TP53* R282W подобрали препарат, который проходит клиническое испытание;
- пациент 12 с мутацией с.-146C>T промотора гена *TERT* также проходит лечение;
- пациенту 10 с потерей *CDKN2B*, потерей 5–8-го экзона гена *MTAP* и мутацией с.-146C>T таргетная терапия не помогла;
- пациенту 1 с амплификацией гена *EGFR*, мутацией *EGFR*vIII, потерей *CDKN2B*, потерей 3–8-го экзона гена *MTAP*, мутацией с.-124C>T промотора

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся мутации у пациентов с мультиформной глиобластомой

Table 2. The most common mutations in patients with glioblastoma multiforme

Пациент Patients	<i>EGFR</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>MTAP</i>	<i>TERT</i>	<i>TP53</i>
1	Амплификация гена <i>EGFR</i> <i>EGFR</i> gene amplification	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 3–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 3–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
2	Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i>	Мутация сайта сплайсинга 151-1-1G>Т и 194-4-1G>Т гена <i>CDKN2A/B</i> Mutation of the splicing site 151-1-1G>Т and 194-4-1G>Т of the <i>CDKN2A/B</i> gene	—	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
3	—	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
4	Амплификация гена <i>EGFR</i> , субклональный <i>EGFR</i> G719S, <i>EGFRvIVa</i> <i>EGFR</i> gene amplification, subclonal G719S <i>EGFRvIVa</i>	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
5	Амплификация гена <i>EGFR</i> , субклональный <i>EGFR</i> L62R, <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, subclonal L62R, <i>EGFRvIII</i>	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
6	Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i>	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	—	с.-146С>ТТ промотора гена <i>TERT</i> с.-146С>ТТ of <i>TERT</i> gene promoter	—
7	Амплификация гена <i>EGFR</i> , субклональный <i>EGFR</i> A289V, <i>EGFRvIVa</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, subclonal <i>EGFR</i> A289V, <i>EGFRvIVa</i> , <i>EGFRvIII</i>	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
8	Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> , <i>EGFRvIVa</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i> , <i>EGFRvIVa</i>	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
9	—	—	—	—	TP53 R273C
10	—	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-146С>ТТ промотора гена <i>TERT</i> с.-146С>ТТ of <i>TERT</i> gene promoter	—
11	Амплификация гена <i>EGFR</i> , R222C <i>EGFR</i> gene amplification, R222C	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 5–8	с.-124С>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124С>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—

Окончание табл. 2

The end of table 2

Пациент Patients	<i>EGFR</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>MTAP</i>	<i>TERT</i>	<i>TP53</i>
12	—	—	—	с.-146C>ТТ промотора гена <i>TERT</i> с.-146C>ТТ of <i>TERT</i> gene promoter	—
13	—	—	—	с.-124C>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124C>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
14	—	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	—	с.-124C>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124C>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
15	—	—	—	—	TP53 E298
16	—	—	—	—	TP53 G244S
17	—	—	—	—	TP53 N131del
18	—	—	—	—	TP53 H179R
19	—	—	—	—	—
20	Амплификация гена <i>EGFR</i> , <i>EGFRvIII</i> <i>EGFR</i> gene amplification, <i>EGFRvIII</i>	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 5-го экзона гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exon 5	-124C>Т промотора гена <i>TERT</i> -124C>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
21	Инсерция в 20-м экзоне гена <i>EGFR</i> Insertion in the 20 th <i>EGFR</i> gene exon	—	—	—	TP53 E339fs*8
22	—	—	—	—	—
23	EGFR A289V	—	—	—	—
24	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	TP53 R273C
26	—	Потеря гена <i>CDKN2A/B</i> <i>CDKN2A/B</i> gene loss	Потеря 6–8-го экзонов гена <i>MTAP</i> Loss of <i>MTAP</i> gene exons 6–8	с.-124C>Т промотора гена <i>TERT</i> с.-124C>Т of <i>TERT</i> gene promoter	—
27	—	—	—	—	TP53 R282W
28	—	—	—	—	TP53 D281N

гена *TERT* был предложен препарат, но лечение не проводилось в связи с летальным исходом больного.

Обсуждение

При проведении исследования всем пациентам удалось подобрать препараты, которые проходят клинические испытания. Двадцати пяти из 28 больных предложены лекарственные средства, зарегистриро-

ванные в странах Европейского союза и использующиеся при ГБ.

Пяти пациентам из тех, с кем удалось связаться, была подобрана терапия. Пациент 1 умер до начала лечения, оценить результат не удалось, пациенту 10 таргетная терапия не помогла, пациент 27 ожидает завершения клинического испытания препарата. Двое больных получают таргетные препараты.

У всех пациентов выборки мультиформная ГБ была микросателлитно стабильной, что характерно для данного вида опухоли. Отсутствие микросателлитной нестабильности снижает вероятность ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), включая зарегистрированные препараты ниволумаб и пембролизумаб, и делает нецелесообразным их использование у больных ГБ [9].

Медиана ТМВ при ГБ в крупномасштабном исследовании, в которое вошли 129 пациентов, составляет 2,7 мутации на мегабазу (мут/Мб) [10]; при перерасчете медианы ТМВ участников нашего исследования выявлено значение в 4,5 мут/Мб. Полученные результаты согласуются с данными более обширной выборки пациентов, свидетельствуют о низкой ТМВ и предполагают неэффективность ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 или лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) по сравнению с пациентами, в опухолях которых средние уровни ТМВ выше.

Для мультиформной ГБ характерны 3 гена, в которых чаще всего обнаруживаются мутации при секвенировании, — это гены *EGFR*, *IDH1*, *PDGFRA*.

Ген *EGFR*. По данным крупных исследований, амплификация (повышение копийности) гена *EGFR* происходит приблизительно в 40 % ГБ. Также наряду с амплификацией этого гена при ГБ выявляется его мутантная форма — *EGFRvIII*. В нашей работе при пересчете на процентное соотношение мутации в гене *EGFR* встречались в 39 % случаев, 32 % из которых связаны с амплификацией гена [11].

Присутствие мутантной формы *EGFR* ассоциировано с худшим прогнозом: снижением показателей общей выживаемости и ускорением прогрессирования заболевания. Таргетная терапия цетуксимабом, матузумабом и панитумумабом неэффективна в блокировании димеризации и активации *EGFR* в клетках ГБ, поэтому применение данных препаратов нецелесообразно.

Ген *IDH1*. В базе данных «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) мутации в гене *IDH1* были выявлены в 77 % случаев глиомы более низкой степени злокачественности и в 5 % случаев ГБ. Мутации *IDH1/2* являются надежным маркером благоприятного прогноза в отношении общей выживаемости при глиоме II–III степени злокачественности [12–13].

В нашем исследовании лишь у 3 пациентов удалось выявить мутации в этом гене. Ни одному из них не был предложен вариант таргетной терапии, что исключило данную мутацию из значимых для лечения первичной ГБ.

Ген *PDGFRA*. Ретроспективный анализ образцов глиомы TCGA показал повышенную экспрессию *ERBB3*, коррелирующую с повышенной экспрессией

PDGFRA. Экспрессия и коэкспрессия этих генов были показателями неблагоприятного прогноза в когорте пациентов с ГБ. Повышение экспрессии *PDGFRA* связано с высокой степенью злокачественности опухоли, а также с низкими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных ГБ [14].

В нашем исследовании мутации в гене *PDGFRA* определялись лишь у 2 пациентов из всей выборки, что предполагает более высокие показатели выживаемости у больных без экспрессии этого гена.

Ген *TERT*. Это обратная транскриптаза теломеразы, каталитическая субъединица комплекса теломеразы, необходимого для поддержания адекватной длины хромосом. Мутации промоторного региона *TERT* значительно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ГБ. Эта корреляция может быть обусловлена связью с первичной ГБ в отличие от *IDH*-позитивной вторичной ГБ.

Определение наличия однонуклеотидных полиморфизмов *TERT* проведено 128 пациентам с первичной ГБ. Мутации промотора гена *TERT* были связаны с более низкими показателями общей выживаемости: 11 мес против 20 мес ($p = 0,002$) для C228T и 12 мес против 20 мес ($p = 0,04$) для C250T [15].

Ген *PTEN*. Данные TCGA по ГБ показали высокую распространенность мутаций, влияющих на ген *PTEN*. Этот опухолевый супрессор является негативным регулятором сигнального пути PI3K/АКТ, активация которого необходима для клеточной выживаемости. *PTEN* также выполняет роль опухолевого супрессора в клеточном ядре, обеспечивая целостность генома. Потеря функции этого гена вызывает нарушение функции CHK1 (checkpoint kinase 1), что, в свою очередь, приводит к накоплению двунитевых разрывов и геномной нестабильности. *PTEN* также регулирует экспрессию *RAD51* — ключевого белка, участвующего в гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR). Доклинические исследования показали сильную связь между мутациями в *PTEN* и снижением функции гомологичной рекомбинации, что позволило предположить эффективность ингибиторов PARP в терапии ГБ. Однако результаты недавнего доклинического исследования не продемонстрировали эффективность PARP-ингибиторов велипариба и олапариба при лечении *PTEN*-мутантной ГБ [16].

Ген *MTAP*. На основе базы данных TCGA в анализ общей выживаемости были включены 398 взрослых пациентов с глиобластомой, 331 (83,1 %) из которых умерли за общее время наблюдения: 138 (76,6 %) — в группе без мутаций в гене *MTAP* и 193 (88,5 %) — с мутациями в этом гене. Больные с отсутствием экспрессии *MTAP* имели лучшие показатели выживаемости, чем больные с экспрессией *MTAP* (медиана выживаемости $9,8 \pm 0,86$ и $6,23 \pm 0,70$ мес соответственно; $p = 0,00023$) [17].

Ген *CDKN2A/B*. Гены *MTAP* и *CDKN2A/B* находятся в одном и том же локусе хромосомы — 9p21.3. В нашей выборке наблюдались сочетанные мутации этих генов.

Анализ выживаемости по методу Каплана—Майера при ГБ продемонстрировал более низкие показатели выживаемости без прогрессирования при наличии гомозиготной делеции *CDKN2A* в 2 исследованиях (средние значения 16 мес против 30 мес) и общей выживаемости в 4 исследованиях (средние значения 38 мес против 86 мес). С помощью многофакторных анализов выявлено, что гомозиготная делеция *CDKN2A* была предиктором значительно более низких показателей безрецидивной и общей выживаемости как при глиомах низкой степени злокачественности, так и при ГБ во всех включенных в анализ исследованиях [18].

При оценке набора геномных aberrаций у пациентов было отмечено, что мутации в генах *CDKN2A/B* и *TP53* не встречались совместно. Чем обусловлено данное явление, выяснить не удалось.

Анализ данных пациентов с ГБ, прошедших генетическое тестирование FICDx, показал, что у 13 из 28 пациентов встречаются мутации в гене *CDKN2A*, у 9 — в генах *PTEN* и *TP53*, у 15 — в гене *TERT*, у 10 — в гене *MTAP* и только у 11 — в клинически значимом гене *EGFR*. Это позволяет предположить клиническую значимость мутаций, обнаруженных в этих генах, и поднять вопрос о включении их в перечень характерных мутаций для ГБ.

Заключение

На основании данных пациентов, включенных в исследование, изменения терапии удалось добиться

у 6 из 28 больных, поэтому проведение полного экзомного секвенирования целесообразно и клинически значимо.

Пациенты с мультиформной ГБ не являются целевой группой для назначения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-L1. Данные лекарственных препараты не влияют на продолжительность жизни и общую выживаемость.

Мутации в характерных для ГБ генах *EGFR*, *IDH1* и *PDGFRA* в нашем исследовании не дали значимых результатов для подбора терапии и изменения тактики ведения пациентов. Это свидетельствует о том, что следует обращать внимание на мутации в других генах как на возможные цели лечения.

Обнаруженные гены *CDKN2A*, *MTAP*, *TERT* и *TP53* влияют на прогноз, течение и варианты терапии у пациентов с ГБ и встречаются отдельно от генов, ассоциированных с заболеванием (*EGFR*, *IDH1*, *PDGFRA*), что определяет их клиническую значимость и поднимает вопрос о включении в перечень генов, мутации в которых необходимо выявлять при ГБ.

Устный опрос пациентов, прошедших тестирование в течение года, позволил уточнить, у какого числа больных удалось выявить клинически значимые гены (6/28), и предложить новый вариант таргетной терапии. Исходя из большого числа пациентов, у которых удалось определить мутантные гены и которым была подобрана новая терапия, можно сделать вывод о целесообразности проведения генетического тестирования при мультиформной ГБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th edn. Lyon: IARC, 2007.
2. Burger P.C., Scheithauer B.W., Kleinschmidt-DeMasters B.K. et al. Diagnostic pathology. Neuropathology. Ed. by P.C. Burger. 1st edn. Salt Lake City, Utah: Amirsys Publ. Inc., 2012.
3. Bienkowski M., Piaskowski S., Stoczyńska-Fidelus E. et al. Screening for EGFR amplifications with a novel method and their significance for the outcome of glioblastoma patients. PLoS One 2013;8(6):e65444. DOI: 10.1371/journal.pone.0065444
4. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в лечении злокачественных глиом головного мозга. Современная онкология 2002;4(1):1–4. Kobayakov G.L. Chemotherapy in the treatment of malignant gliomas of the brain. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2002;4(1):1–4. (In Russ.).
5. Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Желудкова О.Г. и др. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2014;78(2):3–11. Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Zheludkova O.G. et al. Comparative characteristics of genetic aberrations in glioblastomas in children and adults. Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko 2014;78(2):3–11. (In Russ.).
6. Komori T. Pathology and genetics of diffuse gliomas in adults. Neurol Med Chir (Tokyo) 2015;55(1):28–37. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0229
7. Korshunov A., Sycheva R., Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age <50 years. Cancer 2005;104(4):825–32. DOI: 10.1002/cncr.21221
8. Смолин А.В., Конев А.В., Кобяков Г.Л. и др. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга. Фарма-тека 2011;7:41–49. Smolin A.V., Konev A.V., Kobayakov G.L. et al. Chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme of the brain. Farmateka = Pharmateka 2011;7:41. (In Russ.).
9. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. Pd-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
10. Chalmers Z.R., Connolly C.F., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. Genome Med 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
11. Залетаев Д.В., Пальцев М.А. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний. М.: Медицина, 2009. Zaltaev D.V., Paltsev M.A. Systems of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of oncological diseases. Moscow: Medicine, 2009. (In Russ.).

12. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121
13. Brennan C.W., Verhaak R.G.W., McKenna A. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013;155(2):462–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.034
14. Song K., Yuan Y., Lin Y. et al. ERBB3, IGF1R, and TGFBR2 expression correlate with PDGFR expression in glioblastoma and participate in PDGFR inhibitor resistance of glioblastoma cells. *Am J Cancer Res* 2018;8(5):792–809.
15. Mosrati M.A., Malmström A., Lysiak M. et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget* 2015;6(18):16663–73. DOI: 10.18632/oncotarget.4389
16. Генс Г.П., Саникович В.Д., Милейко В.А., Лебедева А.А. Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(2):60–76. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76
17. Menezes W.P., Silva V.A.O., Gomes I.N.F. et al. Loss of 5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) is frequent in high-grade gliomas; nevertheless, it is not associated with higher tumor aggressiveness. *Cells* 2020;20(9):492. DOI: 10.3390/cells9020492
18. Lu V.M., O'Connor K.P., Shah A.H. et al. The prognostic significance of CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: a systematic review of the contemporary literature. *J Neurooncol* 2020;148(2):221–9. DOI: 10.1007/s11060-020-03528-2
- Guens G.P., Sanikovich V.D., Mileyko V.A., Lebedeva A.A. Glioblastoma: a molecular genetic portrait and modern therapeutic strategies for drug treatment. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021;8(2):60–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76

Вклад авторов

А.В. Каминский: написание текста статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
М.А. Гайрян, Д.Р. Насхлеташвили: предоставление данных для анализа;
Н.П. Зверев, А.А. Ляховец: разработка дизайна исследования, редактирование;
А.А. Исаев, Д.Н. Хмелькова: получение данных для анализа;
И.Л. Плакса: научное консультирование, научное редактирование.

Authors' contributions

A.V. Kaminskiy: article writing, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article;
M.A. Gayryan, D.R. Naskhletashvili: providing data for analysis;
N.P. Zverev, A.A. Lyakhovets: research design development, editing;
A.A. Isaev, D.N. Khmelkova: obtaining data for analysis;
I.L. Plaksa: scientific consulting, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Каминский / A.V. Kaminskiy: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0921>
Н.П. Зверев / N.P. Zverev: <https://orcid.org/0000-0001-8642-9569>
А.А. Ляховец / A.A. Lyakhovets: <https://orcid.org/0000-0001-7281-2612>
Д.Р. Насхлеташвили / D.R. Naskhletashvili: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>
Д.Н. Хмелькова / D.N. Khmelkova: <https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>
А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>
И.Л. Плакса / I.L. Plaksa: <https://orcid.org/0000-0001-6600-0933>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the ethics of Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.01.2023. Принята к публикации: 03.02.2023.

Article submitted: 05.01.2023. Accepted for publication: 03.02.2023.