

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117

Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей

М.А. Зайцева¹, Л.А. Ясько¹, Л.И. Папуша¹, А.Е. Друй^{1,2}¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Глиомы – самые распространенные опухоли центральной нервной системы с чрезвычайно вариабельным клиническим течением. Широкое распространение высокопроизводительных технологий в исследовательской практике позволило расширить знания о молекулярной биологии глиальных опухолей, а также определить новые патогенетические и прогностические маркеры для подбора персонализированной противоопухолевой терапии. В обзоре обсуждается роль соматических мутаций в генах *BRAF*, *H3F3A*, *Hist1H3B/C*, *IDH1/2*, транслокаций с участием генов *BRAF*, *NTRK1/2/3* и нарушений числа копий генов *CDKN2A/B* в патогенезе глиом у детей, а также возможность стратификации пациентов на группы риска в соответствии с прогностической значимостью патогенных вариантов.

Ключевые слова: дети, глиомы, молекулярные маркеры

Зайцева М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 109–117.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 10.09.2019

Принята к печати 07.11.2019

Контактная информация:

Зайцева Маргарита Алексеевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,

ул. Саморы Машела, 1

E-mail: astice@list.ru

Molecular genetic features of pediatric gliomas

M.A. Zaytseva¹, L.A. Yasko¹, L.I. Papusha¹, A.E. Druy^{1,2}¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow² Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

Gliomas are the most common central nervous system tumors demonstrating an extremely broad range of clinical behavior. Over last few decades the understanding of molecular genetic mechanisms of tumor initiation and progression increased significantly. Furthermore, the identification of prognostic and predictive biomarkers aids the development of personalized and risk-adapted therapeutic approaches. In this review, we summarize the molecular findings in pediatric gliomas, both low and high grade (LGG and HGG), focusing on recurrent somatic mutations. There are nucleotide substitutions in *BRAF*, *H3F3A*, *Hist1H3B/C*, *IDH1/2* genes, *BRAF* and *NTRK1/2/3* fusions, and *CDKN2A/B* copy-number aberrations, known to be clinically relevant in the prognosis defining or predicting the efficacy of targeted therapy. We also describe how these findings could pave the way towards the novel genetic classification and risk-group stratification for pediatric patients with glial tumors.

Key words: children, gliomas, molecular markers

Zaytseva M.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (4): 109–117.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117

© 2019 by NMRC PHOI

Received 10.09.2019

Accepted 07.11.2019

Correspondence:

Margarita A. Zaytseva, MD, clinical laboratory diagnostics, laboratory of molecular oncology of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: astice@list.ru

Глиомы представляют собой гетерогенную группу опухолей нейроэпителиального происхождения. Интерес к проблеме глиальных опухолей у детей обусловлен двумя основными причинами: стабильно высоким удельным весом в структуре онкологической патологии [1] и отсутствием значимых достижений в результатах лечения, несмотря на впечатляющие успехи в области фундаментальной нейроонкологии и накопленные знания о молекулярном патогенезе глиом.

Низкозлокачественные глиомы (*low grade gliomas* – LGG) – самые распространенные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей и подростков, составляющие 30–35% всех интракраниальных опухолей. К ним относятся пилоцитарная астроцитома (ПА), пиломиксоидная астроцитома (ПМА), диффузная астроцитома (ДА), ганглиоглиома (ГГ), плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА) и др. [1, 2]. LGG характеризуются индолентным клиническим течением и имеют благоприятный

прогноз с 5-летней выживаемостью 80–95% в зависимости от локализации и радикальности удаления [3]. Однако некоторые LGG более агрессивны, склонны к продолженному росту и в редких случаях – к злокачественной трансформации, что, вероятно, обусловлено дополнительными молекулярными аномалиями в геноме опухоли.

Глиомы высокой степени злокачественности (*high grade gliomas* – HGG), к которым относятся анапластическая астроцитома (АА), анапластическая ПКА, анапластическая ГГ и глиобластома (ГБ), составляют 10% всех опухолей ЦНС у детей; чаще поражают срединные структуры головного мозга (зрительный бугор, ствол), что обуславливает их крайне агрессивное течение, а также сложность радикального хирургического удаления ввиду инвазивного роста и локализации вблизи витальных центров [1]. Несмотря на современные стандарты лечения, HGG в детском возрасте имеют неблагоприятный исход заболевания.

На сегодняшний день благодаря широкому распространению высокопроизводительных технологий известны некоторые молекулярные события, которые задействованы в злокачественной трансформации клеток нейроглии. В качестве наиболее значимых молекулярно-генетических маркеров глиом у детей рассматривают соматические мутации в генах *BRAF*, *H3F3A*, *Hist1H3B/C*, *IDH1/2*, транслокации с участием генов *BRAF* и *NTRK1/2/3*, а также нарушение копийности генов *CDKN2A/B*.

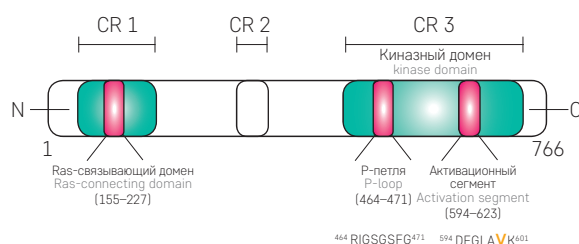
Роль протоонкогена *BRAF* в молекулярной этиологии глиом низкой степени злокачественности. Ведущая роль в молекулярной этиологии LGG у детей принадлежит протоонкогену *BRAF* из семейства *RAF*-генов (*ARAF*, *BRAF* и *CRAF*). Ген *BRAF* расположен на длинном плече хромосомы 7 в хромосомном регионе 7q34, имеет протяженность ~190 kb и содержит 18 экзонов. Белковый продукт гена *BRAF* – серин-треониновая киназа B-Raf, участвующая в передаче митогенных сигналов от клеточной мембраны к ядру в сигнальном пути RAS/MAPK. Протеинкиназа B-Raf состоит из 766 аминокислот, образующих три консервативных фрагмента (*Conserved Region*). Фрагменты CR1 и CR2 образуют регуляторный домен, необходимый для связывания RAS и активации B-Raf. Фрагмент CR3 содержит киназный домен, в его составе выделяют N-участок, связывающий аденозинтрифосфат (АТФ), и С-участок, связывающий субстратные белки MEK1 и MEK2. N-участок содержит фосфатный домен (Р-петлю), который при связывании АТФ стабилизирует его фосфатную группу. С-участок содержит активационный сегмент (А-петлю), функция которого заключается в поддержании протеинкиназы в неактивном состоянии, пока Р-петля вновь не свяжет молекулу АТФ (рисунк). Фрагмент CR1 – аутоингибитор киназного домена B-Raf [4].

Рисунок

Схематическое изображение первичной структуры протеинкиназы B-Raf; отмечены консервативные фрагменты (*Conserved Region*) CR1, CR2, CR3, киназный домен, области Р-петли и активационного сегмента. Остаток аминокислоты валин (V600) в активационном сегменте, наиболее часто подверженной заменам, выделен красным цветом

Figure

Scheme of the B-raf protein kinase primary structure. The following regions are marked: conserved region (CR1, CR2, CR3), kinase domain, P-loop and activation segment. The amino acid residue valine in the position 600, which is most prone to substitutions, is highlighted by red color



Механизмы aberrантной активации протеинкиназы B-Raf в разных гистологических вариантах LGG принципиально отличаются. Наиболее частая причина aberrантной активации RAS/MAPK сигнального пути – точечные мутации гена *BRAF*. Большинство из идентифицированных соматических мутаций *BRAF* сосредоточены в области активационного и АТФ-связывающего доменов. Эти мутации нарушают взаимодействие Р- и А-петель, приводя к неконтролируемой активации протеинкиназы B-Raf и нижележащих звеньев сигнального пути RAS/MAPK [5, 6]. Наиболее распространенная активирующая мутация *BRAF* – миссенс-мутация, при которой нуклеотидная замена T1799A в экзоне 15 приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (V600E). С наибольшей частотой мутация *BRAF* V600E встречается при ПКА, ГГ, ДА и ПА вне мозжечковой локализации [3, 7, 8]. По данным A. Lassaletta и соавт., в исследуемой группе из 405 пациентов с LGG указанная мутация обнаружена в 78% случаев ПКА; ГГ – в 49% и ДА – в 43,5% [3]. G. Schindler и соавт. сообщили о сходной частоте обнаружения мутации *BRAF* V600E в разных гистологических вариантах LGG у детей, а также о редко (< 1%) встречающихся инсерциях триплетов ACA (c.1797_1798insACA) и TAC (c.1798_1799insTAC) в гене *BRAF*, в результате которых в активационном сегменте B-Raf между 599 и 600 позициями добавляется аминокислота треонин (p.T599_V600insT), что приводит к изменению конфигурации B-Raf и приобретению ей конститутивной киназной активности [8].

Альтернативный механизм активации RAS/MAPK-каскада связан со структурными перестройками гена *BRAF*. При ПА с частотой до 70% выявляется слияние генов *KIAA1549-BRAF* [7, 9–11]. В результате тандемной дупликации локуса 7q34 5'-концевой фрагмент *KIAA1549* сливается с 3'-концом *BRAF*. С частотой до 60% в образовании химерного транскрипта вовлекаются экзоны 1–16 *KIAA1549* и экзоны 9–18 *BRAF*; вариант транскрипта *KIAA1549* (экзон 15)–*BRAF* (экзон 9) встречается с частотой до 30% [9–11]. Слияние между экзонами 16 *KIAA1549* и 11 *BRAF* наблюдается с частотой до 10%, причем данный вариант слияния генов более характерен для ПА с миксоидным компонентом [7]. Экспрессия химерного гена приводит к продукции B-Raf с аномально высокой киназной активностью из-за потери регуляторного домена и, как следствие, к стабильной гиперактивации RAS/MAPK-сигнального пути. Отметим, что дупликация 7q34 с образованием химерного гена *KIAA1549-BRAF* наиболее распространена при ПА мозжечка (> 90%) и хиазмально-селлярной области (60%). При ПА полушарной локализации данная мутация встречается у 15–20% больных [12–14]. Наличие химерного транскрипта

KIAA1549-BRAF высокоспецифично для ПА и практически не встречается при ДА или ГГ [5].

С частотой менее 1% встречается слияние *BRAF* с другими генами-партнерами [9, 10, 15, 16]. Кроме того, описан механизм активации RAS/MAPK-каскада при участии гена *RAF1* [14]. Варианты химерных онкогенов с участием генов семейства RAF приведены в таблице.

Прогностическая значимость aberrаций, связанных с геном *BRAF*, весьма противоречива. *C. Hawkins* и соавт. продемонстрировали, что наличие химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* – благоприятный прогностический признак в группе пациентов с ПА после субтотальной резекции опухоли. При наличии транслокации *KIAA1549-BRAF* 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ)

Таблица

Химерные онкогены с участием генов семейства RAF, лежащие в основе дисрегуляции RAS/MAPK-сигнального пути у детей с LGG

Table

Fusion genes involving RAF gene family, which form the basis for RAS/MAPK pathway activation in pediatric LGG

5' ген-партнер 5' partner gene	Транскрипт Transcript	Последний экзон 5' гена-партнера Last observed exon of 5' partner gene	3' ген-партнер (ген семейства RAF) 3' partner gene	Транскрипт Transcript	Первый экзон 3' гена-партнера First observed exon on 3' partner gene	Гистологический вариант LGG Histological variant of LGG	Частота встречаемости*, % Incidence*, %	Cosmic ID	Источник Reference
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	16	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА, ПМА, ГГ, ПКА, ДА PA, PMA, GG, PKA, DA	53,83	COSF482	<i>M. Gierke, et al., 2016 [7]</i> <i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	15	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА, ПМА, ГГ, ПКА, ДА PA, PMA, GG, PKA, DA	17,62	COSF484	<i>M. Gierke, et al., 2016 [7]</i> <i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	16	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА, ПМА, ГГ PA, PMA, GG	6,69	COSF486	<i>M. Gierke, et al., 2016 [7]</i> <i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	18	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,65	COSF1229	<i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	15	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА PA	0,49	COSF1227	<i>A. Lin et al., 2012 [13]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	17	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,16	НД	<i>A. Lin, et al., 2012 [13]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	19	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	0,16	COSF1472	<i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	16	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,16	COSF1284	<i>S. Dahiya, et al., 2012 [12]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	15	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,16	COSF1477	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	13	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	0,16	COSF1475	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>FAM131B</i>	NM_001031690.2	2	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	1–1,5	COSF1190 COSF1192	<i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>FAM131B</i>	NM_001031690.2	3	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	1–1,5	COSF1194	<i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>FAM131B</i>	NM_001031690.2	1	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	1–1,5	COSF1192	<i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>RNF130</i>	NM_018434.6	3	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	< 1	COSF1484	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>CLCN6</i>	NM_001286.4	2	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА PA	< 1	COSF1441	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>MKRN1</i>	NM_013446.4	4	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА PA	< 1	COSF1445	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>GNAI1</i>	NM_002069.6	1	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	< 1	COSF1443	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>FXR1</i>	NM_005087.4	НД	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	НД ND	ГГ GG	< 1	НД	<i>J. Zhang, et al., 2013 [10]</i>
<i>MACF1</i>	NM_012090.5	НД	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	НД ND	ГГ GG	< 1	НД	<i>J. Zhang, et al., 2013 [10]</i>
<i>GIT2</i>	NM_057169.5	14	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	< 1	НД	<i>J. Helgager, et al., 2017 [15]</i>
<i>QKI</i>	NM_006775.3	НД	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	НД ND	ПА PA	< 1	НД	<i>J. Zhang, et al., 2013 [10]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	12	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	10	ПА PA	< 1	COSF662	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	11	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	8	ПА PA		COSF660	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	12	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	7	ПА PA		НД ND	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	11	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	9	ПА PA		НД ND	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>

Примечание: * частота встречаемости химерных онкогенов представлена согласно базе данных Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)

(<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/fusion>); ПА – пилоцитарная астроцитома; ПМА – пиломиксоидная астроцитома; ГГ – ганглиоглиома;

ПКА – плеоморфная ксантоастроцитома; ДА – диффузная астроцитома; НД – нет данных.

Notes: incidence of fusion oncogenes reported as present in Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) database (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/fusion>). PA – pilocytic astrocytoma, PMA – pilomyxoid astrocytoma, GG – ganglioglioma, PKA – pleomorphic xanthoastrocytoma, DA – diffuse astrocytoma, ND – no data.

составила $61 \pm 8\%$, при ее отсутствии – $18 \pm 8\%$ ($p = 0,0004$) [16]. А. Lin и соавт., изучив 106 случаев LGG у детей, не обнаружили статистически значимой разницы в БСВ [17], но отметили тенденцию к снижению риска рецидива при наличии *KIAA1549-BRAF* в сравнении с LGG другой генетической природы [13].

Характерная для LGG активирующая мутация *BRAF* V600E встречается в 5–10% случаев HGG. Как правило, *BRAF*-позитивные HGG представлены эпителиоидной ГБ, имеющей сходные гистологические особенности с анапластической ПКА, но худший прогноз [6]. Возможность злокачественной трансформации ПКА в анапластическую ПКА или эпителиоидную ГБ остается предметом дискуссий и требует дополнительного изучения.

Структурные нарушения и точечные мутации гена *BRAF* – перспективные мишени терапевтического воздействия. На сегодняшний день ряд селективных ингибиторов мутантной формы B-Raf находится на разных этапах клинических исследований. Обнадешающие результаты получены при использовании вемурафениба и дабрафениба у детей с LGG при наличии мутации *BRAF* V600E. Однако при применении ингибиторов B-Raf положительный ответ на терапию сопровождается развитием вторичной резистентности к лечению за счет возникновения спорадических мутаций в выходящих звеньях RAS/MAPK-сигнального пути, новых мутаций гена *BRAF* и сплайс-вариантов B-Raf V600E с отсутствием Ras-связывающего домена. Для преодоления реактивации RAS/MAPK-каскада предложено использовать ингибиторы B-Raf совместно с ингибиторами MEK. Селективные ингибиторы MEK, к которым относятся селуметиниб и траметиниб, с успехом применяют в качестве монотерапии у детей с рефрактерными к химиотерапии LGG при наличии химерных онкогенов *BRAF* [6, 18].

Вариации числа копий генов *CDKN2A/B* в глиомах. Ряд исследовательских групп показал, что негативное влияние на прогноз LGG у детей оказывает делеция короткого плеча хромосомы 9 [19–21]. Патогенетическая значимость данной хромосомной аберрации связана с локализацией в регионе 9p21.3 генов-супрессоров опухолевого роста *CDKN2A* (*p16*, *INK4A*) и *CDKN2B* (*p15*, *INK4B*). Гены *CDKN2A/B* кодируют ингибиторы циклин-зависимых киназ семейства INK4 и выполняют ключевую роль в контроле клеточного цикла, регулируя прохождение контрольной точки G1/S. Замечено, что потеря гетерозиготности генов *CDKN2A/B* обуславливает агрессивное клиническое течение LGG. В исследовании E.F. Rodriguez и соавт. в 20% случаев (3/15) ПА с анапластическим компонентом наблюдалась гомозиготная делеция *CDKN2A/B* [19].

В отдельную молекулярно-генетическую подгруппу предложено относить LGG у детей, у которых делеция *CDKN2A/B* сочетается с мутацией *BRAF* V600E. По данным A. Lassaletta и соавт., делеция *CDKN2A* приводит к снижению БСВ всей когорты пациентов с LGG, однако негативное прогностическое значение делеции *CDKN2A* усиливается при наличии *BRAF* V600E: 5-летняя БСВ составила 24,0 и 68,7%; 10-летняя БСВ – 0 и 45,9% для *CDKN2A* дефицитных и сбалансированных LGG соответственно ($p = 0,005$) [3]. С. Horbinski и соавт. также отметили, что делеция *CDKN2A* приводит к снижению БСВ пациентов. Негативное прогностическое значение делеции *CDKN2A* усиливается при наличии мутации или структурных перестроек гена *BRAF*, однако различия не достигают статистической значимости [20].

L. Frazão и соавт. оценили риск злокачественной трансформации LGG при сочетании мутации *BRAF* V600E и делеции локуса 9p21 в геноме опухоли. Согласно приведенным данным, в исследованной серии образцов LGG злокачественная трансформация наблюдалась в 2 (6%) случаях: у одного больного ПКА мозжечка через 2 года трансформировалась в ГБ; у второго пациента АА стала результатом злокачественной трансформации полусферной ПА спустя 13 лет от постановки диагноза. При сравнении молекулярно-генетического профиля первичных доброкачественных опухолей и анапластических рецидивов было обнаружено, что характерные для HGG нарушения изначально присутствовали в опухоли, несмотря на ее доброкачественную морфологию. У пациента с ранним анапластическим рецидивом, помимо гомозиготной делеции *CDKN2A/B*, присутствовала мутация *BRAF* V600E; у пациента с поздним рецидивом – только делеция *CDKN2A/B* [21]. G. López и соавт. также отметили, что в ПА со слиянием генов *KANK1-NTRK2* злокачественная трансформация обусловлена делецией *CDKN2A/B* [22].

Таким образом, несмотря на доброкачественный характер ПА, при выявлении делеции *CDKN2A/B* пациентов следует относить к группе высокого риска.

Особенности молекулярного патогенеза глиом высокой степени злокачественности у детей и подростков. В 2012 году две независимые исследовательские группы – J. Schwartzenuber и соавт. и G. Wu и соавт. – впервые показали, что ГБ у детей и подростков имеют соматические мутации в гене *H3F3A* (*H3 histone, family 3A*) [23, 24]. Драйверными событиями, провоцирующими опухолевый рост, являются мутации K27M и G34R/V (замена остатка лизина на остаток метионина в 27 позиции

и остатка глицина на остаток аргинина или валина в 34 позиции аминокислотной последовательности гистона H3.3 соответственно). Описанные соматические мутации возникают в N-концевой области гистона H3.3, которая подвергается посттрансляционным модификациям, включая метилирование, ацетилирование и убиквитинирование остатков лизина. Несмотря на наличие мутации только в 1 из 15 генов, кодирующих семейство гистонов H3, присутствие *H3 K27M* или *H3 G34R/V* значительно снижает активность комплекса PRC2 (*polycomb repressive complex 2*). Белки семейства поликомб – эпигенетические регуляторы, которые, модифицируя гистоны, подавляют активность множества генов, контролирующих процессы дифференцировки и пролиферации клеток. Мутантная форма гистона *H3K27M* обладает более высокой аффинностью к субъединице EZH2 комплекса PRC2 в сравнении с белком дикого типа и при связывании аллостерически ингибирует ее метилтрансферазную активность. Несмотря на то что остаток глицина в позиции 34 (*H3G34*) не подвергается модификациям, мутация *H3 G34R/V* определяет снижение метилирования остатка лизина в положении 36 (*H3K36*) из-за ингибирования метилтрансферазы SETD2. Таким образом, мутации *K27M* и *G34R/V* в гене *H3F3A* нарушают метилирование гистона H3.3, приводя к перераспределению три-метилированных фракций *H3K27me3* и *H3K36me3*, в результате чего хроматин переходит в бивалентное состояние с *H3K4me3*, аналогичное эмбриональным стволовым клеткам, инициируя онкогенез [25].

D. Sturm и соавт. исследовали транскриптомные профили ГБ с мутациями *K27M* и *G34R/V* в гене *H3F3A* [26]. Характерный профиль экспрессии генов в опухолях с *H3 K27M* оказался схож с экспрессией генов на поздней стадии онтогенеза таламуса и стриатума, в то время как в образцах опухолей с *H3 G34R* – на ранней стадии эмбрионального развития неокортекса. Вероятно, это указывает на разное происхождение клеток-предшественниц опухолевого роста для этих подгрупп HGG. Отметим, что профили экспрессии генов ГБ таламуса и ствола головного мозга продемонстрировали сильное сходство, что дает основание предполагать их общее происхождение [26, 27].

Диффузные глиомы с мутацией *H3 K27M*. Интересным представляется тот факт, что для мутаций в «горячих точках» гена *H3F3A* установлена корреляция с локализацией опухоли. Наиболее типичная локализация диффузных глиом с мутацией *K27M* – область средней линии головного мозга. Частота встречаемости *H3 K27M*, по данным

разных исследователей, составляет до 94% в диффузных глиомах ствола и до 65% – в глиомах таламуса у детей [27–31]. В диффузных глиомах ствола с диким типом гена *H3F3A* может присутствовать мутация *K27M* в генах *HIST1H3B* и *HIST1H3C*, кодирующих гистон H3.1, с частотой 25 и 1–2% соответственно [24, 30].

Мутация *H3F3A K27M* имеет прогностическое значение и ассоциирована с худшим прогнозом по сравнению с пациентами, имеющими дикий тип гена *H3F3A* (медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,8 против 55 мес.) [28] или мутацию *K27M* в генах *HIST1H3B/C* (9,2 против 15,0 мес.) [30]. Учитывая крайне неблагоприятные показатели выживаемости пациентов с *H3 K27M*, в обновленной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года (издание 4-е, пересмотренное) введена новая нозологическая единица, объединяющая астроцитарные глиомы *Grade II–IV* у детей – «диффузная срединная глиома с мутацией *H3 K27M*». Независимо от наличия ядерной атипии, фигур митозов, эндотелиальной пролиферации и областей некрозов диффузные глиомы средней линии с мутацией *H3 K27M* следует расценивать как *Grade IV* [2].

Таким образом, данные гистологического исследования не всегда отражают агрессивность клинического течения и прогноз заболевания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, вне зависимости от гистологического варианта, все глиомы срединной локализации должны быть исследованы на наличие мутации *K27M* в гене *H3F3A* [2]. Исследование мутационного статуса гена *H3F3A* было добавлено также в рекомендации NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2018 года (версия 2.2018) [32].

Долгое время мутация *K27M* в гене *H3F3A* считалась патогномоничной для срединных HGG у детей. За последние несколько лет ряд исследовательских групп отметил, что и у взрослых пациентов с глиомами срединной локализации возможно наличие мутации *H3 K27M* [33–35]. Так, *K.C. Schreck и соавт.* сообщают о наличии *H3 K27M* в 15% случаев HGG (18/123), соответствующих диагностическим критериям термина ВОЗ «диффузная срединная глиома» у взрослых пациентов в возрасте 19–86 лет (медиана – 51 год) [33]. *A. Ebrahimi и соавт.* указывают на еще большую частоту встречаемости *H3 K27M* у взрослых пациентов – 24% (у 7 из 29 человек) [34]. В отличие от диффузных глиом ствола у детей, где частота мутации *K27M* в гене *H3F3A* достигает 94%, у взрослых *H3 K27M* с наибольшей частотой встречается в HGG таламуса и спинного мозга [29, 35]. Более того, если для диффузных глиом средней линии у детей наличие *H3 K27M* – крайне

неблагоприятный прогностический фактор, то для супратенториальных глиом у взрослых с мутацией K27M и диким типом гена *H3F3A* показатели выживаемости достоверно не отличаются [35].

В то же время *G. López и соавт.* отметили, что *H3* K27M может присутствовать в HGG с низкой аллельной частотой (3–8%), что связывают с делецией 1q42.12, где картирован ген *H3F3A* [36]. С одной стороны, мутация могла носить драйверный характер как раннее событие в онкогенезе, однако клетки могли вторично утратить длинное плечо хромосомы 1, несущее мутантный аллель. Данная гипотеза свидетельствует о важности мутации *H3* K27M только для инициации канцерогенеза, но не для поддержания злокачественного фенотипа. С другой стороны, данная мутация могла возникнуть после делеции 1q в одном из субклонов опухоли, что указывает на внутриопухолевую гетерогенность и ставит под сомнение драйверный характер замены *H3* K27M для определенной подгруппы опухолей.

Наряду с этим было продемонстрировано, что *H3* K27M может присутствовать как в гистологически верифицированных HGG, так и LGG. Описаны единичные случаи выявления мутации K27M в гене *H3F3A* при субэпендимомах [34], ГГ [37, 38] и ПА [34, 38–41]. Прогностическое значение *H3* K27M в отношении как БСВ, так и ОБ пациентов в подгруппе LGG весьма противоречиво. Тем не менее не вызывает сомнений, что LGG с мутацией *H3* K27M обладают более агрессивным клиническим течением в сравнении с LGG другой генетической природы.

Помимо этого, описаны спорадические случаи выявления *H3* K27M при полушарных астроцитомах. *G. López и соавт.* представили клинический случай пациентки в возрасте 20 лет с диффузной полушарной астроцитомой, у которой была обнаружена мутация K27M в гене *H3F3A*, а также химерный ген *EPB41L2* (экзон 11) – *BRAF* (экзон 10) [42].

Замечено, что в редких случаях мутация *H3* K27M сочетается с *BRAF* V600E. *M. Pagès и соавт.*, исследовав серию из 54 ГГ срединной локализации, в 50% случаев (27 из 54 случаев) обнаружили активирующую мутацию *BRAF* V600E; в 9,3% (5 из 54 случаев) данная мутация сочеталась с *H3* K27M. Двойное иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к DCX (маркер нейробластов) и GFAP (маркер глиальных клеток) показало, что обе мутации присутствуют как в нейрональном, так и в глиальном компонентах ГГ [37].

Вышеизложенное указывает на гетерогенность среди подгруппы диффузных срединных глиом с мутацией *H3* K27M. Термин «диффузная срединная глиома с мутацией *H3* K27M», предложенный в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года,

справедлив только для астроцитарных опухолей срединной локализации с инфильтративным ростом у детей. Для опухолей, не подходящих под данные критерии, прогностическая значимость мутации K27M в гене *H3F3A* не определена, в связи с чем они не могут расцениваться как *Grade IV* только на основании обнаруженной мутации.

Злокачественные глиомы с мутацией *H3* G34R/V. В ГБ полушарной локализации с частотой до 16% обнаруживается мутация в гене *H3F3A* в виде замены глицина на аргинин или валин в 34 кодоне (вариант G34R/V) [43]. HGG с мутацией *H3* G34R/V морфологически гетерогенны и могут быть представлены не только классической картиной злокачественной астроцитарной глиомы с выраженным ядерным полиморфизмом, высокой митотической активностью, пролиферацией эндотелия сосудов и зонами некроза, но и состоять из обширных участков мелких округлых мономорфных клеток с участками нейробластической дифференцировки, формирующими розетки Хомера–Райта (PNET-like фенотип). Тем не менее оба гистологических варианта HGG с мутацией *H3* G34R/V имеют сходные клиническое течение и прогноз заболевания [44].

Выявление мутации G34R/V в гене *H3F3A* расценивается как относительно благоприятный прогностический фактор благодаря корреляции с полушарным расположением и возможности тотального или близкого к тотальному удаления опухоли. Кроме того, HGG с мутацией *H3* G34R/V – единственная молекулярная подгруппа глиом у детей, в которой с высокой частотой (до 74%) наблюдается метилирование промотора гена *MGMT* (*O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase*) [45]. У взрослых пациентов потеря экспрессии (сайлесинг) гена *MGMT* повышает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическому действию алкилирующих препаратов, в том числе темозоломиду, и лучевой терапии. Тем не менее медиана БСВ и ОБ у детей в группе HGG с мутацией G34R/V не превышает 9 и 22 мес. соответственно. В большинстве случаев наблюдается продолженный рост опухоли, реже – лептоменингеальная диссеминация [43, 45].

Злокачественные глиомы с мутацией в генах *IDH1/2*. Наиболее изученные благоприятные прогностические факторы в оценке БСВ и ОБ у взрослых пациентов – мутации в генах *IDH1* и *IDH2* (*isocitrate dehydrogenase* – IDH). Белковыми продуктами генов являются цитоплазматическая и митохондриальная форма НАДФ⁺-зависимых изоцитратдегидрогеназ соответственно. Точечные соматические мутации *IDH1* R132H и *IDH2* R172K

в каталитическом домене ферментов нарушают их функциональную активность, приводя к накоплению онкометаболита 2-гидроксиглутарата и снижению образования НАДФ-Н [46].

Показано, что 2-гидроксиглутарат – конкурентный ингибитор α -кетоглутаратзависимых диоксигеназ, к которым относятся пролилгидроксилаза HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор-1 α), метилцитозинные гидроксилазы семейства TET и гистоновые лизин-деметилазы. Снижение гидроксилирования по остаткам пролина нарушает деградацию HIF-1 α в протеасомах, приводя к развитию псевдогипоксии. Стабилизированный HIF-1 α усиливает транскрипцию генов эритропоэтина (EPO) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) для стимуляции эритропоэза и ангиогенеза [46]. В эксперименте на культуре клеток *S. Turcan* и соавт. продемонстрировали, что мутации *IDH1* изменяют паттерны метилирования ДНК и гистонов, приводя к гиперметилированию опухолевого генома [47].

Низкий уровень НАДФ-Н, в свою очередь, нарушает работу ферментативных антиоксидантных систем, приводя к неспособности клеток опухоли нейтрализовать свободные радикалы, что делает их более чувствительными к химио- и радиотерапии [45].

Мутации генов *IDH1/2* в глиомах у детей выявляют в редких случаях. *I. Pollack* и соавт. отметили, что у детей старше 14 лет мутация *IDH1* R132H в HGG встречается с частотой до 16% и сохраняет благоприятное влияние на прогноз заболевания [48].

Злокачественные глиомы с транслокацией генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*. *G. Wu* и соавт., проанализировав данные полногеномного (*whole genome sequencing* – WGS) и полнотранскриптомного секвенирования (*whole transcriptome sequencing* – WTS) 127 образцов HGG, обнаружили химерные гены с участием *NTRK1/2/3* (*TPM3-NTRK1*, *BTBD1-NTRK3*, *ETV6-NTRK3*, *VCL-NTRK2* и *AGBL4-NTRK2*) в 6% (в 8 из 127) случаев HGG у детей. Интересным фактом стало присутствие химерных генов у 40% (у 4 из 10) детей младше 3 лет с HGG с локализацией вне ствола головного мозга. В эксперименте на мышиных моделях было доказано, что *TPM3-NTRK1* и *BTBD1-NTRK3* – онкогенные факторы в развитии высокозлокачественной астроцитомы [24].

Гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* (*Neurotrophic Receptor Tyrosine*) кодируют соответствующие тропомиозин-рецепторные киназы TrkA, TrkB и TrkC. Образование химерных генов с участием *NTRK1/2/3* приводит к конститутивной активации или гиперэкспрессии Trk, что влечет за собой активацию нижележащих звеньев сигнальных путей PI3K/AKT, RAS/MAPK и PLC- γ .

Определение химерных генов с вовлечением *NTRK1/2/3* у пациентов с HGG представляется особенно актуальным, поскольку в 2018 году *Food and Drug Administration* (FDA) одобрило применение ларотректиниба – селективного ингибитора Trk – для любых неоперабельных или метастатических солидных опухолей при наличии транслокаций *NTRK1/2/3* [49]. Эффективность и безопасность ларотректиниба оценивали в открытых многоцентровых исследованиях LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687) и NAVIGATE (NCT02576431). По данным, опубликованным на ноябрь 2018 года, препарат продемонстрировал высокую эффективность: частота объективного ответа на терапию составила 75% (22% – полный ответ; 53% – частичный ответ). В исследованиях *in vitro* ларотректиниб подтвердил противоопухолевую активность в отношении клеточных линий с гиперэкспрессией Trk, а также конститутивной активации Trk, обусловленной отсутствием регуляторного домена в результате слияния *NTRK1/2/3* с генами-партнерами. Однако было зафиксировано, что применение ларотректиниба вызывает приобретенную резистентность к лечению в результате мутации *NTRK1* G595R, а также мутаций G623R, G696A и F617L в киназном домене TrkC. Продолжается разработка Trk-ингибиторов 2-го поколения (LOXO-195), способных преодолеть приобретенную резистентность к ларотректинибу [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование молекулярно-биологических особенностей глиом у детей доказывает их уникальный генетический и эпигенетический профиль. Открытие новых патогенетических и прогностических маркеров позволило определить молекулярные подтипы глиальных опухолей у детей, которые отличаются по клиническому течению и не всегда коррелируют с данными гистологического исследования. Представление о молекулярно-генетических нарушениях в геноме опухоли в совокупности с клиническими проявлениями позволяет создать схему стратификации пациентов на группы риска. В группу высокого риска относят пациентов с наличием мутаций *BRAF* V600E, *H3F3A* K27M и делеции генов-онкосупрессоров *CDKN2A/B*.

Идентификация патогенетических молекулярных маркеров открывает широкие возможности для использования таргетной терапии. Для некоторых из них (активирующая мутация *BRAF* V600E, транслокации с участием генов *BRAF* и *NTRK1/2/3*) уже одобрено применение селективных ингибиторов и получены первые оптимистичные результаты лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Papusha L.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Druy A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Литература

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol* 2018; 20: iv1–iv86.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803–20.
- Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnatry R., et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2934–41.
- Eisenhardt A.E., Olbrich H., Röring M., Janzarik W., Anh T.N., Cin H., et al. Functional characterization of a BRAF insertion mutant associated with pilocytic astrocytoma. *Int J Cancer* 2011 Nov 1; 129 (9): 2297–303.
- Penman C.L., Faulkner C., Lowis S.P., Kurian K.M. Current Understanding of BRAF Alterations in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Targeting in Pediatric Low-Grade Gliomas. *Front Oncol* 2015; 5: 54–64.
- Sturm D., Pfister S.M., Jones D.T.W. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol* 2017; 35 (21): 2370–7.
- Gierke M., Sperveslage J., Schwab D., Beschorn R., Ebinger M., Schuhmann M.U., 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* 2016; 142 (1): 89–100.
- Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., 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* 2011; 121 (3): 397–405.
- Jones D.T., Hutter B., Jäger N., Korshunov A., Kool M., Warnatz H.J., et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013 Aug; 45 (8): 927–32.
- Zhang J., Wu G., Miller C.P., Tatevosian R.G., Dalton J.D., Tang B., et al. Whole-Genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nature Genet* 2013; 45 (6): 602–12.
- Forshaw T., Tatevosian R.G., Lawson A.R.J., Ma J., Neale G., Ogunkolade B.W., et al. Activation of the ERK/MAPK pathway: a signature genetic defect in posterior fossa pilocytic astrocytomas. *J Pathol* 2009; 218 (2): 172–81.
- Dahiya S., Yu J., Kaul A., Leonard J.R., Gutmann D.H. Novel BRAF Alteration in a Sporadic Pilocytic Astrocytoma. *Case Rep Med* 2012; 418672.
- Lin A., Rodriguez F.J., Karajannis M.A., Williams S.C., Legault G., Zagzag D., et al. BRAF alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel KIAA1549:BRAF fusion variants. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (1): 66–72.
- Jones D.T., Kocalkowski S., Liu L., Pearson D.M., Ichimura K., Collins V.P. Oncogenic RAF1 rearrangement and a novel BRAF mutation as alternatives to KIAA1549:BRAF fusion in activating the MAPK pathway in pilocytic astrocytoma. *Oncogene* 2009; 28 (20): 2119–23.
- Helgager J., Lidov H.G., Mahadevan N.R., Kieran M.W., Ligon K.L., Alexandrescu S. A novel GIT2–BRAF fusion in pilocytic astrocytoma. *Diagn Pathol* 2017; 12 (1): 82–7.
- Cin H., Meyer C., Herr R., Janzarik W.G., Lambert S., Jones D.T., et al. Oncogenic FAM131B–BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (6): 763–74.
- Hawkins C., Walker E., Mohamed N., Zhang C., Jacob K., Shirinian M., et al. BRAF–KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low grade astrocytoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (14): 4790–8.
- Tateishi K., Nakamura T., Yamamoto T. Molecular genetics and therapeutic targets of pediatric low-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2019 Apr; 36 (2): 74–83.
- Rodriguez E.F., Scheithauer B.W., Giannini C., Ryner A., Cen L., Hooley B., et al. PI3K/AKT pathway alterations are associated with clinically aggressive and histologically anaplastic subsets of pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (3): 407–20.
- Horbinski C., Nikiforova M.N., Hagenkord J.M., Hamilton R.L., Pollack I.F. Interplay among BRAF, p16, p53, and MIB1 in pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2012; 14 (6): 777–89.
- Frazão L., do Carmo Martins M., Nunes V.M., Pimentel J., Faria C., Miguéns J., et al. BRAF V600E mutation and 9p21: CDKN2A/B and MTAP co-deletions – Markers in the clinical stratification of pediatric gliomas. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 1259.
- López G.Y., Perry A., Harding B., Li M., Santi M. CDKN2A/B Loss Is Associated with Anaplastic Transformation in a Case of NTRK2 Fusion-positive Pilocytic Astrocytoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45 (2): 174–8.
- Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.Y., Jones D.T., Pfaff E., Jacob K.,

- et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012; 482: 226–31.
24. Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S., Rankin S.L., Ju B., Li Y., et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014; 46 (5): 444–50.
 25. Stafford J.M., Lee C.H., Voigt P., Descostes N., Saldaña-Meyer R., Yu J.R., et al. Multiple modes of PRC2 inhibition elicit global chromatin alterations in H3K27M pediatric glioma. *Sci Adv* 2018; 4 (10): eaau5935.
 26. Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T., Konermann C., et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012 Oct 16; 22 (4): 425–37.
 27. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Mulcahy Levy J.M. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol* 2018; 37 (2): 53–63.
 28. Khuong-Quang D.A., Buczkowicz P., Rakopoulos P., Liu X.Y., Fontebasso A.M., Bouffet E., et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012; 124 (3): 439–47.
 29. Solomon D., Wood M., Tihan T., Bollen A.W., Gupta N., Phillips J.J., 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* 2015; 26 (5): 569–80.
 30. Castel D., Philippe C., Calmon R., Le Dret L., Truffaux N., Boddaert N., et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol* 2015; 130 (6): 815–27.
 31. Wang L., Li Z., Zhang M., Piao Y., Chen L., Liang H., et al. H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations. *Hum Pathol* 2018; 78: 89–96.
 32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers. Version 2.2018. Режим доступа: [электронный ресурс] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cns.pdf. (дата обращения 21.12.2018).
 33. Schreck K.C., Ranjan S., Skorupan N., Bettegowda C., Eberhart C.G., Ames H.M., et al. Incidence and clinicopathologic features of H3 K27M mutations in adults with radiographically-determined midline gliomas. *J Neurooncol* 2019; 143 (1): 87–93.
 34. Ebrahimi A., Skardelly M., Schuhmann M.U., Ebinger M., Reuss D., Neumann M., et al. High frequency of H3 K27M mutations in adult midline gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 839–50.
 35. Meyronet D., Esteban-Mader M., Bonnet C., Joly M.O., Uro-Coste E., Amiel-Benouaich A., et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol* 2017; 19 (8): 1127–34.
 36. López G.Y., Oberheim Bush N.A., Phillips J.J., Bouffard J.P., Moshel Y.A., Jaeckle K., et al. Diffuse midline gliomas with subclonal H3F3A K27M mutation and mosaic H3.3 K27M mutant protein expression. *Acta Neuropathol* 2017; 134 (6): 961–3.
 37. Pages M., Beccaria K., Boddaert N., Saffroy R., Besnard A., Castel D., et al. Co-occurrence of histone H3 K27M and BRAF V600E mutations in paediatric midline grade I ganglioglioma. *Brain Pathol* 2018; 28: 103–11.
 38. Orillac C., Thomas C., Dastagirzada Y., Hidalgo E.T., Golfinos J.G., Zagzag D., et al. Pilocytic astrocytoma and glioneuronal tumor with histone H3 K27M mutation. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4 (1): 84.
 39. Hochart A., Escande F., Rocourt N., Grill J., Koubi-Pick V., Beaujot J., et al. Long survival in a child with a mutated K27M-H3.3 pilocytic astrocytoma. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2 (4): 439–43.
 40. El Ahmadi T.Y., Plitt A., Kafka B., Aoun S.G., Raisanen J.M., Orr B., et al. H3 K27M Mutations in Thalamic Pilocytic Astrocytomas with Anaplasia. *World Neurosurg* 2019; 124: 87–92.
 41. Morita S., Nitta M., Muragaki Y., Komori T., Masui K., Maruyama T., et al. Brainstem pilocytic astrocytoma with H3 K27M mutation: case report. *J Neurosurg* 2018; 129 (3): 593–7.
 42. López G., Oberheim Bush N.A., Berger M.S., Perry A., Solomon D.A. Diffuse non-midline glioma with H3F3A K27M mutation: a prognostic and treatment dilemma. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5 (1): 38.
 43. Yoshimoto K., Hatae R., Sangatsuda Y., Suzuki S.O., Hata N., Akagi Y., et al. Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution. *Brain Tumor Pathol* 2017; 34 (3): 103–12.
 44. Gianno F., Antonelli M., Ferretti E., Massimino M., Arcella A., Giangaspero F. Pediatric high-grade glioma: A heterogeneous group of neoplasms with different molecular drivers. *Glioma* 2018; 1: 117–24.
 45. Korshunov A., Capper D., Reuss D., Schrimpf D., Ryzhova M., Hovestadt V., et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (1): 137–46.
 46. Maus A., Peters G.J. Glutamate and alpha-ketoglutarate: key players in glioma metabolism. *Amino Acids* 2017; 49 (1): 21–32.
 47. Turcan S., Rohle D., Goenka A., Walsh L.A., Fang F., Yilmaz E., et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012 Feb 15; 483 (7390): 479–83.
 48. Pollack I.F., Hamilton R.L., Sobol R.W., Nikiforova M.N., Lyons-Weiler M.A., Laframboise W.A., et al. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: A report from the Children's Oncology Group. *Child's Nervous System* 2011; 27 (1): 87–94.
 49. U.S. Food and Drug Administration. Режим доступа [электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions-0> (дата обращения 04.07.2019).
 50. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018 May; 19 (5): 705–14.